

28 avril 2022

Réponse rapide

COVID-19 et Immunoprophylaxie par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN : 978-2-550-91766-3

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Immunoprophylaxie par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2. Québec, Qc : INESSS; 2022. 64 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE.....	1
PRÉSENTATION DE LA DEMANDE.....	7
1 DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES.....	12
1.1 Données précliniques	12
1.2 Données de pharmacocinétiques	13
2 MÉTHODOLOGIE.....	14
3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS.....	22
3.1 État actuel des connaissances scientifiques	22
3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19	22
3.1.2 Données cliniques sur l'innocuité	27
3.2 Positions d'autres organisations et modalités d'usage.....	28
3.3 Aspects économiques	29
3.4 Perspective des cliniciens	29
DISCUSSION.....	33
RÉFÉRENCES.....	38
ANNEXE A.....	45
Stratégie de repérage d'information scientifique	45
ANNEXE B.....	51
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	51
Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	52
ANNEXE C.....	59
Recommandations cliniques	59
ANNEXE D.....	61
Liste des cliniciens consultés.....	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique.....	15
Tableau 2	Critères de sélection de la littérature grise.....	16
Tableau 3	Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté	19
Tableau B-1	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)	51
Tableau B-2	Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité	52
Tableau B-3	Résultats des études primaires incluses.....	54
Tableau B-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique	56
Tableau C-1	Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts	59
Tableau D-1	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 pour cette réponse rapide	61
Tableau D-2	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire	61

COVID-19 et immunoprophylaxie par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 28 avril 2022

Considérations dans la prise de positions

Efficacité et innocuité

- Données scientifiques tirées de l'étude PROVENT et d'études de cohortes suggérant une réduction d'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 chez une population ciblée non vaccinée;
- Profil d'innocuité acceptable;
- Généralisabilité incertaine des résultats, notamment en raison de l'évolution du contexte épidémiologique québécois (p.ex., variant prédominant différent de l'étude et plus transmissible, profil de vaccination de la population, la sous-représentativité des personnes immunosupprimées);
- Mécanisme d'action d'Evusheld^{MC} (immunisation passive) et demi-vie terminale moyenne d'environ 3 mois;
- Activité neutralisante de chaque anticorps composant Evusheld^{MC} contre les sous-variants d'Omicron, mesurée *in vitro*;

Aspects contextuels

- Recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) pour la deuxième dose de rappel pour les personnes immunosupprimées notamment;
- Autorisation de Santé Canada pour la commercialisation d'un vaccin à sous-unité protéique à la fin du mois de mars 2022, une alternative aux vaccins à ARNm;
- Absence d'option alternative comme traitement en prophylaxie préexposition;

- Augmentation des hospitalisations en dépit de la proportion élevée de personnes adéquatement vaccinées dans la population et celle ayant reçu une dose de rappel;

Aspects cliniques

- Malgré la vaccination, certaines personnes avec une immunité cellulaire ou humorale compromise, soit par une condition de santé ou le traitement de celle-ci, sont susceptibles de ne pas développer une réponse immunitaire adéquate au SRAS-CoV-2, les rendant à très haut risque d'évolution défavorable.

En tenant compte de ces considérations, l'INESSS estime que :

Prophylaxie préexposition

Adultes¹ non adéquatement protégés

À moins d'une contre-indication et en fonction du calendrier vaccinal recommandé par le comité sur l'immunisation du Québec puis du contexte épidémiologique provincial, un traitement en **prophylaxie préexposition** avec la combinaison tixagevimab / cilgavimab **pourrait être envisagé au cas par cas**, minimalement deux semaines après avoir reçu un vaccin contre la COVID-19, chez des adultes non infectés par le SRAS-CoV-2 qui présentent une immunosuppression sévère quel que soit le statut vaccinal²



Pourraient être considérées comme présentant une **immunosuppression sévère**, les personnes se trouvant dans une des situations suivantes³ :

- Ayant subi une transplantation d'organe solide et recevant des traitements immunosuppresseurs
- Thérapie anti-cellule B (anticorps monoclonaux ciblant le CD19, le CD20, le CD22, le CD30, et BAFF (p. ex. ocrélizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, obinutuzumab, blinatumomab, daratumumab, basiliximab, brentuximab, belimumab, globulines anti-thymocytes)

¹ Inclut les femmes allaitantes.

² L'intervalle minimal entre l'administration de la combinaison tixagevimab / cilgavimab et une prochaine dose de vaccin reste à être déterminé par le CIQ.

³ Ne sont pas considérées comme immunosupprimées sévères et à très haut risque d'évolution défavorable les personnes prenant un immunomodulateur (p.ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (tel que TNF α , IL-1, IL-6, IL-17/23, intégrines) ainsi qu'un inhibiteur des Janus kinases utilisé en monothérapie OU une corticothérapie considérée comme non immunosuppressive OU un antimétabolite en monothérapie comme le méthotrexate OU une combinaison d'immunosuppresseurs pour lesquels le risque de complication de COVID-19 est jugé non significatif (p. ex. combinaison de biothérapies dirigées contre des médiateurs spécifiques de l'inflammation ou leurs récepteurs, combinaison méthotrexate et biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur). Cette liste non exhaustive ne se substitue pas au jugement du clinicien.

- Traitement par récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la reconstitution immunitaire complète
- [Déficit immunitaire primaire sous traitement substitutif d'immunoglobulines humaines](#) non spécifiques intraveineuses (IgIV) ou sous-cutanées (IgSC) (p.ex. immunodéficience commune variable, déficit immunitaire combiné). *Pour les autres déficits immunitaires primaires, se référer à l'immunologue traitant.*
- Traitement actif d'une tumeur solide ou d'un cancer hématologique jugé fortement immunosuppresseur par le médecin traitant⁴
- Infection avec le virus de l'immunodéficience humaine non traitée de stade 3 ou avancée ou personne atteinte du syndrome d'immunodéficience acquise (lymphocyte T CD4 moins de 200)
- Prise d'un agent alkylant pour le traitement d'une maladie rhumatologique (p.ex. cyclophosphamide)
- Traitement avec un corticostéroïde général à forte dose (soit au moins 20 mg/jour de prednisone, ou l'équivalent) et minimalement depuis trois semaines

L'essai clinique PROVENT a été réalisé chez des participants non vaccinés à l'amorce du traitement pendant une période où le variant OMICRON ne circulait pas. Des incertitudes scientifiques demeurent concernant l'impact clinique d'une baisse d'activité neutralisante de la combinaison tixagévimab/cilgavimab avec de futurs variants et sous-variants, ainsi que sur le risque de développement de mutations à la suite de l'usage d'une dose potentiellement sous-thérapeutique de la combinaison tixagévimab/cilgavimab.

Adultes⁵ non adéquatement vaccinés en raison d'une justification médicale

À moins d'une contre-indication et en fonction du contexte épidémiologique provincial, un traitement en **prophylaxie préexposition** avec la combinaison tixagevimab / cilgavimab **pourrait être envisagé au cas par cas**, chez des adultes non infectés par le SRAS-CoV-2 qui présentent au moins une condition à risque élevé de complication de la COVID-19, qui sont non vaccinés ou chez qui la primovaccination est incomplète en raison d'une justification médicale (p. ex. allergie confirmée par un allergologue et échec de désensibilisation [ou désensibilisation contre-indiquée pour des raisons médicales], antécédent de

⁴ Certaines thérapies biologiques ciblées ne sont pas considérées comme immunosuppressives.

⁵ Inclus les femmes allaitantes.

myocardite liée au vaccin à ARNm) ET absence d'alternative disponible.

Pourraient être considérées comme à risque de développer une forme sévère de la COVID-19, les personnes avec une des situations suivantes :



- 60 ans et plus OU
- 18 ans et plus avec AU MOINS UNE des conditions suivantes
 - Hémoglobinopathie⁶
 - Insuffisance rénale chronique
 - Insuffisance hépatique chronique
 - Obésité (risque accru avec IMC ≥ 35)
 - Diabète (risque accru si non contrôlé)
 - Hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée)
 - Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
 - Insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV
 - Maladie pulmonaire chronique (p.ex. MPOC, asthme modéré à sévère)

Adultes adéquatement vaccinés/protégés



Un traitement en **prophylaxie préexposition** avec la combinaison tixagevimab / cilgavimab est **déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'état actuel des connaissances scientifiques et de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

Femmes enceintes ou qui allaitent ou enfants/adolescents



Si les avantages potentiels surpassent les inconvénients et à moins d'une contre-indication, un traitement en **prophylaxie pré-exposition** avec la combinaison tixagevimab / cilgavimab, **pourrait exceptionnellement être envisagé au cas par cas**, chez une personne de moins de 18 ans ou une femme enceinte ou qui allaite (populations exclues de PROVENT) s'il présente au moins UNE condition d'éligibilité parmi la liste ci-haut ET après discussion avec un spécialiste par exemple en infectiologie pédiatrique, en médecine materno-fœtale, ou en immunologie.



L'usage en prophylaxie pré-exposition de la combinaison tixagévimab/cilgavimab est **déconseillé** chez un enfant de moins de 12 ans (ou moins de 40 kg) en dehors d'un protocole de recherche (population exclue de PROVENT ; il n'existe aucune dose pédiatrique connue).

⁶ Aucun participant dans l'essai clinique, basé sur des études de cohorte exposant un surrisque de mortalité de plus 30 %.

Prophylaxie préexposition



L'usage en prophylaxie préexposition du sotrovimab est **déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'état actuel des connaissances scientifiques et de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

Prophylaxie post-exposition



L'usage en prophylaxie post-exposition de la combinaison tixagévimab/cilgavimab ou du sotrovimab est **déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'état actuel des connaissances scientifiques et de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels.

Autres considérations importantes

Les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets chez une clientèle dont l'immunité est compromise et chez qui la vaccination ne prévient pas nécessairement les complications de la COVID-19. Si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques, la participation aux efforts de recherche devrait être privilégiée. L'acquisition et la consolidation des savoirs sont déterminantes pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 dans le contexte des variants et l'état d'avancement de la campagne de vaccination.

Les variants SRAS-CoV-2 circulant pourraient être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé devraient rester à l'affût de la littérature, des lignes directrices et de l'information sur les variants circulants dans la province ainsi que la résistance à la combinaison tixagévimab/cilgavimab, étant donné que ces renseignements peuvent être périodiquement mis à jour.

En cas de difficulté d'approvisionnement temporaire ou d'une pénurie, la priorisation des patients devrait reposer, au-delà des paramètres cliniques, sur des repères éthiques pour l'allocation équitable de médicaments et un outil pour guider la délibération et la prise de décision en matière de priorisation.

D'autres essais cliniques sur la combinaison tixagévimab/cilgavimab (i.e. STORM CHASER en prophylaxie post-exposition au SRAS-CoV-2) et d'autres anticorps recombinants (i.e. NCT052101101 avec le sotrovimab en prophylaxie préexposition) sont en cours de réalisation. Les résultats des études complétées permettront de mieux apprécier les effets potentiels des anticorps neutralisant dans la prévention des infections ou des complications associées à l'infection par le SRAS-CoV-2.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie préexposition				
COVID-19 symptomatique	Tixagévimab/cilgavimab	1 ECRA de phase III (Analyse intermédiaire)	Diminution du risque de contracter une COVID-19 symptomatique	Modéré (Population non vaccinée à l'amorce)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
COVID-19 symptomatique ou asymptomatique	Tixagévimab/cilgavimab	1 ECRA de phase III (Analyse intermédiaire)	Diminution du risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique	Modéré (Population non vaccinée à l'amorce)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
Hospitalisations en raison de la COVID-19	Tixagévimab/cilgavimab	1 ECRA de phase III (Analyse intermédiaire)	Aucun effet sur le risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19 – taux d'évènement trop faible	Faible (Population non vaccinée à l'amorce)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
Mortalité en raison de la COVID-19	Tixagévimab/cilgavimab	1 ECRA de phase III (Analyse intermédiaire)	Aucun effet sur le risque de mortalité en raison de la COVID-19 – taux d'évènement trop faible	Faible
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
Prophylaxie				
Innocuité	Tixagévimab/cilgavimab	1 ECRA de phase III (Analyse intermédiaire)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo	Modéré
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Maladie à coronavirus 2019

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Compte tenu de la transmissibilité accrue du SRAS-CoV-2 comparativement au SRAS-CoV, des chercheurs ont émis l'hypothèse que d'autres glycoprotéines de surface contenant de l'acide sialique pourraient permettre aux particules virales de se fixer et d'entrer par fusion dans les cellules des voies respiratoires [Fantini *et al.*, 2020]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection. Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire ; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire ; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Toutefois, le risque d'évolution défavorable semble différent selon le variant du SRAS-CoV-2. Une étude britannique a en effet rapporté qu'une infection par le variant

Omicron était associé à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès de 59 % et 69 %, respectivement, comparativement au variant Delta [Nyberg *et al.*, 2022].

Conditions à risque élevé de complications de la COVID-19

Les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19 sont de mieux en mieux décrites dans la littérature scientifique.

Néanmoins, les données reposent principalement sur des cohortes rétrospectives de 2020 avec des contextes épidémiologiques, interventionnels et organisationnels très différents de ceux actuels et avant l'ère de la vaccination. En considérant des données du Québec [INSPQ, 2020], des États-Unis [Hobbs *et al.*, 2021; Kompaniyets *et al.*, 2021a; Kompaniyets *et al.*, 2021b], du Royaume-Uni [Bhaskaran *et al.*, 2021] et de la France [Semenzato *et al.*, 2021], outre l'âge et l'origine ethnique dont l'influence est grandement significative, celle des comorbidités sous-jacentes est variable. Selon l'état actuel des connaissances, il y aurait un surrisque relatif de décès en présence d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire (p.ex. transplantation d'organe, cancer actif, VIH), d'une hémoglobinopathie, du recours à l'hémodialyse, d'obésité (particulièrement avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35) et dans une moindre mesure, en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'une maladie respiratoire chronique. L'insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV est également une condition à risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère ou un décès [Goyal *et al.*, 2021; HAS, 2020]. Selon les données de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), confirmées par d'autres organisations comme les *Centers of Disease Control* aux États-Unis [Kompaniyets *et al.*, 2021a; Kompaniyets *et al.*, 2021b], plus une personne est âgée ou présente de conditions concomitantes énumérées ci-dessus, plus le surrisque de décès augmente [INSPQ, 2020]. La grossesse est aussi une condition à haut risque de complications de la COVID-19. En effet, l'infection serait associée à un risque accru de prééclampsie, de naissance par césarienne d'urgence et d'admission prolongée après la naissance [Conde-Agudelo et Romero, 2022; Gurol-Urganci *et al.*, 2021].

Effet protecteur de la vaccination

Depuis l'autorisation du vaccin Comirnaty® par Santé Canada en décembre 2020, plus de 92 % de la population des 12 ans et plus au Québec ont reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19⁷. Alors que six vaccins ont été autorisés au Canada à ce jour⁸, la majorité des Québécois a été vaccinée avec les vaccins Comirnaty®, Spikevax® ou Vaxzevria®. Selon une étude de l'INSPQ publiée avant l'apparition du variant Omicron, l'administration de deux doses de vaccins diminuait de plus de 90 % le risque d'hospitalisation causée par l'ensemble des variants du SRAS-CoV-2, incluant le Delta. Concernant le risque d'infection par ces mêmes variants, deux doses de vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) permettaient une diminution du risque d'environ 90 %,

⁷ <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/vaccination> (page consultée le 25 février 2022).

⁸ <https://vaccin-covid.canada.ca/> (page consultée le 25 février 2022).

contre environ 70 % avec deux doses du vaccin Vaxzevria®. Par ailleurs, alors que l'efficacité vaccinale contre l'infection commençait à diminuer légèrement six mois après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm, l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations restait stable jusqu'à au moins sept mois après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm [INSPQ, 2021]. Détecté au Québec en novembre 2021 et responsable de plus de 80 % des cas de COVID-19 dès le 20 décembre 2021, le variant Omicron a rapidement conduit les autorités sanitaires à recommander une troisième dose de vaccin à ARNm. Les résultats préliminaires d'une étude réalisée chez les 12 ans et plus au Québec démontrent que l'efficacité vaccinale est plus élevée avec trois doses qu'avec deux doses. Contre le risque d'hospitalisation, l'efficacité est d'environ 80 % après deux doses et de 90 % après trois doses. Par ailleurs, l'efficacité vaccinale varie peu avec l'âge et la protection se maintient au moins jusqu'à 16 semaines pour les risques d'hospitalisation [INSPQ, 2022]. Le CDC a par ailleurs évalué l'efficacité des vaccins à ARNm contre le risque du recours à la ventilation mécanique invasive ou de décès lié à la COVID-19. Contre le variant Delta, deux doses de vaccin diminuent le risque de 88 %, alors qu'une troisième injection diminue le risque de 95 %. Des résultats similaires ont été observés avec Omicron contre lequel deux doses de vaccin diminuent le risque du recours à la ventilation mécanique invasive ou de décès de 79 %, alors qu'une troisième dose diminue le risque de 94 %⁹.

Bien que les données sur leur réponse vaccinale soient encore limitées, les personnes avec une immunosuppression modérée à sévère causée par une condition médicale sous-jacente ou le traitement de celle-ci sont particulièrement à risque d'évolution vers une COVID sévère [INESSS, 2021]. Par ailleurs, le degré de protection conféré par la vaccination peut difficilement être quantifié à partir des données d'immunogénicité obtenues en réponse au vaccin et le degré d'immunisation en réponse à la vaccination peut varier selon la condition d'immunosuppression des personnes. Toutefois, des données récentes suggèrent que la réponse immunitaire des personnes immunosupprimées peut être très variable et que certains groupes de personnes pourraient être faiblement protégés par un schéma de vaccination à deux doses [Anand *et al.*, 2021a; Anand *et al.*, 2021b; Ben-Dov *et al.*, 2021; Bertrand *et al.*, 2021; Bigaut *et al.*, 2021; Bird *et al.*, 2021; Boyarsky *et al.*, 2021a; Boyarsky *et al.*, 2021b; Braun-Moscovici *et al.*, 2021; Broseta *et al.*, 2021; Bugatti *et al.*, 2021; Danthu *et al.*, 2021; Furer *et al.*, 2021; Gallo *et al.*, 2021; Haberman *et al.*, 2021; Liontos *et al.*, 2021; Marinaki *et al.*, 2021; Mazzola *et al.*, 2021; Monin *et al.*, 2021; Rincon-Arevalo *et al.*, 2021; Seyahi *et al.*, 2021; Thakkar *et al.*, 2021]. Les auteurs d'une méta-analyse réalisée à partir de 82 études comparant la réponse vaccinale entre des participants immunosupprimés et immunocompétents ont ainsi conclu que l'administration d'une troisième dose de vaccin serait justifiée pour améliorer la protection des personnes immunosupprimées [Lee *et al.*, 2022]. C'est pourquoi le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommande depuis avril 2022 l'administration d'une quatrième dose aux personnes immunosupprimées, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 [CIQ, 2021]. Aux États-Unis, le CDC recommande aussi l'ajout d'une quatrième

⁹ https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7112e1.htm?s_cid=mm7112e1_w (page consultée le 21 mars 2022).

dose de rappel chez les personnes atteintes d'immunosuppression modérée à sévère [CDC, 2022]. Outre les mesures barrières et la vaccination, la protection découlant d'une infection antérieure survenue il y a sept mois ou moins préviendrait le risque de réinfection d'au moins 80 %, du moins avant l'émergence des variants Delta et Omicron [Helfand *et al.*, 2022]. Ces chiffres ont été confirmés avec le variant Delta, mais il semblerait qu'une infection antérieure ne prévienne le risque de réinfection que d'environ 60 % avec le variant Omicron [Altarawneh *et al.*, 2022]. Ainsi, la notion de personne adéquatement vaccinée diffère de celle de personne adéquatement protégée qui englobe l'historique de vaccination et l'historique d'infection.

Options thérapeutiques pour prévenir l'infection ou les complications

Des études précliniques avec des anticorps neutralisant la protéine S ont rapporté des résultats prometteurs avec une réduction marquée de la charge virale des voies respiratoires chez le hamster ou le macaque [Baum *et al.*, 2020; Jones, 2020]. Bien que les anticorps monoclonaux soient conceptuellement similaires au [plasma convalescent](#), il est toutefois plus facile de quantifier des doses standardisées d'anticorps monoclonaux à fort potentiel neutralisant lorsque des formes recombinantes sont générées en laboratoire puis commercialisées. Ainsi, depuis le début de la pandémie, l'immunité passive par l'intermédiaire d'une perfusion d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2, empêchant le virus de se lier au récepteur ACE2 et prévenant l'entrée du virus a émergé comme une intervention prophylactique et thérapeutique potentielle contre la COVID-19. En effet, lorsque la vaccination est impossible ou en présence d'une réponse immunitaire insuffisante en raison de l'état de santé de la personne, l'usage d'un anticorps ou d'une combinaison d'anticorps neutralisant peut contribuer à prévenir le risque d'infection. Par ailleurs, lorsque la réponse immunitaire n'est pas en mesure de contenir la réplication d'un virus et ainsi prévenir l'exacerbation de l'inflammation secondaire à l'infection, l'ajout d'un anticorps neutralisant ou d'un médicament antiviral peut également contribuer à ralentir la progression de l'infection. Jusqu'à maintenant, un anticorps neutralisant et deux options antivirales étaient disponibles pour les personnes symptomatiques non hospitalisées présentant un risque élevé de complications de la COVID-19; soit l'association [nirmatrelvir/ritonavir](#), le remdésivir et le [sotrovimab](#).

Contexte des travaux

Le 14 avril 2022 Santé Canada¹⁰ a octroyé un avis de conformité à la combinaison tixagévimab/cilgavimab « en prophylaxie préexposition de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui n'ont pas récemment été exposés à une personne présentant une infection avérée par le SRAS-CoV-2 et :

- qui sont immunovulnérables et peu susceptibles d'avoir une réponse immunitaire satisfaisante à la vaccination contre la COVID-19 **ou**
- chez qui la vaccination contre la COVID-19 n'est pas recommandée. »

L'autorisation de commercialisation repose principalement sur les résultats de l'analyse intermédiaire à trois mois de l'essai clinique PROVENT [Levin et al., 2022]. Il a donc été convenu par l'INESSS de publier cette réponse rapide.

¹⁰ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2022/04/sante-canada-autorise-evusheld-pour-la-prevention-de-la-covid19-chez-les-adultes-et-les-enfants-immunodeprimes.html> (page consultée le 22 avril 2022).

1 DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

1.1 Données précliniques

Le AZD8895 et le AZD1061 (tixagévimab et cilgavimab) ont été initialement identifiés à partir d'échantillons de plasma prélevés de sujets s'étant remis de la COVID-19. Ensuite, les lymphocytes B mémoires des sujets ayant des anticorps à fort potentiel neutralisant ont été isolés à partir d'échantillons sanguins puis des lignées cellulaires produisant en grande quantité ces anticorps recombinants ont été générées en laboratoire. Le sotrovimab (VIR-7831) est dérivé d'un anticorps isolé d'un survivant du SRAS-CoV-1. Il se lie à un épitope très conservé qu'on retrouve sur les SRAS-CoV-1 et -2, rendant plus difficile la perte de l'effet neutralisant pour des mutations virales.

Conçus par Astra Zeneca, le tixagévimab et le cilgavimab sont aussi des anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1. *In vitro*, la combinaison tixagévimab/cilgavimab neutralise le SRAS-CoV-2 à une CI_{50} de 65 ng/mL [Astra Zeneca, 2022]. *In vivo*, l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie au SRAS-CoV-2 chez le macaque prévient l'infection des voies respiratoires supérieures et inférieures de manière dose-dépendante. Comparativement au placebo, l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie permet également de réduire les lésions pulmonaires associées au SRAS-CoV-2 chez le macaque. Chez des souris infectées par Omicron BA.1, BA.1.1 et BA.2 l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab permet de réduire la charge virale et l'inflammation pulmonaire pour les trois sous-variants [Case et al., 2022]. *In vitro*, la combinaison tixagévimab/cilgavimab neutralise le SRAS-CoV-2 sauvage ainsi que les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta et le sous variant BA.2 d'Omicron, alors que son activité neutralisante est diminuée contre les sous-variants BA.1 et BA.1.1 d'Omicron [Bruel et al., 2022; Case et al., 2022; Iketani et al., 2022]. Ainsi, en raison de la diminution de l'activité de neutralisation de la combinaison tixagévimab/cilgavimab contre les sous-variants d'Omicron BA.1 et BA.1.1, la FDA a modifié la posologie des anticorps et recommande une injection IM de 300 mg de chaque anticorps chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg¹¹.

Conçus par GSK, le sotrovimab est un anticorps monoclonal dirigé contre une portion très conservée de la protéine S des SRAS-CoV-1 et -2. *In vitro*, le sotrovimab neutralise le SRAS-CoV-2 sauvage ainsi que les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron de la protéine S [Cathcart, 2022; Takashita et al., 2022; Corti et al., 2021]. Toutefois des données récentes ont rapporté une diminution de l'activité inhibitrice du sotrovimab contre le sous-variant BA.2, bien qu'aucune implication clinique n'ait été démontrée à ce jour [Ai, 2022; Bruel et al., 2022; Case et al., 2022; Cathcart, 2022; Iketani et al., 2022]. Par ailleurs, des essais réalisés sur un modèle de hamster infecté par le SRAS-CoV-2 sauvage ont rapporté que l'usage de sotrovimab, comparativement à un anticorps

¹¹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing> (page consultée le 19 avril 2022).

contrôle, était associé à une moindre perte de poids et à une diminution statistiquement significative de la charge virale au niveau des poumons [Cathcart, 2022].

Au moment de la publication de cette réponse rapide, il n'y avait pas encore de données dans la littérature concernant les variants recombinants XE et XD de même que les autres sous-variants d'Omicron.

1.2 Données de pharmacocinétiques

Il est attendu que le profil pharmacocinétique de la combinaison tixagévimab/cilgavimab soit conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux du même type. Selon la monographie, l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de ces anticorps est inconnu. Toutefois, le profil pharmacocinétique de la combinaison tixagévimab/cilgavimab n'est pas affecté par l'âge, le sexe, la race, ou le poids dans un intervalle compris entre 36 kg et 177 kg. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique de ces deux combinaisons d'anticorps car les anticorps monoclonaux de poids moléculaire > 69 kDa sont connus pour ne pas subir d'élimination rénale. De même, la dialyse ne devrait pas avoir un impact sur leur pharmacocinétique. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des anticorps monoclonaux qui ne sont pas excrétés par voie rénale ou métabolisés par les enzymes du cytochrome P450; par conséquent, les interactions avec des médicaments excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont peu probables. Calculée chez des sujets sains après une injection de 300 mg de chaque anticorps, la demi-vie d'élimination terminale moyenne du tixagévimab et du cilgavimab est de 89 jours et 84 jours, respectivement [Astra Zeneca, 2022].

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG dont le domaine Fc a été modifié et dont la demi-vie devrait être plus longue que celle d'un anticorps monoclonal IgG non modifié; cependant, la demi-vie du sotrovimab n'a pas été établie. Par ailleurs, les effets de l'âge, du sexe, de la race, du poids corporel, de la gravité de la maladie, de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du sotrovimab n'ont pas été établis. Toutefois, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique du sotrovimab puisque les anticorps monoclonaux de poids moléculaire supérieur à 69 kDa ne sont pas éliminés par les reins. De même, la dialyse ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique du sotrovimab. Suite à l'administration de 500 mg de sotrovimab, la concentration sérique maximale est en moyenne de 137 µg/mL, alors que 29 jours après l'infusion la concentration sérique moyenne est de 34 µg/mL [GSK, 2021].

2 MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les anticorps neutralisants le SRAS-CoV-2 sont efficaces et sécuritaires pour

- prévenir l'infection, les manifestations cliniques de la COVID-19 et les complications (p.ex. hospitalisation, décès)?

Est-ce que chez ces populations, les avantages cliniques de chacun des produits, comparativement au placebo, sont similaires ?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur la place des anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 en prophylaxie ?

Type de revue de littérature : Revue rapide en continu

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : Mots clés utilisés : *tixagevimab*, *cilgavimab*, *bamlanivimab*, *casirivimab*, *imdevimab*, *sotrovimab*, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, *SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de recherche en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 12 avril 2022) : PubMed (MEDLINE), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 12 avril 2022) : Agences réglementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European medicines agency), agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), l'Agence canadienne d'évaluation des technologies en Santé (ACMTS), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America), les National Institutes of Health (NIH) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). La monographie de produit du bamlanivimab a été consultée. Pour la combinaison casirivimab/imdevimab, le sotrovimab, le regdanvimab, l'etesevimab et le XAV-19 aucune monographie officielle n'est encore disponible. Les mots clés tels que bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab, sotrovimab, regdanvimab ou XAV-19 ont aussi été

utilisés dans le moteur de recherche Google et les deux premières pages ont été consultées.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	Prophylaxie pré- ou post-exposition au SRAS-CoV-2
Intervention	Tixagévimab/Cilgavimab, Bamlanivimab, Regdanvimab, Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab, XAV-19 ou autres à venir, en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie, prévention des complications telles les hospitalisations ou décès liées à la COVID-19
Langue	Les ECRA publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	Prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV-2 (Pour les modalités d'usage, d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 Modalités d'usage
Contexte de soins et pays	Ambulatoire Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [p.ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique, validées par un second. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit

élevé¹², modéré¹³, faible¹⁴ et insuffisant¹⁵. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre d'infection au SRAS-CoV-2 confirmée, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été effectué pour l'ensemble des participants. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

- $NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = patient expected event rate

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe de cliniciens (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 (tableau D-2, annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les cliniciens sur les anticorps neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

Pour la présente réponse rapide, un médecin membre du comité sur l'immunisation du Québec s'est joint au groupe. Les parties prenantes ont été invités à réagir aux données et documents transmis par le fabricant, puis aux données cliniques publiées dans un journal révisé par les pairs. Compte tenu du contexte épidémiologique, de la prévalence

¹² Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

¹³ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

¹⁴ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

¹⁵ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

importante des cas liée à l'émergence du sous-variant BA.2 d'Omicron puis de l'émergence du variant XE, une recombinaison BA.1/BA.2, encore peu connue, les cliniciens ont été invités à se positionner sur la place de ce traitement en prophylaxie préexposition pour des personnes à risque élevé de complications de la COVID-19. Ils ont aussi été invités à discuter de l'usage de ce traitement par rapport à la 4^e dose de rappel maintenant disponible pour certaines populations. Ils ont aussi été invités à discuter des populations exclues de l'essai clinique afin de déterminer si ces dernières, dans des situations exceptionnelles pourraient en bénéficier.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion.

Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les cliniciens, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés en raison de la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées). Lorsqu'un clinicien était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques, si pertinent. Pour les anticorps neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2, aucun clinicien n'était en conflit de rôle.

Comité sur l'immunisation du Québec

Des échanges informels ont eu lieu avec des membres du comité sur l'immunisation du Québec.

Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques (critère prépondérant), les recommandations et positions d'autres organisations, la disponibilité d'autres options thérapeutiques, les enjeux contextuels, le coût des médicaments (si applicable) et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante (Tableau 3). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe de cliniciens.

Tableau 3 Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	- Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. - Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un impact significatif sur le pronostic vital (, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse	- Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la très grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. - Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à la très grande majorité des situations.	 OU La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... », « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... ». '...ne permet pas de soutenir...' »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures [avec raisons d'hospitalisation documentées et	Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques et le contexte organisationnel, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou	 La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse, ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.	proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... »;</i> <i>« l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour au moins un des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels OU ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré, mais où il demeure de l'incertitude notamment quant à l'impact sur le pronostic vital (p.ex. raisons d'hospitalisation ou critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage d'une visite prolongée aux urgences) OU ✓ Pour des paramètres moins pertinents cliniquement avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré ET ✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	 La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
des études cliniques ET ✓ que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux ou plus facile d'administration sont disponibles et peuvent être considérées. ✓ qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle.		
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique ou que les données ne sont pas encore publiées dans un journal révisé par les pairs et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations exceptionnelles.	■ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée au cas par cas dans des situations exceptionnelles</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	 Le verbe « considérer » est utilisé pour des situations exceptionnelles individualisées.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

3.1 État actuel des connaissances scientifiques

3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 97 767 notices ont été recensées dont 332 notices où l'intervention étudiée portait sur un anticorps monoclonal neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. De ce nombre, trois ECRA ont été retenus dont un sur le bamlanivimab en monothérapie [Cohen *et al.*, 2021], un sur la combinaison casirivimab/imdevimab [O'Brien *et al.*, 2021] et une sur la combinaison tixagévimab/cilgavimab [Levin *et al.*, 2022]. Toutefois, en raison de la prédominance du sous-variant BA.2 d'Omicron au Québec, seules les études portant sur des anticorps capables de neutraliser des sous-variants d'Omicron *in vitro* ont été conservées dans la présente mise à jour. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie préexposition ou post-exposition.

COMBINAISON TIXAGÉVIMAB/CILGAVIMAB

! Résultats basés sur des infections avec le virus original ou d'autres variants qu'Omicron

Tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition

En date du 12 avril 2022, les résultats d'un ECRA de phase III multicentrique à double insu, avec des sujets adultes non infectés et sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, chez lesquels la combinaison tixagévimab/cilgavimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Levin *et al.*, 2022]. Cet essai clinique (PROVENT), dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B, a été réalisé dans 87 établissements aux États-Unis, au Royaume-Unis, en Belgique, en France et en Espagne. Les participants inclus dans PROVENT étaient des sujets adultes qui présentaient un risque accru de réponse inadéquate à la vaccination¹⁶ ou d'exposition à la COVID-19¹⁷. Par ailleurs, durant la période de suivi de l'étude, 49,1 % des participants du groupe placebo et 33,6 % des participants du groupe traité ont été vaccinés contre la COVID-19. L'âge moyen des participants était de 53,5 ans ($\pm$ 15,0 ans) et 43,4 % de la population incluse était âgée de 60 ans ou plus. L'obésité (41,7 %), l'hypertension artérielle (35,9 %), le tabagisme actif (21,0 %), suivis du diabète (14,1 %), de l'asthme (11,1 %), des maladies cardiovasculaires (8,1 %) et du cancer (7,4 %) étaient les comorbidités les plus représentées. Les personnes immunosupprimées (3,8 %), celles atteintes d'insuffisance

¹⁶ Âge de 60 ans et plus; obésité avec IMC de 30 et plus; insuffisance cardiaque congestive; MPOC; maladie rénale chronique avec DFG < 30 mL/min/1,73m²; maladie hépatique chronique; immunodéficience; intolérance à la vaccination.

¹⁷ Travailleurs de la santé y compris les CHSLD; travailleurs en milieu industriel; personnel militaire résidant ou travaillant dans des environnements à haute densité; étudiants vivant dans des dortoirs; autres personnes vivant dans des environnements de proximité similaires ou à forte densité.

rénale (5,2 %) ou hépatique (4,6 %) chronique, et de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (5,3 %) étaient moins représentées. Plus de 77 % des participants avaient au moins un facteur de risque d'évolution vers une COVID-19 sévère. Les participants à l'essai clinique ont reçu 150 mg de chaque anticorps en deux injections par voie intramusculaire (IM) dans chaque muscle fessier, ou un placebo composé d'une solution de saline. Le paramètre d'intérêt principal était la proportion d'infection symptomatique au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au jour 183. Les paramètres secondaires étaient notamment la proportion d'infection au SRAS-CoV-2 confirmée par la présence d'anticorps contre la nucléocapside (asymptomatique et symptomatique), la proportion d'hospitalisation en raison de la COVID-19, la proportion de décès en raison de la COVID-19 et l'innocuité. La publication rapportant les résultats de l'essai PROVENT, dont la qualité méthodologique a été jugée modérée, comporte certaines limites. L'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées et infectées par un autre variant qu'Omicron, aujourd'hui largement majoritaire au Québec. Par ailleurs, la proportion de participants ayant été vaccinés pendant la période de suivi (38,8 %) ne permet pas d'attribuer les résultats rapportés au seul usage de la combinaison tixagévumab/cilgavimab ni de statuer sur les conséquences du déséquilibre entre les groupes quant à la proportion de patients ayant été vaccinés (33,6 % contre 49,1 %), alors que l'étude s'est déroulée à une période où les risques d'infections par les variants prédominants étaient significativement réduits par la vaccination. Alors que les sous-variants BA.1 et BA.1.1 d'Omicron semblent moins sensibles aux anticorps composant Evusheld^{MC} et que le variant Omicron est plus transmissible que les précédents variants d'intérêts, les bénéfices procurés par l'association tixagévumab/cilgavimab dans le contexte épidémiologique actuel pourraient différer de ceux dans l'étude clinique bien que des données *in vitro* suggèrent que l'activité inhibitrice de la combinaison tixagévumab/cilgavimab soit faiblement affectée avec le sous variant BA.2¹⁸ [Bruehl *et al.*, 2022; Case *et al.*, 2022; Iketani *et al.*, 2022]. Par ailleurs, considérant l'évolution rapide du contexte épidémiologique, la combinaison tixagévumab/cilgavimab pourrait ne plus être efficace sur les variants qui émergeront dans le futur. La faible prévalence d'événements d'hospitalisation ou de décès liés à la COVID-19 ne permet également pas d'évaluer l'efficacité du traitement sur ces paramètres, alors que les critères du paramètre d'hospitalisation ne sont pas documentés (p. ex. durée de séjour minimal, inclusion ou non des visites à l'urgence n'ayant pas entraîné d'admission sur les étages).

¹⁸ <https://www.fda.gov/media/154701/download> (page consultée le 13 avril 2022).

COVID-19 symptomatique confirmée par RT-PCR

La proportion de participants avec une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et symptomatique au jour 183 était le paramètre d'intérêt principal de l'essai PROVENT.

Une analyse primaire de l'essai PROVENT a été réalisée après que 30 % des participants aient été informés de leur assignation lors de la répartition aléatoire afin de considérer une éventuelle vaccination contre la COVID-19. Les résultats de cette analyse à trois mois démontrent une réduction statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique, avec une réduction du risque relatif de 76,7 % (IC95 % : 46,0 % à 90,0 %) et une réduction du risque absolu de 0,8 % (0,2 % dans le groupe traité et 1,0 % dans le groupe placebo) lorsque le traitement est administré en prophylaxie préexposition. Ces résultats impliquent qu'il faudrait traiter environ 134 personnes¹⁹ (IC95% : 114-226) ayant un profil similaire à celles incluses dans PROVENT pour obtenir un événement (c.-à-d. une infection symptomatique) en moins par rapport à des personnes non traitées.

Les résultats de l'analyse à six mois, non déterminée a priori dans le protocole, démontrent également une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de la COVID-19 symptomatique dans le groupe tixagévimab/cilgavimab, comparativement au groupe placebo (0,3 % contre 1,8 % ; RR de réduction : 82,8 % [IC 95 % : 65,8 ; 91,4] ; valeur de $p < 0,001$). La même tendance a été rapportée par les auteurs lorsque la durée avant l'évènement était considérée (RRI : 0,17 [IC 95 % : 0,08 ; 0,33]). Calculé à partir des données brutes²⁰, le NST avec 300 mg de la combinaison tixagévimab/cilgavimab pour obtenir un évènement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 68 (NST : 68 ; [IC95 % 62-87]).

COVID-19 symptomatique ou asymptomatique confirmée par la présence d'anticorps contre la nucléocapside

La proportion de participants avec une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par la présence d'anticorps contre la nucléocapside et symptomatique ou asymptomatique au jour 183 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PROVENT.

Les résultats de l'analyse à six mois rapportent une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique ou asymptomatique dans le groupe tixagévimab/cilgavimab, comparativement au groupe placebo (1,2 % contre 2,7 % ; RR de réduction : 57,7 % [IC 95 % : 34,7 ; 72,7]).

Hospitalisations en raison de la COVID-19

La proportion de participants dont l'évolution de la COVID-19 a conduit à une hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PROVENT.

¹⁹ Le nombre de sujet à traité (NST) pour prévenir un événement a été calculé par l'INESSS selon la formule suivante tirée de Furukawa et al., 2002 : $NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = patient expected event rate.

²⁰ Calculé par l'INESSS.

Les résultats de l'analyse à six mois rapportent un taux d'hospitalisation comparable, avec une incidence très faible, entre les participants du groupe tixagévimab/cilgavimab et ceux du groupe placebo (0/3 441 contre 7/1 731, soit 0 % contre 0,4 %).

Mortalité en raison de la COVID-19

La proportion de participants dont l'évolution de la COVID-19 a conduit à un décès était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PROVENT.

Les résultats de l'analyse à six mois rapportent un taux de mortalité comparable, avec une incidence très faible, entre les participants du groupe tixagévimab/cilgavimab et ceux du groupe placebo (0/3 461 contre 2/1 736, soit 0 % contre 0,1 %).

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition

COVID-19 symptomatique confirmée par RT-PCR

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, suggère que deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg, comparativement à un placebo, **permettent de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique** en prophylaxie préexposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

COVID-19 symptomatique ou asymptomatique confirmée par la présence d'anticorps anti-nucléocapside

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, suggère que deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg, comparativement à un placebo, **permettent de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique** en prophylaxie préexposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Hospitalisation en raison de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, ne permet pas d'établir un lien entre deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg et **le risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19** en prophylaxie préexposition.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité en raison de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, ne permet pas d'établir un lien entre deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg et **le risque de mortalité en raison de la COVID-19** en prophylaxie préexposition.

Niveau de preuve scientifique : faible

Tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie post-exposition

En date du 12 avril 2022, aucune étude publiée²¹ n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de lesquels la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie post-exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie post-exposition

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une injection IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie post-exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

²¹ La publication des résultats de l'essai STORM CHASER (NCT04625972) est attendue prochainement. Lorsque disponibles, ces derniers seront intégrés dans une mise à jour de la présente réponse rapide en continu

Sotrovimab en prophylaxie

En date du 12 avril 2022, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de sotrovimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du sotrovimab en prévention de la COVID-19 chez des sujets NON vaccinés

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une injection IV de sotrovimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

3.1.2 Données cliniques sur l'innocuité

Tixagévimab/cilgavimab

En date du 12 avril 2022, les données de l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu de phase III ont été répertoriées pour la dimension innocuité [Levin *et al.*, 2022]. En prophylaxie préexposition, aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé, alors que les taux d'effets indésirables graves (3,8 % contre 3,3 %) et de réaction au site d'injection (2,4 % contre 2,1 %) étaient comparables entre les groupes tixagévimab/cilgavimab et placebo.

Selon la monographie canadienne, il n'y aurait aucune contre-indication particulière à l'usage de cette combinaison d'anticorps. Toutefois, comme pour tous les anticorps monoclonaux en général, des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques ou des réactions graves liées à l'injection sont susceptibles de se produire et une vigilance particulière est recommandée. Aucun autre effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé dans les études, mais une vigilance particulière est recommandée avant l'usage de tixagévimab/cilgavimab chez des individus à haut risque de troubles cardiovasculaires et thromboemboliques du fait que des effets indésirables graves de nature cardiaque ont été observés dans cette population sans qu'une causalité n'est établie entre l'usage d'EVUSHELD et ces événements. Selon l'historique médical des participants, tous les participants atteints d'effets indésirables de nature cardiaque présentaient des facteurs de risque ou un historique de maladie cardiovasculaire [Astra Zeneca, 2022].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du tixagévimab/cilgavimab en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu, suggère que deux injections consécutives par voie IM de tixagévimab/cilgavimab **semblent sécuritaires** chez des adultes en prophylaxie. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà de la période de suivi des études.

Niveau de preuve scientifique : modéré

3.2 Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 97 767 notices ont été recensées dont 807 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre cinq documents présentant des prises de position quant à l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie ont été répertoriés.

Indication

La FDA²² aux États-Unis, l'EMA²³ en Europe et le MHRA²⁴ au Royaume-Uni ont approuvé la combinaison tixagévimab/cilgavimab entre décembre 2021 et mars 2022. Santé Canada a pour sa part autorisé le traitement le 14 avril 2022²⁵. Toutes les agences réglementaires ont autorisé l'association d'anticorps en prophylaxie préexposition chez des personnes de 18 ans et plus qui sont immunosupprimées ou non éligibles à la vaccination.

Recommandations cliniques

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, la juridiction belge, la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ainsi que l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) et le *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis recommandent l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition chez des adultes à haut risque de forme sévère de COVID-19 qui ne sont pas éligibles à la vaccination, ainsi que chez des adultes faiblement ou non répondeurs à la vaccination [IDSA, 2022; NIH, 2022; Van Iersel *et al.*, 2022; HAS, 2021]. La dose recommandée par le NIH est toutefois deux fois supérieure à la dose de 150 mg de chaque anticorps recommandée

²² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-monoclonal-antibodies-pre-exposure> (page consultée le 20 avril 2022).

²³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld> (page consultée le 20 avril 2022).

²⁴ <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-evusheld-tixagevimab-cilgavimab> (page consultée le 20 avril 2022).

²⁵ <https://vaccin-covid.canada.ca/evusheld/details-produit> (page consultée le 20 avril 2022).

par les autres organisations. Ceci est dû à l'avis de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) qui, à la suite d'une évaluation modélisée de l'activité neutralisante, *in vitro*, de la combinaison tixagévimab/cilgavimab contre les sous-variants BA.1 et BA.1.1 d'Omicron, a modifié la dose à 300 mg de chaque anticorps²⁶. Considérant le paramètre d'intérêt principal de l'essai PROVENT comme cliniquement peu pertinent, la juridiction australienne ne recommande pas l'usage de routine de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2022].

En prophylaxie post-exposition, aucune organisation ne recommande l'usage de routine de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie post-exposition.

3.3 Aspects économiques

Le tixagévimab/cilgavimab fait partie du programme d'acquisition fédéral. Il a été acheté pour la prophylaxie préexposition. Le sotrovimab fait aussi partie de ce programme, mais ce dernier est indiqué pour le traitement précoce et non la prophylaxie.

3.4 Perspective des cliniciens

Les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la pandémie estiment que les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude PROVENT fournissent peu d'informations utiles pour conclure quant à l'efficacité de cette nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux chez les patients qui présentent le plus grand besoin médical actuellement. Au moment de la consultation, la majorité de la population québécoise est vaccinée et les sous-variants BA.1.1 et BA.2 d'Omicron sont ceux majoritairement en circulation. Ainsi, des données portant sur des personnes non vaccinées infectées par un variant antérieur ne permettent pas de conclure formellement quant à la capacité à prévenir une infection symptomatique chez les patients susceptibles de ne pas développer une réponse vaccinale adéquate. Les membres du comité estiment que les patients présentant une immunosuppression sévère devraient être priorisés car il semble que les patients ayant des degrés moindres d'immunosuppression ou ayant recours à l'hémodialyse sont généralement en mesure de développer une réponse acceptable à la vaccination (primovaccination et doses de rappel). Faute de données cliniques convaincantes, ils estiment qu'il est raisonnable d'envisager l'administrer à ce groupe de patients à haut risque, puisque la plausibilité de son activité biologique demeure élevée et que le profil d'innocuité de cette combinaison est favorable. Considérant le caractère hautement transmissible des variants les plus récents du virus SRAS-Cov-2, il est jugé superflu d'exiger que les patients soient à risque d'être en contact avec des personnes ayant une infection avérée. La majorité des cliniciens consultés étaient favorable avec l'icône orange, soit que le traitement prophylactique pourrait être considéré au cas par cas chez cette population.

²⁶ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing> (page consultée le 29 mars 2022).

Les échanges ont permis de circonscrire les conditions médicales et traitements médicamenteux plaçant inévitablement les patients dans une situation d'immunosuppression sévère suivants :

- Transplantation d'organe solide avec traitements immunosuppresseurs;
- Thérapie anti-cellule B (anticorps monoclonaux ciblant le CD19, le CD20, le CD22, le CD30, et BAFF (p. ex. ocrélizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, obinutuzumab, blinatumomab, daratumumab, basiliximab, brentuximab, belimumab, globulines anti-thymocytes));
- Traitement actif d'une tumeur solide ou d'un cancer hématologique jugé fortement immunosuppresseur par le médecin traitant²⁷;
- Traitement par récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la reconstitution immunitaire complète;
- Déficit immunitaire primaire sous traitement substitutif d'immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses (IgIV) ou sous-cutanés (IgSC) (p.ex. immunodéficience commune variable, déficit immunitaire combiné);
- Infection avec le virus de l'immunodéficience humaine non traitée de stade 3 ou avancée ou personne atteinte du syndrome d'immunodéficience acquise (lymphocyte T CD4 moins de 200);
- Prise d'un alkylant dans le traitement de maladie rhumatologique (p.ex. cyclophosphamide);
- Traitement avec un corticostéroïde à forte dose (soit au moins 20 mg/jour de prednisone, ou l'équivalent) minimalement trois semaines.

Il a été déterminé que généralement les personnes ne sont pas considérées comme immunosupprimées sévères et à très haut risque d'évolution défavorable si elles prennent un immunomodulateur (p.ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (tel que TNF α , IL-1, IL-6, IL-17/23, intégrines) OU un inhibiteur des Janus kinases utilisé en monothérapie, OU une corticothérapie considérée comme non immunosuppressive OU un antimétabolite en monothérapie comme le méthotrexate OU une combinaison d'immunosuppresseurs pour lesquels le risque de complication de COVID-19 est jugé non significatif (p. ex. combinaison de biothérapies dirigées contre des médiateurs spécifiques de l'inflammation ou son récepteur, combinaison méthotrexate et biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur). Les cliniciens consultés ont souligné toutefois la difficulté pour des professionnels de la santé de première ligne d'apprécier la sévérité d'une immunosuppression puisqu'aucune définition ne semble faire l'unanimité à l'international, que cette appréciation comporte de la subjectivité et requiert un niveau de connaissances ou d'informations ne figurant pas au dossier du patient ou n'étant pas nécessairement connues par ce dernier. L'évaluation

²⁷ Certaines thérapies biologiques ciblées ne sont pas considérées comme immunosuppressives.

de la situation de certains patients nécessitera donc probablement de contacter un immunologue ou un autre spécialiste traitant le patient.

Concernant les personnes non vaccinées avec au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la COVID-19, les cliniciens consultés sont d'avis qu'elles devraient pouvoir être admissible à la combinaison d'anticorps monoclonaux si la raison de l'absence de vaccination est justifiée par un médecin (p.ex. allergie confirmée par un allergologue, myocardite liée au vaccin à ARNm etc.). Par ailleurs, il a été jugé que les enfants et les adolescents de moins de 40 kg, de même qu'une femme enceinte, devraient pouvoir y avoir accès au cas par cas, si un médecin spécialiste juge ce traitement cliniquement pertinent.

Il convient aussi de noter les contraintes physiques et de ressources qui pourraient constituer un frein à l'administration de ce traitement par voie IM sur les muscles fessiers en pharmacie communautaire. Bien que plusieurs pharmacies offrent des services infirmiers, très rares sont celles qui comportent une table d'examen médical pour prodiguer des soins. Les centres locaux de services communautaires (CSLC) ou les groupes de médecine familiale (GMF) pourraient être des milieux mieux adaptés à l'administration de ces anticorps. Par ailleurs, il est probable que des cliniques d'administration semblables aux cliniques de vaccination soient mises en place par des cliniques externes prenant en charge des patients immunosupprimés, qui constituent les milieux les plus à même d'identifier les candidats à recevoir Evusheld^{MC}.

La période d'observation post-administration peut aussi poser un défi. En raison des risques d'une réaction allergique grave, le fabricant recommande une surveillance d'une heure. La HAS quant à elle recommande une surveillance de 30 minutes. Il faut savoir que l'observation d'une heure est un standard pour plusieurs médicaments *per os* de même que IV. Or, le délai entre l'administration et la réaction allergique varie selon la voie d'administration. Il est plus rapide avec une injection intraveineuse, puis intramusculaire que *per os*. Selon des allergologues consultés, le délai dépend de la tolérance au risque, mais selon eux 30 minutes est suffisant pour une injection intramusculaire surtout considérant l'extrême rareté des réactions anaphylactiques avec des anticorps monoclonaux. En outre, il a été souligné que malgré de rares cas d'anaphylaxie décrits dans la littérature avec une perfusion IV de certains anticorps monoclonaux, ceux-ci sont néanmoins administrés à domicile par voie sous-cutanée sans surveillance particulière depuis quelques années.

Enfin, les cliniciens se sont questionnés sur le moment idéal pour administrer la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition, particulièrement dans le contexte de la recrudescence de cas actuellement observée (6^e vague). La logique voudrait que le traitement soit administré au moins 14 jours après une deuxième dose de rappel. Toutefois, dans le contexte où l'on cible une clientèle peu susceptible de développer une réponse adéquate au vaccin, l'éventualité de retarder la protection offerte par la combinaison d'anticorps les place face à un dilemme. Il est cependant clair pour l'ensemble des cliniciens qu'un délai de 3 à 4 mois devrait être respecté après l'administration d'Evusheld^{MC} pour considérer la dose de rappel vaccinale suivante.

Questionné sur cet intervalle, le comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a souligné l'importance d'adopter une approche unifiée pancanadienne et souhaite ainsi attendre les recommandations du conseil consultatif de l'immunisation (CCNI) avant de se prononcer sur un intervalle minimal entre l'administration d'Evusheld^{MC} et une prochaine dose de vaccin.

DISCUSSION

Les anticorps neutralisants sont des anticorps dirigés contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. La combinaison tixagévimab/cilgavimab empêche la protéine de spicule de se lier au récepteur ACE2 et prévient ainsi l'entrée du virus et sa réplication dans les cellules humaines. Du fait de leur capacité à neutraliser le SRAS-CoV-2 sauvage et plusieurs variants *in vitro*, les anticorps neutralisants ont émergé comme des agents prophylactiques potentiels contre la COVID-19. Les présents travaux ont permis d'évaluer les données d'efficacité clinique et d'innocuité associées à leur usage en prophylaxie pour prévenir l'infection au SRAS-CoV-2. Toutefois, le contexte épidémiologique actuel avec la prédominance du variant Omicron rend l'applicabilité de plusieurs études difficile du fait que seuls la combinaison tixagévimab/cilgavimab et le sotrovimab aient démontré, à ce jour, leur capacité à neutraliser certains sous-variants d'Omicron *in vitro*.

Dans un contexte de prophylaxie préexposition, l'état actuel des connaissances scientifiques, avec le virus original et les autres variants qu'Omicron, suggère qu'une injection IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab permet une diminution du risque d'infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR. L'usage de cette combinaison d'anticorps est en effet associé à une diminution du risque relatif d'infection de 77 % avec un nombre de sujets à traiter²⁸ pour éviter une hospitalisation de 134, pour un risque de base de 1,0 %. Ces résultats sont ainsi associés à un faible risque de base d'infection, alors que le nombre limité d'hospitalisation ou de décès rapporté ne permet pas d'évaluer l'effet de cette combinaison d'anticorps sur ces paramètres. Par ailleurs, une étude observationnelle sans groupe comparateur réalisée chez des patients vaccinés ayant reçu une greffe rénale a rapporté que l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition n'était pas efficace contre l'infection par Omicron (sous-variant majoritairement BA.1). Parmi les 416 personnes traitées avec 150 mg de chaque anticorps, 9,4 % ont été infectés par le SRAS-CoV-2 et 35,9 % d'entre eux ont été hospitalisés, avec trois admissions aux soins intensifs et deux décès en raison de la COVID-19 [Benotmane *et al.*, 2022b]. Ces résultats sont semblables à ceux d'une seconde étude réalisée chez des personnes immunosupprimées et vaccinées chez lesquelles l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition à raison de 150 mg de chaque anticorps était associé à 13,7 % d'infection symptomatique par le variant Omicron (n = 4/29), incluant une personne hospitalisée [Bruehl *et al.*, 2022]. Une autre étude a rapporté que 29 jours après l'injection de 150 mg la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition chez des patients vaccinés ayant reçu une greffe rénale, le sérum de seulement 9,5 % des personnes traitées était capable de neutraliser le sous variants BA.1 d'Omicron [Benotmane *et al.*, 2022a]. Toutefois, outre les limites relatives aux devis des études observationnelles précitées, d'autres méritent d'être nommées. D'une part, ce ne sont pas tous les résultats de séquençage des participants infectés qui étaient disponibles. Rappelons que la

²⁸ Calculés par l'INESSS.

combinaison tixagévimab/cilgavimab est moins efficace à neutraliser les sous-variants BA.1 et BA.1.1 d'Omicron. D'autre part, seulement un des participants dont les données de séquençage étaient disponibles était infecté par le sous-variant BA.2. Ainsi, il est difficile de généraliser ces résultats par rapport au contexte épidémiologique actuel au Québec où BA.2 est prédominant.

La validité externe de l'étude PROVENT est en effet compromise par un certain nombre d'éléments. L'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées et infectées par d'autres variants qu'Omicron, aujourd'hui largement majoritaire au Québec. Par ailleurs, la proportion de participants ayant été vaccinés pendant la période de suivi (38,8 %) ne permet pas d'attribuer les résultats rapportés au seul usage d'Evusheld^{MC} ni de statuer sur les conséquences du déséquilibre entre les groupes quant à la proportion de patients ayant été vaccinés (33,6 % contre 49,1 %), alors que l'étude s'est déroulée à une période où les risques d'infections par les variants prédominants étaient significativement réduits par la vaccination. La faible prévalence d'événements d'hospitalisation ou de décès liés à la COVID-19 ne permet également pas d'évaluer l'efficacité du traitement sur ces paramètres, alors que la nature du paramètre d'intérêt principal étudié et son impact clinique apparaissent moins pertinents. Par ailleurs, moins de 4 % des participants de l'étude PROVENT étaient immunosupprimés à l'amorce du traitement et 4,2 % étaient âgés de 75 ans ou plus, alors que ces populations apparaissent comme les plus à risque de ne pas répondre adéquatement à la vaccination. L'ensemble de ces facteurs limite la généralisabilité des résultats à des personnes vaccinées, âgées ou présentant une immunosuppression sévère. Faute de données suffisantes, il demeure en effet difficile d'anticiper l'ampleur des bénéfices de cette nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux chez des populations vulnérables dont la réponse aux vaccins est affectée en raison de leur condition de santé ou d'un traitement. Basée sur le mécanisme d'action de l'association tixagévimab/cilgavimab (immunisation passive) et sa demi-vie (environ 90 jours), la plausibilité d'une réponse au traitement demeure élevée. Cependant, les personnes vaccinées à l'amorce du traitement, les personnes de moins de 18 ans ainsi que les femmes enceintes ont été exclues de l'essai clinique; le caractère extrapolable des résultats d'innocuité voire d'efficacité de l'analyse principale de l'étude à ces populations demeure donc incertain. Par ailleurs, considérant le caractère limité des données actuellement disponibles, les délais à respecter entre l'administration d'Evusheld^{MC} et la vaccination, comme l'usage d'une ou de plusieurs doses sont empreints d'incertitudes.

L'évolution du contexte épidémiologique affecte également la capacité à tirer des conclusions claires de l'étude PROVENT. En effet, l'essai clinique s'est déroulé avant l'apparition du variant Omicron et ses sous-variants. Alors que les sous-variants BA.1 et BA.1.1 d'Omicron semblent moins sensibles aux anticorps composant Evusheld^{MC} et que le variant Omicron est plus transmissible que les précédents variants d'intérêts, les bénéfices procurés par l'association tixagévimab/cilgavimab dans le contexte épidémiologique actuel pourraient différer de ceux dans l'étude clinique, bien que des données *in vitro* suggèrent que l'activité inhibitrice d'Evusheld^{MC} soit faiblement affectée

avec le sous variant BA.2²⁹ [Bruel *et al.*, 2022; Case *et al.*, 2022; Iketani *et al.*, 2022]. Par ailleurs, dans un contexte épidémiologique où le virus de la COVID-19 se propage rapidement, l'usage d'anticorps neutralisant peut avoir un impact sur le développement de résistance virale. Plusieurs études ont en effet rapporté que l'usage de sotrovimab chez des participants à risque de COVID-19 sévère et infectés par les variants Delta ou Omicron avait induit le développement de mutations qui confèrent une résistance au sotrovimab *in vitro* [Huygens *et al.*, 2022; Rockett *et al.*, 2022]. Ce phénomène pourrait aussi bien se produire à la suite de l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab. Considérant l'évolution rapide du contexte épidémiologique, la combinaison tixagévimab/cilgavimab pourrait également ne plus être efficace sur les variants qui émergeront dans le futur. Enfin, le risque d'être hospitalisé à la suite d'une infection par le variant Omicron pourrait être réduit de plus de 50% selon certaines données préliminaires [Lewnard, 2022; Nyberg *et al.*, 2022]; ce risque de base est d'autant plus faible qu'une proportion importante de la population est actuellement adéquatement vaccinée. L'impact réel de cette nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux sur les hospitalisations et l'intensité des soins requis dans le contexte québécois actuel est donc incertain.

Dans un contexte épidémiologique où le variant Omicron est responsable de la majorité des infections au SRAS-CoV-2, et où seul le sotrovimab et la combinaison tixagévimab/cilgavimab ont démontré leur capacité à neutraliser certains sous-variants d'Omicron *in vitro*, la majorité des organisations internationales ont mis à jour leurs recommandations. Ainsi, la juridiction belge, la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ainsi que l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et le National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis recommandent l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition chez des adultes à haut risque de forme sévère de COVID-19 qui ne sont pas éligibles à la vaccination, ainsi que chez des adultes faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses de ces anticorps sont peu connus à ce jour. Les seules données d'innocuité disponibles chez l'humain proviennent de l'essai PROVENT inclut dans la présente réponse rapide qui n'a rapporté aucune augmentation d'effets indésirables graves liés aux traitements, comparativement au groupe placebo. Selon le fabricant d'Evusheld^{MC}, il n'y aurait aucune contre-indication particulière à l'usage de ces anticorps ou combinaison d'anticorps. Toutefois, comme pour tous les anticorps monoclonaux en général, des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques ou des réactions liées à l'injection sont susceptibles de se produire et une vigilance particulière est recommandée du fait que certaines de ces réactions, bien que rares, ont été répertoriées durant les essais cliniques. Une vigilance particulière est également recommandée avant l'usage de tixagévimab/cilgavimab chez des individus à haut risque de troubles cardiovasculaires ou thromboemboliques du fait que des effets indésirables graves de nature cardiaque ont été observés dans cette population sans qu'une causalité n'est était établie entre l'usage de

²⁹ <https://www.fda.gov/media/154701/download> (page consultée le 13 avril 2022).

tixagévimab/cilgavimab et ces événements. Selon l'historique médical des participants, tous les participants atteints d'effets indésirables de nature cardiaque présentaient des facteurs de risque ou un historique de maladie cardiovasculaire [Astra Zeneca, 2022].

Plusieurs enjeux ou contraintes liés à la logistique d'administration des anticorps monoclonaux en prévention de la COVID-19 méritent d'être soulevés. Il convient en effet de noter les contraintes physiques et de ressources associées à l'administration de ce traitement par voie IM sur les muscles fessiers en pharmacie communautaire. Bien que plusieurs pharmacies offrent des services infirmiers, très rares sont celles qui comportent une table d'examen médical pour prodiguer des soins. Les centres locaux de services communautaires (CSLC) ou les groupes de médecine familiale (GMF) pourraient être des milieux mieux adaptés à l'administration de ces anticorps. Par ailleurs, il est probable que des cliniques d'administration semblables aux cliniques de vaccination soient mises en place par des cliniques externes prenant en charge des patients immunosupprimés, qui constituent les milieux les plus à même d'identifier les candidats à recevoir la prophylaxie préexposition avec la combinaison tixagévimab/cilgavimab. En effet, les cliniciens consultés ont souligné la difficulté pour des professionnels de la santé de première ligne d'apprécier la sévérité d'une immunosuppression puisqu'aucune définition ne semble faire l'unanimité à l'international et que cette appréciation comporte de la subjectivité et requiert un niveau de connaissances ou d'informations ne figurant pas au dossier du patient ou n'étant pas nécessairement connues par ce dernier. L'évaluation de la situation de certains patients nécessitera donc probablement de contacter un immunologue ou un autre spécialiste traitant le patient.

La période d'observation post-administration peut aussi être un enjeu pour une administration en pharmacie notamment. En raison des risques d'une réaction allergique grave, le fabricant recommande une surveillance d'une heure. Rappelons que l'observation d'une heure est un standard pour plusieurs médicaments *per os* de même que IV. Or, le délai entre l'administration et la réaction allergique varie selon la voie d'administration. Il est plus rapide avec une injection intraveineuse, puis intramusculaire que *per os*. Après consultations avec différentes parties prenantes, et à l'instar de la HAS, il a été jugé qu'une surveillance de 30 minutes était raisonnable en raison notamment de l'extrême rareté des réactions anaphylactiques avec des anticorps monoclonaux.

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition au SRAS-CoV-2, laquelle est disponible au Canada, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a élaboré un [outil clinique](#). Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements prenant en charge des patients atteints la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer si le contexte le permet (notamment pour les populations pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil permet de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non à la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition en dehors d'un protocole de recherche et encadrer les modalités d'usage de ce traitement (p. ex. population, précaution).

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Les résultats ne permettent pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité chez des personnes ayant été vaccinées ou infectées par le variant Omicron. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de la combinaison tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition au SRAS-CoV-2 chez des personnes sévèrement immunodéprimées. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe. En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

RÉFÉRENCES

- Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada. 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Ai J. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.1.1, BA.2 and BA.3 Sub-lineages. bioRxiv 2022;
- Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med 2022;
- Anand S, Montez-Rath M, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Patients Receiving Dialysis. J Am Soc Nephrol 2021a;
- Anand S, Montez-Rath ME, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. Serial SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Antibody Responses in Patients Receiving Dialysis. Ann Intern Med 2021b;
- EVUSHELD - Monographie de produit [site Web]. Santé Canada. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065402.PDF (consulté le 19 avril 2022).
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020;
- Ben-Dov IZ, Oster Y, Tzukert K, Alster T, Bader R, Israeli R, et al. The 5-months impact of tozinameran (BNT162b2) mRNA vaccine on kidney transplant and chronic dialysis patients. medRxiv 2021:2021.06.12.21258813.
- Benotmane I, Velay A, Thaunat O, Vargas GG, Olagne J, Fafi-Kremer S, Caillard S. Pre-exposure prophylaxis with Evusheld™ elicits limited neutralizing activity against the omicron variant in kidney transplant patients. medRxiv 2022a:2022.03.21.22272669.
- Benotmane I, Velay A, Vargas GG, Olagne J, Fafi-Kremer S, Thaunat O, Caillard S. Breakthrough Covid-19 cases despite tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis in kidney transplant recipients. medRxiv 2022b:2022.03.19.22272575.
- Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C, et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol 2021;
- Bhaskaran K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. Lancet Reg Health Eur 2021;6:100109.

- Bigaut K, Kremer L, Fleury M, Lanotte L, Collongues N, de Seze J. Impact of disease-modifying treatments on humoral response after COVID-19 vaccination: A mirror of the response after SARS-CoV-2 infection. *Rev Neurol (Paris)* 2021;
- Bird S, Panopoulou A, Shea RL, Tsui M, Saso R, Sud A, et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e389-e92.
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021a;325(17):1784-6.
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021b;325(21):2204-6.
- Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryès S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021;
- Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera MDM, Marcos M, Egri N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2021;
- Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022;
- Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Cassaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;
- Case JB, Mackin S, Errico J, Chong Z, Madden EA, Guarino B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *bioRxiv* 2022:2022.03.17.484787.
- Cathcart. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2022;
- Guidance for COVID-19 vaccination for people who are moderately or severely immunocompromised [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#vaccination-people-immunocompromised> (consulté le 25 février 2022).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.

- Avis portant sur la pertinence d'une dose additionnelle de vaccin contre la COVID-19 pour les personnes ayant une immunodépression [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3163-pertinence-dose-additionnelle-vaccin-covid-19-immunodeprimes.pdf> (consulté le 25 février 2022).
- Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;
- Conde-Agudelo A et Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):68-89 e3.
- Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(17):4593-5.
- Danthu C, Hantz S, Dahlem A, Duval M, Ba B, Guibbert M, et al. Humoral Response after SARS-Cov-2 mRNA Vaccine in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2021;
- Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105960.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021;
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- Gallo A, Capuano R, Donnarumma G, Bisecco A, Grimaldi E, Conte M, et al. Preliminary evidence of blunted humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. *Neurol Sci* 2021:1-4.
- Goyal P, Reshetnyak E, Khan S, Musse M, Navi BB, Kim J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail* 2021;14(9):e008354.
- Monographie - Sotrovimab pour injection [site Web]. Santé Canada. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062882.PDF (consulté le 11 avril 2022).
- Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):522 e1- e11.

- Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2021;
- EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab (consulté le 13 avril 2022).
- Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 : Suivi des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique [site Web]. 2020. Disponible à : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponses_rapides_covid19_insuffisance_cardiaque.pdf (consulté le 9 mars 2022).
- Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, Ramsey KL, Armstrong C, Gean E, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2022;
- Hobbs ALV, Turner N, Omer I, Walker MK, Beaulieu RM, Sheikh M, et al. Risk factors for mortality and progression to severe COVID-19 disease in the Southeast region in the United States: A report from the SEUS Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021;42(12):1464-72.
- Huygens S, Munnink BO, Gharbharan A, Koopmans M, Rijnders B. High incidence of sotrovimab resistance and viral persistence after treatment of immunocompromised patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv* 2022:2022.04.06.22273503.
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 13 avril 2022).
- Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 2022;
- COVID-19 et personnes immunosupprimées [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Immunosuppression.pdf (consulté le 21 février 2022).
- Efficacité du vaccin contre la COVID-19 causée par le variant Omicron au Québec - Résultats préliminaires [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/vaccination/efficacite-omicron> (consulté le 25 février 2022).
- Efficacité de deux doses de vaccin contre la COVID-19 chez les adultes québécois vivant dans la communauté [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/vaccination/efficacite-2-doses> (consulté le 25 février 2022).

- Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec [site Web]. INSPQ. 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19.pdf> (consulté le 30 novembre 2021).
- Jones. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020;
- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021a;70(10):355-61.
- Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis* 2021b;18:E66.
- Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e068632.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022;
- Lewnard. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. *medRxiv* 2022;
- Li W, Moore MJ, Vasiliou N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liontos M, Terpos E, Kunadis E, Zagouri F, Briasoulis A, Skafida E, et al. Treatment with abiraterone or enzalutamide does not impair immunological response to COVID-19 vaccination in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, Boletis IN. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;
- Mazzola A, Todesco E, Drouin S, Hazan F, Marot S, Thabut D, et al. Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2021;

- Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):765-78.
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2022. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 13 avril 2022).
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. États-Unis : NIH. 2022. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 13 avril 2022).
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022;
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol* 2021;6(60)
- Rockett R, Basile K, Maddocks S, Fong W, Agius JE, Johnson-Mackinnon J, et al. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *New England Journal of Medicine* 2022;
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100158.
- Seyahi E, Bakhdiyarli G, Oztas M, Kuskucu MA, Tok Y, Sut N, et al. Antibody response to inactivated COVID-19 vaccine (CoronaVac) in immune-mediated diseases: a controlled study among hospital workers and elderly. *Rheumatol Int* 2021:1-12.
- Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med* 2022;
- Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell* 2021;
- Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2022. :. Disponible à : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 13 avril 2022).

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : 12 avril 2022 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants [Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR at-527[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azd7442[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cilgavimab[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR

	emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavir[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR paxlovid[tiab] OR peginterferon[tiab] OR PF-07321332[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR pulm-001[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regdanvimab[tiab] OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tixagevimab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 12 avril 2022	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2

4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cilgavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otelimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid) Date du repérage : 12 avril 2022 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cilgavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 12 avril 2022	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR anti-infecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cilgavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pifendone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR

	rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs	Levin et coll. 2022	
Plan d'étude	ECRA	
Évaluateurs	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Mo	Mo
4. Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	Mo
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	F
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	F
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Mo	Mo
Qualité de l'étude	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne	

E : élevée F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité

Tixagévimab/Cilgavimab en prophylaxie

Traitement – Tixagévimab/Cilgavimab		
Auteurs, année, référence		Levin et coll. Avril 2022 [Levin et al., 2022]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine
Pays		International – 5 pays (États-Unis, Royaume-Uni, Belgique, France et Espagne)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		21 novembre 2020 au 22 mars 2021
Devis, design et NCT#		ECRA multicentrique à double insu – phase III (étude toujours en cours) 87 établissements NCT04625725
N	Total	5 197
	Groupe intervention	Tixagévimab/Cilgavimab : 3 460
	Groupe comparateur	Placébo : 1 737
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes (≥ 18 ans) répondant à au moins un des critères suivants : - risque accru de réponse inadéquate à la vaccination ³⁰ - risque accru d'exposition à la COVID-19 ³¹ Durant la période de suivi de l'étude 31,0 % des participants du groupe placebo et 12,3 % du groupe traité ont été vaccinés contre la COVID-19
	Âge	Moyenne (ET) Tixagévimab/Cilgavimab : 53,6 ans (15,0) Placébo : 53,3 ans (14,9)
	Homme %	Tixagévimab/Cilgavimab : 53,9 % Placébo : 53,8 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes

³⁰ Âge de 60 ans et plus; obésité avec IMC de 30 et plus; insuffisance cardiaque congestive; MPOC; maladie rénale chronique avec DFGe < 30 mL/min/1,73m²; maladie hépatique chronique; immunodéficience; intolérance à la vaccination

³¹ Travailleurs de la santé y compris les CHSLD; travailleurs en milieu industriel; personnel militaire résidant ou travaillant dans des environnements à haute densité; étudiants vivant dans des dortoirs; autres personnes vivant dans des environnements de proximité similaires ou à forte densité.

Traitement – Tixagévimab/Cilgavimab		
Auteurs, année, référence		Levin et coll. Avril 2022 [Levin et al., 2022]
		Moins de vaccination durant la période de suivi dans le groupe traité
Critères d'exclusion de l'essai		Infection significative ou autre maladie aiguë Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique d'hypersensibilité, réaction liée à l'injection ou EI grave suivant l'administration d'anticorps monoclonaux Vaccination ou immunisation passive contre la COVID-19 lors de l'enrôlement Trouble hémorragique cliniquement significatif Femme enceinte ou qui allaite Voir liste complète dans le supplément
Intervention		Tixagévimab/Cilgavimab 300 mg IM Une injection IM de 150 mg de chaque anticorps, soit deux injections IM (une dans chaque fesse)
Comparateur		Placébo Saline 0,9 %
Paramètres d'intérêts		Incidence d'infection symptomatique au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au jour 183 (Paramètre principal) Prévalence de COVID-19 de stade sévère à critique Innocuité
Limites et biais		Modifications du protocole en cours d'étude (en lien avec l'évolution de la pandémie) Levée de l'insu Généralisabilité des résultats en raison de l'évolution du contexte épidémiologique depuis la réalisation de l'étude Faible nombre d'évènement chez les personnes immunosupprimées qui représentent la population cible du traitement

Tableau B-3 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Tixagévimab/Cilgavimab en prophylaxie													
Levin 2022 Internati onal	ECRA multice ntrique de phase III à double insu	21 novemb re 2020 au 22 mars 2021	5197	Adultes (≥ 18 ans) répond ant à au moins un des critères suivants : - risque accru de réponse inadéquate à la vaccination - risque accru d'exposition à la COVID- 19 Durant la période de suivi de l'étude 31,0 % des participants du groupe placébo et 12,3 % du groupe traité ont été vaccinés contre la COVID-19	Tixagévim ab/Cilgavi mab 3 460	Placébo 1 737	Analyse 6 mois						
							Incidence d'infection au SRAS-CoV-2 symptomatique et confirmée par RT-PCR au jour 183 – n/tot (%)	11/3 441 (0.3)	31/1 731 (1.8)	<0.001	RR Réduction : 82.8 % (65.8; 91.4)	↑ (en faveur)	
							Paramètre principal						
							Durée avant infection au SRAS-CoV-2 symptomatique et confirmée par RT-PCR – Analyse du temps jusqu'à l'évènement	n.d	n.d	n.d	RRI : 0.17 (0.08; 0.33)	↑ (en faveur)	
							Incidence d'infection au SRAS-CoV-2 confirmée par la présence d'anticorps anti-nucléocapside (infections symptomatiques ou asymptomatiques) – n/tot (%)	38/3 121 (1.2)	42/1 564 (2.7)	n.d	RR Réduction : 57.7 % (34.7; 72.7)	↑ (en faveur)	
							Hospitalisations liées à la COVID-19 - n/tot (%)	0/3 441 (0)	7/1 731 (0.4)	n.d	n.d	Φ	
							Mortalité liée à la COVID-19 -n/tot (%)	0/3 461 (0)	2/1 736 (0.1)	n.d	n.d	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI graves	130/3 461 (3.8)	58/1 736 (3.3)	n.d	n.d	Φ	
- Réactions au site d'injection	82/3 461 (2.4)	36/1 736 (2.1)	n.d	n.d	Φ								
						Analyse 3 mois							

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Incidence d'infection au SRAS-CoV-2 symptomatique et confirmée par RT-PCR au jour 183 – n/tot (%) Paramètre principal	8/3 441 (0.2)	17/1 731 (1.0)	<0.001	RR Réduction : 76.7 % (46.0; 90.0)	↑ (en faveur)	
							Incidence d'infection au SRAS-CoV-2 confirmée par la présence d'anticorps anti-nucléocapside (infections symptomatiques ou asymptomatiques) – n/tot (%)	21/3 123 (0.7)	21/1 564 (1.3)	0.020	RR Réduction : 51.1 % (10.6; 73.2)	↑ (en faveur)	
							Visites aux urgences en raison de la COVID-19 - n/tot (%)	6/3 441 (0.2)	0/1 731 (0)	n.d	n.d	Φ	
							Hospitalisation en raison de la COVID-19 - n/tot (%)	0/3 441 (0)	3/1 731 (0.2)	n.d	n.d	Φ	
							Mortalité liée à la COVID-19 -n/tot (%)	0/3 461 (0)	2/1 736 (0.1)	n.d	n.d	Φ	

Sans objet : s.o.

Tableau B-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique**Tixagévimab/cilgavimab en prophylaxie préexposition**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Infection au SRAS-CoV-2 symptomatique confirmée par RT-PCR en prophylaxie préexposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, suggère que deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg, comparativement à un placebo, permettent de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique en prophylaxie préexposition.							
Tixagévimab/cilgavimab	Prophylaxie préexposition	Quantité d'études :1	Élevée	Non applicable Une seule étude	Faible à modéré	Modérée Statut vaccinal, contexte épidémiologique, nombre d'évènements	Modérée
		N bras tixagévimab/cilgavimab = 3 460					
		N bras Placébo = 1 737					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = inconnue					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Infection au SRAS-CoV-2 symptomatique ou asymptomatique confirmée par la présence d'anticorps anti-nucléocapside en prophylaxie préexposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, suggère que deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg, comparativement à un placebo, permettent de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique en prophylaxie préexposition.							
Tixagévimab/cilgavimab	Prophylaxie préexposition	Quantité d'études :1 N bras tixagévimab/cilgavimab = 3 460 N bras Placébo = 1 737 Devis : 1 ECRA à double insu	Modérée	Non applicable Une seule étude	Faible à modéré	Modérée Statut vaccinal, contexte épidémiologique, nombre d'évènements	Modérée

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Infection au SRAS-CoV-2 symptomatique ou asymptomatique confirmée par la présence d'anticorps anti-nucléocapside en prophylaxie préexposition						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, suggère que deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg, comparativement à un placebo, permettent de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique en prophylaxie préexposition.						
		Biais/limites: Modéré				
		Précision : Puissance statistique = inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisations en raison de la COVID-19 en prophylaxie préexposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, ne permet pas d'établir un lien entre deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg et le risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19 en prophylaxie préexposition.							
Tixagévimab/cilgavimab	Prophylaxie préexposition	Quantité d'études :1 N bras tixagévimab/cilgavimab = 3 460 N bras Placébo = 1 737 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible Statut vaccinal, contexte épidémiologique, nombre d'évènements	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité en raison de la COVID-19 en prophylaxie préexposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 5 197 participants non vaccinés à l'amorce du traitement et à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination ou d'exposition au SRAS-CoV-2, ne permet pas d'établir un lien entre deux injections consécutives par voie IM de la combinaison tixagévimab/cilgavimab à raison de 300 mg et le risque de mortalité en raison de la COVID-19 en prophylaxie préexposition.							
Tixagévimab/cilgavimab	Prophylaxie préexposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible Statut vaccinal, contexte épidémiologique, nombre d'évènements	Faible
		N bras tixagévimab/cilgavimab = 3 460					
		N bras Placébo = 1 737					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = inconnue					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité en prophylaxie préexposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu, suggère que deux injections consécutives par voie IM de tixagévimab/cilgavimab semblent sécuritaires chez des adultes en prophylaxie. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà de la période de suivi des études.							
Tixagévimab/cilgavimab	Prophylaxie préexposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable	Aucun	Faible	Modéré
		N bras tixagévimab/cilgavimab = 3 460					
		N bras Placébo = 1 737					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance statistique = inconnue							

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
Australie – 12 avril 2022 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2022]	Tixagevimab/cilgavimab Do not routinely use tixagevimab plus cilgavimab as <u>pre-exposure prophylaxis</u>, however use may be considered in exceptional circumstances, in individuals who are severely immunocompromised. Given the limited evidence of benefit or safety, small effect sizes and absence of evidence evaluating the effectiveness of tixagevimab plus cilgavimab for prevention of infection by SARS-CoV-2 variants of concern, rigorous data collection should be undertaken on indications and key outcomes for adults who receive pre-exposure prophylaxis with tixagevimab plus cilgavimab. For people exposed to individuals with SARS-CoV-2 infection, do not use tixagevimab plus cilgavimab for <u>post-exposure prophylaxis</u> outside of randomised trials with appropriate ethical approval.
Belgique – Avril 2022 [Van Iersel <i>et al.</i> , 2022]	mABs (Evusheld®) should be proposed to severely immunocompromised patients (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population)
États-Unis (IDSA) – 23 mars 2022 [IDSA, 2022]	In moderately or severely immunocompromised individuals* at increased risk for inadequate immune response to COVID-19 vaccine or for whom COVID-19 vaccine is not recommended due to a documented serious adverse reaction to the vaccine, the IDSA guideline panel suggests <u>pre-exposure prophylaxis</u> with tixagevimab/cilgavimab rather than no tixagevimab/cilgavimab. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)
États-Unis (NIH) – 8 avril 2022 [NIH, 2022]	The Panel recommends using tixagevimab 300 mg plus cilgavimab 300 mg (Evusheld) administered as 2 consecutive 3 mL intramuscular injections (BIII) as SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis (PrEP) for adults and adolescents (aged ≥12 years and weighing ≥40 kg) who do not have SARS-CoV-2 infection, AND who: ○ Are moderately to severely immunocompromised and may have inadequate immune response to COVID-19 vaccination; <i>or</i> ○ Are not able to be fully vaccinated with any available COVID-19 vaccines due to a history of severe adverse reaction to a COVID-19 vaccine or any of its components. For patients who have previously received a dose of tixagevimab 150 mg plus cilgavimab 150 mg, the Food and Drug Administration Emergency Use Authorization states that a second dose of tixagevimab 150 mg plus cilgavimab 150 mg should be given as soon as possible. Tixagevimab plus cilgavimab is not a substitute for COVID-19 vaccination and should not be used in unvaccinated individuals for whom COVID-19 vaccination is recommended and who are anticipated to have an adequate response. If supplies of tixagevimab plus cilgavimab are limited, priority for use as PrEP should be given to those who are at the highest risk for severe COVID-19.

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
France (HAS) – 9 décembre 2021 [HAS, 2021]	L'autorisation d'accès précoce est octroyée à la spécialité : EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable Tixagévimab 150mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus : • Faiblement[1] ou non répondeurs[2] après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : ○ Receveurs de greffes d'organes solides ; ○ Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; ○ Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques ; ○ Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ; ○ Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif. • OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

ANNEXE D

Liste des cliniciens consultés

Tableau D-1 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 pour cette réponse rapide

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Mme Julie Forte, PharmD, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Michel Cauchon, MD, FCMF, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières

Tableau D-2 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dre Andrée-Anne Boisvert, MD, pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHUL), Québec
Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Michel Cauchon, MD, FCMF, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil
Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

