

4 FÉVRIER 2021

POSITION
PRÉLIMINAIRE

Position préliminaire suite à l'analyse
de l'étude COLCORONA en
prépublication

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-88514-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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). Position préliminaire suite à l'analyse de l'étude COLCORONA en prépublication. Québec, Qc : INESSS; 2021. 25 p.

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



Position préliminaire suite à l'analyse de l'étude COLCORONA en prépublication

FAITS SAILLANTS

L'étude COLCORONA est un essai comparatif à répartition aléatoire en double-aveugle qui a été réalisé dans 6 pays, et dont 75 % des participants ont été recrutés au Québec. Le plan d'étude est de bonne qualité méthodologique et le devis adéquat pour répondre à l'objectif principal visé par les chercheurs, soit d'évaluer si la colchicine, un médicament avec lequel les cliniciens sont familiers et dont la voie d'administration est simple, réduit les hospitalisations et les décès chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications de la COVID-19.

L'étude menée dans des conditions difficiles a dû être interrompue précocement principalement en raison d'enjeux logistiques et, tel que rapporté par les auteurs, ils étaient animés par le souci de fournir au réseau de la santé des résultats en temps opportun en période de crise sanitaire. Sur les 6 000 participants initialement prévus, environ 4 500 ont été recrutés, ce qui a eu pour effet de réduire la puissance statistique en deçà du 80 % initialement planifié.

L'étude visait le recrutement de participants âgés de 40 ans ou plus, ayant obtenu un diagnostic de COVID-19 confirmé par un test RT-PCR ou par un lien épidémiologique depuis 24 heures ou moins, non hospitalisés et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications de la COVID-19.

Les résultats de cet essai clinique ont été prépubliés sur la plateforme medRxiv le 27 janvier 2021. Par conséquent, ils n'ont pas encore fait l'objet d'une révision par les pairs.

Aucun effet statistiquement significatif sur le paramètre d'efficacité principal combinant les hospitalisations et les décès n'est observé lorsque l'on considère l'ensemble de la population étudiée, soit les personnes ayant obtenu un test RT-PCR positif, ou déclaré positif par un lien épidémiologique.

Pour le sous-groupe ayant obtenu un test RT-PCR positif, une réduction du risque relatif de 25 % dans le groupe traité avec de la colchicine comparativement au groupe placebo a été obtenue pour le paramètre combiné hospitalisations/décès.

Bien que statistiquement significative dans le sous-groupe RT-PCR positif, l'efficacité est associée à une marge d'erreur ou incertitude qui rend le résultat fragile puisque le transfert d'un seul événement d'un groupe à l'autre le rendrait non significatif. Cette fragilité est d'autant plus importante considérant qu'un certain nombre de participants n'ont pas terminé l'étude ou ont été perdus au suivi dans la population étudiée.

L'ampleur de cet effet se traduit en une réduction du risque absolu de 1,4 % (4,6 % groupe colchicine et 6,0 % groupe placebo), ce qui implique qu'il faudrait traiter 71 personnes avec de la colchicine pour obtenir un événement en moins.

Les raisons d'hospitalisation en lien avec la COVID-19 et la durée moyenne du séjour ne sont pas documentées dans la prépublication. Ainsi l'ampleur de l'impact sur les hospitalisations est difficile à apprécier.

Des effets indésirables, principalement gastro-intestinaux, ont été plus fréquents chez les participants sous colchicine (24,2 % vs 15,5 %; $p < 0,0001$).

Une observation préoccupante et inattendue d'un nombre statistiquement significatif plus élevé d'embolies pulmonaires a été notée dans le groupe traité (0,5 % vs 0,1 % $p = 0,01$). Les informations sur le type, la gravité et l'issue de ces événements survenus au cours de l'étude ne sont cependant pas documentés dans la prépublication.

POSITION PRÉLIMINAIRE

L'analyse de l'INESSS repose sur des informations limitées de prépublication

L'INESSS pourrait réviser sa position à la lumière d'informations complémentaires, notamment lorsque l'article sera publié dans un journal révisé par les pairs.

À la lumière des données scientifiques actuellement disponibles, de la perspective des cliniciens consultés, du contexte épidémiologique actuel :

L'INESSS considère prématuré d'appuyer l'usage de la colchicine chez les personnes non hospitalisées avec un diagnostic de COVID-19 confirmé ou non par un test RT-PCR même si elles correspondent aux critères de sélection de l'étude (plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque).

Et ce, compte tenu :

- de l'impossibilité de conclure quant à l'effet de la colchicine sur la mortalité ou sur le besoin de recourir à la ventilation mécanique;
- de l'incapacité de conclure quant à l'effet de la colchicine sur les hospitalisations dans la population totale à l'étude;
- de la fragilité statistique de la démonstration d'effet de la colchicine sur le paramètre combiné d'hospitalisations et décès, dans le sous-groupe de participants ayant un test RT-PCR positif ;
- de l'ampleur clinique de l'effet jugée incertaine par le groupe d'experts mobilisé par l'INESSS puisque traiter 1 000 personnes répondant aux critères d'éligibilité de l'étude pendant 30 jours avec de la colchicine permettrait d'éviter 14 hospitalisations, dont la raison et la durée ne sont pas documentées;
- des préoccupations liées à la survenue possible d'embolies pulmonaires à la suite de la prise de colchicine dans la population infectée par le SARS-CoV-2 non hospitalisée.

Les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets de la colchicine dans la prévention des complications liées à la COVID-19 chez les personnes non hospitalisées ayant un diagnostic confirmé par RT-PCR, afin de mieux caractériser la population la plus

susceptible d'en bénéficier. Par ailleurs, l'évolution des données relatives au signal d'innocuité concernant les embolies pulmonaires observées demeure pertinente. À cet effet, l'appréciation de l'innocuité de la colchicine chez les patients atteints de COVID-19 par Santé Canada apportera un éclairage supplémentaire important.

Le clinicien qui considérerait néanmoins prescrire dès maintenant un traitement de colchicine à la suite de la demande d'un patient, devra faire preuve de prudence et bien lui expliquer la balance des risques et des bénéfices potentiels dans le contexte d'une décision partagée. Dans ces circonstances, le traitement ne pourrait être offert qu'aux patients de 40 ans et plus, sans contre-indications, avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par RT-PCR, ayant au moins un facteur de risque de développer une complication liée à l'infection.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

À la suite de la prépublication des résultats de l'étude COLCORONA, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé à l'INESSS d'analyser les données et d'évaluer la place de la colchicine dans le traitement de patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. La colchicine est un anti-inflammatoire utilisé pour la prophylaxie et le traitement des crises de goutte, pour le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale ainsi que dans diverses conditions cardiaques. La colchicine inhibe, entre autres, l'inflammasome NLRP3, affectant par le fait même la réponse inflammatoire associée. Sur la base de cette plausibilité biologique, des propriétés immunomodulatrices de la colchicine, de son profil d'innocuité relativement favorable et des complications de l'infection par le SARS-CoV-2 généralement attribuées à une réponse inflammatoire excessive, des chercheurs ont souhaité étudier ce médicament dans la COVID-19. Un essai clinique international réalisé par des chercheurs québécois a ciblé la population de patients ayant reçu un résultat positif au SARS-COV-2, mais non hospitalisés, afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle une prévention précoce de la cascade inflammatoire après le diagnostic pourrait réduire les complications, notamment l'admission à l'hôpital, le recours à une ventilation mécanique et ultimement le décès. L'essai clinique COLCORONA a commencé en mars 2020 et ses résultats ont été prépubliés sur la plateforme medRxiv le 27 janvier 2021 [Tardif, 2021].

MÉTHODOLOGIE

L'INESSS a pris connaissance de la prépublication et a eu un accès privilégié au protocole et au plan d'analyse statistique partagés par l'investigateur principal.

Les autres sources de données suivantes ont également été consultées pour compléter l'analyse : 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), 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). Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé. La monographie existante de la colchicine ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses ont également été consultées. Les parties prenantes ont aussi été invitées à partager tous documents pertinents à la présente analyse critique.

L'extraction des données scientifiques tirées de la prépublication a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe A, tableaux A-1 et A-2). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique, sur les paramètres cliniques étudiés ont été réalisés par un professionnel en se basant sur l'examen des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué, permettant de juger du niveau de confiance dans les résultats prépubliés, selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé¹, modéré², faible³ et insuffisant⁴. Le tableau A-3 est présenté à l'annexe A. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance envers ceux-ci. La critique de l'étude prépubliée ainsi réalisée - ses différents paramètres, les critères et les niveaux de confiance, ont été validés par l'équipe projet et discutés avec les experts consultés.

Un biostatisticien a été mis à contribution pour effectuer des analyses complémentaires. Un indice de fragilité a été calculé⁵. Essentiellement, cet indice indique le nombre minimum de participants (dont le statut devrait faire basculer d'un non-événement à un événement) requis pour passer d'un résultat statistiquement significatif à un résultat non significatif. Un test exact de Fisher bilatéral est recalculé jusqu'à ce que la valeur P atteigne ou dépasse 0,05 [Walsh et al., 2014]. Par ailleurs, le nombre de sujets à traiter

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Source : <https://clincalc.com/Stats/FragilityIndex.aspx>

(NST) avec son intervalle de confiance à 95 % associé a été calculé. 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]:

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

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 d'experts (annexe B) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), qui accompagne l'INESSS depuis le printemps 2020, a été mis à contribution. L'INESSS et le groupe de 17 experts ont aussi eu l'opportunité d'échanger avec le chercheur et son équipe pour clarifier certaines informations et interrogations sur le manuscrit prépublié.

Au cours de la semaine du 25 janvier 2021, ces experts ont été invités à deux reprises à échanger, d'abord sur les résultats non publiés, puis sur les données de la prépublication portant sur l'efficacité et l'innocuité. L'investigateur principal avait également partagé le protocole et le plan d'analyse sous pli confidentiel. Ils ont ensuite été appelés à partager leur opinion sur la méthodologie, l'ampleur des résultats cliniques rapportés et la généralisabilité/transférabilité des résultats, puis à prendre position sur la pertinence d'offrir ou non la colchicine à la population ciblée dans l'étude. Ils ont ensuite été invités à se prononcer sur leur ouverture à un usage au cas par cas.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. 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 experts, certains participent à des essais cliniques en cours pour les personnes hospitalisées dus à 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).

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation des analyses et interprétation statistique a été faite par un biostatisticien de l'INESSS. Une relecture critique a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique, sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

APPRÉCIATION DE L'ÉTUDE COLCORONA

Description sommaire

L'étude COLCORONA est un essai comparatif à répartition aléatoire de phase III à double insu qui a été réalisé dans six pays et dont 75 % des participants ont été recrutés au Québec [Tardif, 2021]. Pour des raisons logistiques, et, tel que rapporté par les auteurs, animés par le souci de fournir au réseau de la santé des résultats en temps opportun en période de crise sanitaire, l'étude a été arrêtée prématurément après le recrutement de 75 % des participants initialement prévus. Les caractéristiques et les résultats de cet essai clinique sont présentés respectivement dans les tableaux A-1 et A-2 de l'annexe A.

En résumé, les participants devaient être âgés de 40 ans ou plus, avoir reçu un résultat positif par RT-PCR dans les 24 heures précédant le recrutement ou avoir été déclarés positif par lien épidémiologique ou par un algorithme clinique découlant de directives officielles de la Santé publique, ne pas être hospitalisés ou présenter un état laissant présager un besoin d'hospitalisation et présenter au moins un des facteurs de risque suivants : âge ≥ 70 ans, indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², diabète, hypertension non contrôlée (≥ 150 mm Hg), maladie respiratoire connue, insuffisance cardiaque connue, maladie coronarienne connue, fièvre $\geq 38,4$ degrés Celsius dans les 48 heures précédant le recrutement, dyspnée lors de présentation, bicytopenie, pancytopenie, leucopénie ou combinaison leucopénie/décompte des neutrophiles élevé. Une personne était exclue si elle présentait une contre-indication ou certaines conditions⁶.

Les participants ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 pour recevoir le placebo ou la colchicine 0,5 mg à raison de deux fois par jour pendant 3 jours suivi de 0,5 mg, une fois par jour pendant les 27 jours suivants.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère combiné comprenant l'incidence des hospitalisations et des décès liés à la COVID-19 au jour 30. Les paramètres secondaires incluent le taux de décès et le taux d'hospitalisations liés à la COVID-19 ainsi que la proportion de participants dont l'état a nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique.

Des analyses de sous-groupes pré spécifiées ont également été prévues en utilisant des modèles de régression logistique. Il est mentionné dans le manuscrit prépublié qu'aucun ajustement pour la multiplicité des analyses entre les différentes méthodes employées pour évaluer le paramètre principal et les paramètres secondaires n'a été prédéfini. Il en est de même pour les comparaisons multiples. Ainsi, les inférences tirées pourraient ne pas être reproductibles selon les auteurs [Tardif, 2021].

⁶ Une maladie intestinale inflammatoire, une diarrhée chronique ou un trouble de malabsorption, une maladie neuromusculaire progressive préexistante, une filtration glomérulaire estimée à moins de 30 ml/min/1,73 m², une maladie hépatique sévère. Elle était également exclue si elle prenait un traitement à la colchicine pour une autre condition clinique, si elle était sous chimiothérapie pour le traitement d'un cancer en cours, si elle avait un antécédent de sensibilité significative à la colchicine ou si elle était une femme en âge de procréer n'employant pas une contraception adéquate.

Principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter

Paramètre principal – Population entière étudiée (N = 4 488)

Après 30 jours de traitement, 4,7 % des participants sous colchicine comparativement à 5,8 % de ceux sous placebo ont été hospitalisés ou sont décédés en raison de la COVID-19. Cette réduction du risque absolu de 1,16% ou encore du risque relatif de 21% n'est pas statistiquement significative (Rapport de cote (RC) : 0,79, Intervalle de confiance (IC) à 95 % [IC95 %: 0,61;1,03]; $p = 0,08$) [Tardif, 2021].

Paramètres secondaires – Population entière étudiée (N = 4 488)

Le taux d'hospitalisation a été de 4,5 % dans le groupe traité contre 5,7 % dans le groupe placebo. Cette réduction du risque absolu de 1,2 % ou encore du risque relatif de 21 % n'est pas statistiquement significative (RC 0,79 [IC95 % : 0,60 à 1,03] [Tardif, 2021].

Les décès sont survenus chez 5 personnes du groupe traité avec la colchicine (0,2 %) contre 9 du groupe ayant reçu le placebo (0,4 %) (RC 0,56 [IC95 %: 0,19 à 1,67]), une différence non statistiquement significative [Tardif, 2021].

Un nombre moins important de participants a nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique dans le groupe colchicine comparativement au groupe placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative (0,5 % contre 0,9 %; RC : 0,53 [IC95 % 0,25 ; 1,09]) [Tardif, 2021].

Paramètre principal –Sous-groupe de participants avec un résultat positif au test RT-PCR (N = 4 159)

Les résultats d'une analyse de sous-groupe n'incluant que les participants dont le diagnostic a été confirmé par RT-PCR montrent une réduction statistiquement significative des hospitalisations ou décès dans le groupe ayant reçu la colchicine, comparativement au groupe placebo (4,6 % contre 6,0 %; RC : 0,75; [IC95 % 0,57 à 0,99]; $p = 0,04$). Une réduction du risque relatif de 25 % ou encore une réduction du risque absolu de 1,4 % du nombre d'hospitalisations a été obtenue [Tardif, 2021]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication, le NST avec de la colchicine pendant 30 jours pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 71 (NST : 71 ; [IC95 % 41-1 821]).

Paramètres secondaires – Sous-groupe de participants avec un résultat positif au test RT-PCR (N = 4 159)

Une diminution du nombre d'hospitalisations dans le groupe ayant reçu la colchicine comparativement au groupe placebo a été observée chez ce sous-groupe (4,5 % contre 5,9 %; RC : 0,75 [IC95 % 0,57; 0,99]). Cette réduction du risque absolu de 1,4 % ou encore du risque relatif de 25 % est statistiquement significative [Tardif, 2021]. Le même NST que celui sur le paramètre principal a été obtenu, mais avec un intervalle de confiance un peu moins étendu (NST : 71 ; [IC95 % 41-1 325]).

Chez ce sous-groupe (RT-PCR positif), les décès sont survenus chez 5 personnes du groupe colchicine (0,2 %) contre 9 du groupe placebo (0,4 %) (RC : 0,56 [IC95 % 0,19;1,66]), une différence non statistiquement significative [Tardif, 2021].

Dans le sous-groupe de participants avec un test RT-PCR positif, la différence de 10 personnes ayant nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique en faveur de la colchicine observée n'est pas statistiquement significative (0,5 % contre 1,0 %; RC : 0,50 [IC95 % 0,23 ; 1,07]) [Tardif, 2021].

Innocuité

Les événements indésirables graves ont été moins fréquents dans le groupe traité avec la colchicine, comparativement au groupe placebo (4,9 % contre 6,3 %; valeur de $p = 0,05$). Toutefois, 11 participants du groupe colchicine ont subi une embolie pulmonaire contre 2 dans le groupe placebo (0,5 % contre 0,1 %; valeur de $p = 0,01$) représentant une différence statistiquement significative [Tardif, 2021].

Une proportion plus importante de participants du groupe ayant reçu la colchicine a subi des événements indésirables comparativement au groupe placebo (24,2 % contre 15,5 %; valeur de $p < 0,0001$). Les effets indésirables les plus fréquents et attendus sont d'ordre gastro-intestinal (23,9 % contre 14,8 %; valeur de $p < 0,0001$), la diarrhée étant celui le plus fréquemment rapporté (13,7 % contre 7,3 %; valeur de $p < 0,0001$) [Tardif, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique sur les paramètres dont un résultat statistiquement significatif a été observé, a été jugée selon quatre critères : les forces et limites méthodologiques et scientifiques de l'étude, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité/transférabilité. Le détail de cette appréciation est présenté au tableau A-3 de l'annexe A. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon l'échelle à quatre niveaux précitée.

Le plan d'étude est de bonne qualité méthodologique et le devis adéquat pour répondre à l'objectif des chercheurs, soit d'évaluer si la colchicine réduit les hospitalisations ou les décès chez des patients avec un résultat positif par RT-PCR et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications de la COVID-19.

En dépit de la force du plan d'étude, certaines limites et incertitudes sont notées. L'essai clinique a été interrompu prématurément après que 75 % du nombre de participants prévus ait été recruté réduisant la puissance réelle de l'étude à un seuil en deçà du 80 % initialement prévu pour détecter une diminution de 25 % du risque relatif d'événements avec un seuil critique de 0,05 %. Cette décision a été prise par le groupe de chercheurs en raison notamment d'enjeux d'ordre logistique en contexte de pandémie, et non par le comité de surveillance et de suivi.

Ensuite, les résultats rapportés dans la prépublication montrent, pour la population totale, une réduction non statistiquement significative des paramètres étudiés. Une réduction statistiquement significative du paramètre d'évaluation principal a cependant été

observée dans un sous-groupe de participants ayant reçu un résultat au test RT-PCR positif. Ce résultat, qui s'explique principalement par la différence dans la survenue des hospitalisations, est incertain compte tenu :

- de sa fragilité sur le plan statistique, puisque le transfert d'un événement du groupe placebo au groupe colchicine le rend non significatif (indice de fragilité = 1) et
- du nombre de participants qui n'ont pas terminé l'étude ou ont été perdus au suivi dans les deux groupes, lequel est relativement élevé (2,0 %) compte tenu de la faible prévalence des événements (5,2 %).

Par ailleurs, l'impact clinique du résultat statistiquement significatif concernant les hospitalisations est incertain compte tenu d'une part, de la difficulté à en apprécier l'effet sur le système de santé, puisque les raisons d'hospitalisation et la durée moyenne du séjour ne sont pas documentées dans la prépublication, et d'autre part de la diminution reposant sur une différence de 30 événements survenus chez un sous-groupe de participants. Plus simplement, ce résultat signifie qu'en traitant 1 000 personnes remplissant les critères de l'étude pendant 30 jours avec de la colchicine, cela permettrait d'éviter 14 hospitalisations.

Des analyses ont été faites pour tenter de mieux caractériser les sous-groupes de patients qui pourraient d'avantage bénéficier du traitement (au sein de sous-groupes pré-spécifiés). Les auteurs ne proposent toutefois pas d'ajustement pour la multiplicité de ces analyses de sous-groupes en fonction des caractéristiques des participants. Ainsi, les résultats de ses analyses présentés dans la prépublication sont jugés exploratoires.

De plus, malgré un profil d'innocuité favorable, basé sur l'expérience avec l'usage en rhumatologie, en immunologie et en cardiologie, la survenue inattendue d'un taux plus important, statistiquement significatif d'embolies pulmonaires dans le groupe qui a reçu de la colchicine est préoccupante (0,5 % vs 0,1 % $p = 0,01$), bien qu'il ne peut être exclu que ces observations puissent être dues au hasard.

Enfin, d'autres éléments en lien avec la généralisabilité et la transférabilité des résultats ont été notés:

- Les personnes âgées de 70 ans ou plus représentent moins de 10 % (403/4 488) des participants de l'étude alors que celles-ci constituent la population la plus susceptible d'être hospitalisée ou de succomber à la maladie ;
- Les informations sur le type, la gravité et l'issue des embolies pulmonaires survenues au cours de l'étude ne sont pas documentées dans la prépublication.

Ainsi, compte tenu des forces et limites méthodologiques, de l'impact clinique puis de la généralisabilité et la transférabilité des résultats, le niveau de preuve scientifique pour le paramètre hospitalisations/décès a été jugé comme étant faible par l'INESSS. Il ne peut être conclu avec certitude que les résultats en faveur de la colchicine qui ont été observés dans l'essai clinique soient ou non cliniquement significatifs.

PERSPECTIVE DES CLINICIENS

Concernant le devis de l'essai clinique COLCORONA, les experts consultés, dont la liste est disponible à l'annexe B, étaient unanimes quant à la bonne qualité méthodologique de l'étude. De plus, ils ont souligné le niveau élevé de difficulté de recruter un tel nombre de participants non hospitalisés dans un contexte de pandémie.

Concernant l'efficacité, les experts consultés étaient également unanimes quant à la difficulté d'apprécier l'effet de la colchicine sur la prévention des hospitalisations à partir des données de la prépublication. L'absence de résultats statistiquement significatifs pour le paramètre d'intérêt principal (combinaison hospitalisations/décès), conjugué à l'incertitude des résultats obtenus sur les événements dans le sous-groupe de participants ayant reçu un résultat positif au test de RT-PCR pour le SARS-CoV-2 n'a pas convaincu une majorité d'experts de la pertinence clinique de la colchicine dans la prise en charge des personnes atteintes de COVID-19 non hospitalisées. L'ampleur de l'effet a été jugée incertaine par ceux-ci. Ainsi, sans exclure que de nouveaux éléments puissent faire évoluer leur position initiale à la suite de la publication finale de l'article dans un journal révisé par les pairs, étant donné que cet exercice amène généralement des nuances dans les analyses et conclusions finales, un appel à la prudence a été soulevé. Ils ont dit trouver regrettable l'arrêt prématuré de l'étude et considèrent qu'elle représente malgré tout, une première étape dont les résultats devraient être complétés par d'autres essais cliniques, ce qui pourrait permettre de statuer sur l'efficacité de la colchicine à prévenir les complications de la COVID-19 chez des personnes ayant un diagnostic confirmé, mais non hospitalisées. Le fait que l'étude ait été conduite avec un dosage de 0,5 mg de colchicine n'a pas semblé poser problème pour les experts consultés quant à la transposition à la même posologie avec les comprimés de 0,6 mg actuellement commercialisés.

Du point de vue de l'innocuité, les experts ont mentionné qu'utilisée aux doses usuelles, la colchicine est sécuritaire et relativement bien tolérée, selon l'expérience avec cette molécule en clinique. Elle doit toutefois être utilisée avec précaution chez les personnes âgées en raison de la fréquence importante de la polypharmacie (risque potentiel d'interactions médicamenteuses notamment avec le cytochrome P450 3A4) et de la diminution de la fonction rénale chez cette population. Par ailleurs, les diarrhées qu'elle peut causer sont susceptibles de provoquer une déshydratation et des désordres électrolytiques pouvant exacerber les conditions sous-jacentes. En outre, la survenue inattendue d'un taux significativement plus important d'embolies pulmonaires dans le groupe qui a reçu de la colchicine dans l'étude COLCORONA est jugée préoccupante, d'autant plus qu'aucun signal de cette nature n'a été observée dans des études cliniques récentes chez plusieurs milliers de personnes avec une maladie coronarienne aiguë et ayant pris de la colchicine pendant plusieurs mois [Nidorf *et al.*, 2020; Tardif *et al.*, 2019]. Du fait de ces craintes, certains experts consultés ont exprimé un inconfort quant à l'idée de prescrire la colchicine à l'heure actuelle, particulièrement pour une population non hospitalisée. D'ailleurs, aucun d'eux n'en prescrirait d'emblée, mais une minorité a mentionné que face à un patient qui en demanderait, une discussion s'imposerait où

l'incertitude quant aux bénéfices escomptés et aux effets indésirables, y compris les embolies pulmonaires, serait dûment exposée au patient pour l'obtention d'un consentement éclairé à la prise d'un traitement de 30 jours.

Après avoir pris connaissance des données scientifiques actuellement disponibles, les experts du groupe de travail se sont prononcés de façon unanime contre un usage de routine de la colchicine chez les personnes ayant un diagnostic de COVID-19 et répondant aux critères. À la question sur leur ouverture pour un usage au cas par cas, leur opinion était partagée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES PUBLIÉES

Depuis la parution de l'essai COLCORONA, seule l'agence grecque des médicaments semble avoir recommandé la prescription de colchicine pour traiter la COVID-19⁷. La Colombie britannique n'a pas recommandé l'usage de routine de la colchicine chez des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 au stade léger, mais mentionne que la colchicine pourrait être considérée au cas par cas, après une prise de décision partagée avec le médecin et suivant un consentement éclairé sur l'incertitude des bénéfices et des risques potentiels, chez des patients répondant aux critères d'éligibilité de l'étude COLCORONA [BCCDC, 2021]. Aucune autre organisation dont le système de santé se compare à celui Canada (par ex. Santé Canada, IDSA, NIH, NICE, NHS, OMS, HAS) ne s'est pas encore prononcée sur la pertinence clinique de l'usage de la colchicine chez des personnes non hospitalisées atteintes de COVID-19.

⁷ [COVID-19 | L'étude montréalaise sur la colchicine mène à l'approbation en Grèce | La Presse](#) (consulté le 27 janvier 2021)

CONCLUSION

Au terme de l'analyse effectuée à partir des informations disponibles à ce jour dans la prépublication de l'étude COLCORONA et de la consultation d'un groupe d'experts, des incertitudes demeurent quant à l'ampleur clinique des résultats et l'innocuité de ce traitement chez une population non hospitalisée de 40 ans ou plus, ayant un résultat RT-PCR positif et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications associées à la COVID-19. L'INESSS est d'avis que les limites méthodologiques ainsi que l'absence de documentation des raisons et des durées d'hospitalisations, rendent difficile l'appréciation du rapport entre les bénéfices et les risques, et considère prématuré, l'appui à un usage de la colchicine chez les personnes non hospitalisées avec un diagnostic de COVID-19 confirmé, même s'ils correspondent aux critères de sélection de l'étude. Les résultats observés présentent certes un grand intérêt, mais les efforts de recherche visant à documenter les effets de la colchicine dans la prévention des complications liées à la COVID-19 doivent se poursuivre, afin notamment de bien caractériser, et ce avec un niveau de confiance élevé, les populations les plus susceptibles d'en bénéficier.

RÉFÉRENCE

- BCCDC. Colchicine for Treatment of Non-Hospitalized COVID-19 Patients. 2021.
Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 1 février 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.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838-47.
- Tardif JC. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021;
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497-505.
- Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol* 2014;67(6):622-8.

ANNEXE A

Caractéristiques, résultats et appréciation de la preuve scientifique

Tableau A-1 Caractéristiques de l'étude

Auteurs, année, référence		Tardif et coll. (2021)
Journal, plateforme		Plateforme medRxiv
Pays		Canada + 5 autres pays
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		Mars 2020 à Décembre 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA à double insu NCT04322682 (COLCORONA)
N	Total	n = 4 488
	Groupe intervention	n = 2 235
	Groupe comparateur	n = 2253
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	- ≥ 40 ans - Diagnostic de COVID-19 depuis ≤ 24 h avant le recrutement - Non hospitalisé ou sans considération immédiate d'hospitalisation - Présenter au moins un des facteurs de risque suivant: • ≥ 70 ans • Obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) • Diabetes • Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique ≥ 150 mmHg) • Maladie respiratoire connue • Insuffisance cardiaque connue • Maladie coronarienne connue • Présence d'au moins 38,4°C de fièvre durant les derniers 48 h • Dyspnée au moment de la présentation • Bicytopénie • Pancytopénie • Combinaison d'un compte de neutrophile élevée et de lymphocyte bas.
	Âge	Age moyen (± ET) : Groupe colchicine: 54,4 ± 9,7 ans Groupe placebo: 54,9 ± 9,9 ans Total : 54,7 ans
	Homme	Groupe colchicine : 44,6 % Groupe placebo : 47,5 % Total : 46,1 %
	Comorbidités	<u>Hypertension (%)</u> Groupe colchicine : 34,9 % Groupe placebo : 37,6 %

Auteurs, année, référence		Tardif et coll. (2021)
		<u>Diabète (%)</u> Groupe colchicine : 19,9 % Groupe placebo : 20,0 % <u>Maladie respiratoire (%)</u> Groupe colchicine : 26,1 % Groupe placebo : 26,9 % <u>Histoire d'infarctus du myocarde (%)</u> Groupe colchicine : 2,9 % Groupe placebo : 3,2 % <u>Histoire d'insuffisance cardiaque (%)</u> Groupe colchicine : 1,1 % Groupe placebo : 0,8 %
Critères d'exclusion de l'essai		- Maladie intestinale inflammatoire - Diarrhée chronique ou malabsorption; - Maladie neuromusculaire progressive préexistante - Filtration glomérulaire estimée à <30 ml / min / 1,73 m² - Maladie hépatique sévère; - Traitement à la colchicine en cours; - Chimiothérapie pour le cancer en cours - Antécédents de sensibilité significative à la colchicine. - Femmes en âge de procréer ou ne pratiquant pas une contraception adéquate - Patient en état de choc ou avec une instabilité hémodynamique (information tirée du site ClinicalTrial.gov)_
Intervention		Colchicine (0,5 mg BID les 3 premier jours et DIE les 27 jours suivants)
Comparateur		Placebo
Paramètres d'intérêts		<u>Paramètre primaire</u> Une combinaison hospitalisations/décès dus à une infection au COVID-19 dans les 30 jours suivant la randomisation. <u>Paramètres secondaires</u> Hospitalisations, mortalité et le besoin de ventilation mécanique dans les 30 jours suivant la randomisation. La présence de pneumonie et d'effets indésirables a également été recensée.
Limites et biais		Arrêt prématuré de l'étude pour raisons logistiques Suivi court de 30 jours Paramètre d'intérêt principal combiné Difficile d'attribuer un effet de la colchicine sur la mortalité Manque d'information sur les critères d'hospitalisation Fragilité sur le plan statistique Déséquilibre dans les groupes pour les pertes au suivi

Tableau A-2 Résultats de l'étude

Auteur Année (Pays)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
		Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ $\uparrow$ $\downarrow$)	
Tardif et coll. 2021 (Canada)	<u>Mortalité ou hospitalisation à 30 jours</u> - n/tot (%) Population ITT	104/2235 (4,7 %)	131/2253 (5,8 %)	0,08	RC : 0.79 (0.61 ; 1.03)	Φ	In conclusion, among non-hospitalized patients with confirmed COVID-19, colchicine led to a lower rate of the composite of death or hospitalization than placebo.
	Population RT-PCR+	96/2075 (4,6 %)	126/2084 (6,0 %)	0,04	RC : 0,75 (0,57 ; 0,99)	$\uparrow$ (en faveur)	
	<u>Mortalité à 30 jours</u> - n/tot (%) Population ITT	5/2235 (0,2%)	9/2253 (0,4 %)	N.D.	RC :0,56 (0,19 ; 1,67)	Φ	
	Population RT-PCR+	5/2075 (0,2 %)	9/2084 (0,4 %)	N.D.	RC : 0,56 (0,19 ; 1,66)	Φ	
	<u>Hospitalisation à 30 jours</u> - n/tot (%) Population ITT	101/2235 (4,5 %)	128/2253 (5,7 %)	N.D.	RC : 0,79 (0,60 ; 1,03)	Φ	
	Population RT-PCR+	93/2075 (4,5 %)	123/2084 (5,9 %)	N.D.	RC : 0,75 (0,57 ; 0,99)	$\uparrow$ (en faveur)	
	<u>Utilisation d'une assistance respiratoire mécanique</u> - n/tot (%) Population ITT	11/2235 (0,5 %)	21/2253 (0,9 %)	N.D.	RC : 0,53 (0,25 ; 1,09)	Φ	
	Population RT-PCR+	10/2075 (0,5 %)	20/2084 (1,0 %)	N.D.	RC : 0.50 (0,23 ; 1,07)	Φ	
	<u>Effets indésirable (EI)</u> - n/tot (%)						

Auteur Année (Pays)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
		Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
	Safety population						
	- EI total	532/2195 (24,2 %)	344/2217 (15,5 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavorable)	
	- EI graves	108/2195 (4,9 %)	139/2217 (6,3 %)	0,05	N.D.	↑ (en faveur)	
	- EI gastro-intestinal	524/2195 (23,9 %)	328/2217 (14,8 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavorable)	
	- EI gastro-intestinal graves	6/2195 (0,3 %)	3/2217 (0,1 %)	0,31	N.D.	Φ	
	- Embolie pulmonaire	11/2195 (0,5 %)	2/2217 (0,1 %)	0,01	N.D.	↓ (défavorable)	
	- Pneumonie grave	63/2195 (2,9 %)	92/2217 (4,1 %)	0,02	N.D.	↑ (en faveur)	
	- Diarrhée	300/2195 (13,7 %)	161/2217 (7,3 %)	< 0,0001	N.D.	↓ (défavorable)	
	- Éruption cutanée	4/2195 (0,2 %)	13/2217 (0,6 %)	0,03	N.D.	↓ (défavorable)	

Tableau A-3 Appréciation de la preuve scientifique

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Hospitalisations/mortalité et hospitalisation des patients COVID-19, confirmé par RT-PCR, non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, pourrait potentiellement réduire modestement la survenue des hospitalisations ou décès, ou la survenue d'hospitalisations pendant les 30 jours de la prise du traitement chez des personnes dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé, qui ont 40 ans et plus, présentent au moins un facteur de complication et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.						
Colchicine	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras colchicine = 2 235 N bras placebo = 2 253 Devis : Analyse d'un ECRA à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique en deçà du 80% initialement prévu % Indice de fragilité = 1	Modérée	n/a (Une seule étude)	Faible Hospitalisation ou décès : Diminution du risque absolu = 1,4 % Hospitalisation : Diminution du risque absolu = 1,4 %	Modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité des patients COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication des résultats d'un ECRA de phase III à double insu, cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants (4 488), suggère que la colchicine, comparativement à un placebo, augmente le risque d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal et pourrait augmenter le risque d'embolie pulmonaire chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.						
Colchicine	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras colchicine = 2 235 N bras placebo = 2 253 Devis : Analyse d'un ECRA à double insu cessé prématurément après le recrutement de 75% des participants Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = en deçà du 80% initialement prévu %	Modérée	n/a (Une seule étude)	Modéré EI d'ordre GI : 23,9 % contre 14,8 % Embolie pulmonaire : 11 événements contre 2 événements soit 0,5 % contre 0,1 %	Modérée Population, contexte clinique Faible

ANNEXE B

Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des deux consultations

Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, interniste-intensiviste, chef de l'unité des soins intensifs, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ / hôpital Enfant-Jésus, Québec

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital
Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.



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

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

Québec

