

COVID-19 AVEC SYMPTÔMES LÉGERS À MODÉRÉS ET À RISQUE DE COMPLICATIONS

TRAITEMENT EN MILIEU AMBULATOIRE AVEC LE CASIRIVIMAB/IMDÉVIMAB OU LE SOTROVIMAB

Cet outil clinique s'adresse principalement aux cliniciens dans le contexte du traitement extrahospitalier de la COVID-19. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien. Le contenu repose sur une revue rapide en continu de la littérature scientifique disponible au moment de sa réalisation. Il est soutenu par le savoir et l'expérience d'experts québécois qui ont contribué à sa réalisation. L'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cet outil qui se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS. Pour plus de détails, consulter inesss.qc.ca/COVID-19.

GÉNÉRALITÉS

- L'immunité passive par le biais d'anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 est un des moyens de combattre l'infection et de prévenir les complications relatives à la COVID-19.
- Des anticorps neutralisants sont habituellement générés lors de l'infection ou de la vaccination. Ils peuvent aussi être administrés par le biais d'une perfusion de plasma convalescent ou d'anticorps recombinants générés en laboratoire.
- Depuis la réalisation des essais cliniques sur les anticorps recombinants neutralisant le SRAS-CoV-2, le contexte épidémiologique, la circulation des variants et le statut vaccinal de la population ont évolué. Ainsi, les populations étudiées dans les essais cliniques diffèrent de celles qui pourraient bénéficier des anticorps neutralisants en situation réelle.

CARACTÉRISTIQUES DIFFÉRENTIELLES DES ANTICORPS NEUTRALISANT LE SRAS-COV-2 DISPONIBLES AU CANADA

	CASIRIVIMAB/ IMDÉVIMAB	SOTROVIMAB	BAMLANIVIMAB	
Mécanisme d'action	Ciblent des épitopes non chevauchants de la protéine S du SRAS-CoV-2 dans le domaine se liant à ACE2 et bloquent cette interaction.	Cible région conservée de la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-1 et 2 dans le domaine se liant à ACE2. Bloque l'entrée du virus.	Cible un épitope de la protéine S du SRAS-CoV-2 dans le domaine se liant à ACE2 et bloquent cette interaction.	
Neutralisation des variants préoccupants (in vitro)	α, β, γ, δ		α	Oui
			β, γ, δ	Capacité diminuée en raison de mutations virales

POSITIONS






- Les positions reposent sur l'état actuel des connaissances scientifiques (résumé en annexe), la disponibilité des produits au Canada, le contexte épidémiologique, les variants préoccupants qui circulent, l'état d'avancement de la campagne de vaccination, les coûts, les enjeux organisationnels et relatifs à la main-d'œuvre, les consultations menées et les recommandations d'autres organisations.
- Les essais cliniques ont été réalisés avant la vaccination et au moment où le virus SRAS-CoV-2 d'origine, ou variant alpha, circulait. Actuellement, le variant delta prédomine, et une majorité de Québécois sont considérés comme immunisés adéquatement selon le comité sur l'immunisation du Québec (CIQ).
 - Pour être immunisée adéquatement, une personne doit avoir reçu deux doses d'un vaccin autorisé au Canada. Si elle a été infectée antérieurement (avec confirmation par RT-PCR), une dose de vaccin est appropriée. Si la personne est [immunodéprimée ou en dialyse](#), trois doses d'un vaccin autorisé au Canada doivent avoir été reçues. Pour cette population particulière infectée antérieurement (avec confirmation par RT-PCR), deux doses sont requises.


REMARQUE IMPORTANTE


- La participation aux efforts de recherche demeure essentielle pour documenter les effets de ces médicaments dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, pour les circonstances où des incertitudes persistent comme chez les personnes hospitalisées en raison d'une autre condition médicale que la COVID-19, mais qui correspondent aux caractéristiques de la population admissible, et lorsque le contexte le permet, l'enrôlement des patients dans un protocole de recherche devrait être privilégié.

POSITIONS

- **Personne atteinte de la COVID-19 avec des symptômes légers à modérés (sans besoin d'un apport d'oxygène)**
- **Non hospitalisée en raison de la COVID-19**

 NON IMMUNISÉE ADÉQUATEMENT SELON LE CIQ	 IMMUNISÉE ADÉQUATEMENT SELON LE CIQ
<p> Un traitement avec la combinaison casirivimab/ imdévimab OU le sotrovimab, selon la disponibilité, pourrait être envisagé au cas par cas chez un adulte correspondant aux critères précités, si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ce dernier a un risque élevé de développer des complications¹ de la maladie menaçant le pronostic vital en raison d'une condition médicale sous-jacente (ou du traitement de celle-ci) pour laquelle il est plausible ou appréhendée qu'elle interfère avec le développement d'une réponse immunitaire humorale anti-SRAS-CoV-2 (plus de détails au tableau ci-dessous) ET • Idéalement, un intervalle de 7 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion. 	<p> Un traitement avec la combinaison casirivimab/ imdévimab OU le sotrovimab, selon la disponibilité, pourrait être envisagé au cas par cas dans des situations exceptionnelles chez un adulte ou un adolescent (pesant au moins 40 kg) correspondant aux critères précités, si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ce dernier a un risque élevé de développer des complications¹ de la maladie menaçant le pronostic vital en raison d'une condition médicale sous-jacente (ou du traitement de celle-ci) pour laquelle une réponse vaccinale sous-optimale est appréhendée (plus de détails au tableau ici-bas) ET • idéalement un intervalle de 7 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion ET • les avantages potentiels surpassent les inconvénients.
<p> Dans des situations exceptionnelles, si les avantages potentiels surpassent les inconvénients et que ces populations correspondent aux critères précités, un traitement avec la combinaison casirivimab/ imdévimab OU le sotrovimab pourrait être envisagé au cas par cas chez les 12 ans et plus pesant au moins 40 kg ou les femmes enceintes (populations exclues des essais cliniques).</p>	

 Le traitement avec la combinaison casirivimab/ imdevimable OU le sotrovimab est **non conseillé** pour les personnes de moins de 12 ans (ou de moins de 40 kg). Il n'existe pas de schéma posologique connu pour cette population généralement peu malade en raison de la COVID-19 et exclue des essais cliniques.

 Le traitement avec du bamlanivimab en monothérapie est **non conseillé** en raison de la circulation de variants préoccupants (p. ex. delta) et de l'absence de démonstration de l'efficacité de la monothérapie dans l'essai clinique de phase III de la compagnie comparativement à la combinaison bamlanivimab/etesevimab (non disponible au Canada).

À RISQUE D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE ET/OU D'UNE RÉPONSE VACCINALE SOUS-OPTIMALE

selon la littérature consultée au moment de la réalisation de cet outil

CONDITIONS CLINIQUES	TRAITEMENTS (LISTE NON EXHAUSTIVE)
Avoir reçu une greffe d'organe solide ou de moelle osseuse	ET recourir à un traitement antirejet (p. ex. tacrolimus, corticostéroïdes à forte dose, mycophénolate, azathioprine, cyclosporine, sirolimus, évérolimus)
Être atteint d'un cancer	ET recourir à une chimiothérapie, une immunothérapie ciblant la réponse humorale (p. ex. anti-CD20 tels que ocrélizumab, rituximab, obinutuzumab), un antimétabolite (p. ex. mercaptopurine, méthotrexate), un inhibiteur du protéasome ou un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton
Souffrir d'une maladie inflammatoire chronique, auto-immune ou rare	ET recourir à un traitement avec du méthotrexate ou une immunothérapie ciblant la réponse humorale (p. ex. anti-CD20 tels que ocrélizumab, rituximab, ofatumumab)

1. **Ne pas interpréter comme une indication de traiter toutes les personnes correspondant aux critères d'inclusion dans les essais cliniques, puisque le développement d'une réponse immunitaire n'est pas nécessairement compromis (pour la liste des critères d'inclusion consulter l'annexe).**

PRINCIPES DE TRAITEMENT

- ➔ Étant donné la courte fenêtre d'opportunité entre l'apparition des symptômes et la perfusion, il est important que les personnes potentiellement admissibles soient informées :
 - de la disponibilité d'un traitement par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 en cas de symptômes légers à modérés;
 - des avantages et des inconvénients de ce traitement et du délai pour le recevoir;
 - de l'importance de [se soumettre au dépistage](#) au moindre [symptôme de la COVID-19](#) et de répondre à l'appel de la santé publique pour connaître rapidement le résultat; et
 - du professionnel de la santé à contacter ou du numéro de téléphone à composer pour valider l'admissibilité à ce traitement (respect des critères) et, le cas échéant, connaître la démarche pour le recevoir (variable selon les milieux et régions).

MODALITÉS D'USAGE

ADULTE

TRAITEMENT	POSOLOGIE	DURÉE DU TRAITEMENT	PERFUSION INTRAVEINEUSE
Casirivimab/ imdevimab	600 mg/600 mg ¹ OU 1 200 mg / 1 200 mg	Dose unique	Dilution ² dans 100 ml de NaCl 0,9 % (les deux anticorps dans la même préparation de perfusion) Durée : au moins 60 minutes ³ Suivi clinique : au moins 60 minutes
Sotrovimab	500 mg		Dilution ¹ dans 100 ml de NaCl 0,9 % Durée : au moins 60 minutes ³ Suivi clinique : au moins 60 minutes

1. La posologie 600 mg/600 mg est aussi efficace selon les résultats de l'essai clinique. La [U.S. Food and Drug Administration](#) la recommande pour le principe de la plus petite dose efficace. Santé Canada recommande 1 200 mg/1 200 mg. Selon la disponibilité des fioles, privilégier la plus petite dose pour éviter le gaspillage.
2. Consulter les monographies pour préparer la solution de la perfusion. Les fioles ne contiennent pas d'agent de conservation. Bien que stable durant 4 heures à température ambiante suivant sa reconstitution et de 24 à 36 heures si réfrigérée (2 à 8 °C), la solution devrait idéalement être administrée immédiatement. Agiter doucement le mélange dilué pour éviter de faire mousser le produit et, potentiellement, d'endommager les anticorps.
3. Consulter les monographies pour le débit de perfusion recommandé par les différents fabricants.

- ➔ Selon les monographies, le schéma posologique des adultes devrait entraîner des expositions sériques comparables chez les 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg.

INFORMATION SUR LES TRAITEMENTS

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Antécédent d'allergie à l'un des constituants de la formule
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Réactions liées à la perfusion• Allergie (rare)




CRITÈRES D'ARRÊT

- ➔ Envisager l'interruption ou le ralentissement du débit de la perfusion :
 - En présence d'une réaction mineure (nausées, léger prurit, céphalées, légers frissons ou rougeur au visage)
- ➔ Cesser la perfusion
 - En présence d'une réaction de modérée à sévère (hypotension, bronchospasme, érythème cutané, urticaire généralisé, frissons, dyspnée, sensation d'enflure de la langue ou de la gorge, vomissements)

RENSEIGNEMENTS À TRANSMETTRE À LA PERSONNE

- ➔ Suivre les [consignes de la santé publique pour l'isolement à domicile](#) afin de prévenir la propagation du virus.
- ➔ Se référer au [Guide autosoins](#) pour soigner les symptômes.
- ➔ Consulter un professionnel de la santé ou se rendre à l'urgence en cas d'évolution défavorable (p. ex. difficulté à respirer, essoufflement important ou douleur à la poitrine).

LÉGENDE

-  Pourrait être envisagé au cas par cas pour cette population, à moins d'une contre-indication. Selon l'état actuel des connaissances : avantage clinique concernant le paramètre composé des hospitalisations de 24 heures ou plus ou décès, et faible risque d'apparition d'effets indésirables graves. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité sur le composite hospitalisation-décès : modéré (sous réserve des publications officielles). Cependant, le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques.
-  Populations majoritairement exclues des études. Le traitement pourrait être envisagé au cas par cas dans des situations exceptionnelles pour ces populations si les avantages surpassaient les risques. Un enrôlement dans un protocole de recherche demeure toutefois une option possible. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité : insuffisant en raison des données scientifiques parcellaires ou absentes dans la littérature, mais plausible en raison de l'extrapolation à partir des résultats des essais cliniques.
-  Usage non conseillé pour cette population en raison de la plausibilité biologique moindre, de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon la circulation des variants en 2021, le stade de l'infection ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses et moins coûteuses. Le risque de survenue d'effets indésirables grave est faible. Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité : insuffisant

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. medRxiv 2021:2021.05.19.21257469.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. medRxiv 2021:2021.05.27.21257096.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 30 août 2021).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. États-Unis : NIH; 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 30 août 2021).
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : www.idsociety.org/COVID19guidelines (consulté le 30 août 2021).
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique : 2021. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 30 août 2021).
- BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 30 août 2021).



QUE DISENT LES DONNÉES SCIENTIFIQUES À CE JOUR (2021-09-17)?

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION INCLUSE DANS LES ESSAIS COMPARATIFS À RÉPARTITION ALÉATOIRE



- ➔ Infectée par le virus SRAS-CoV-2 d'origine (ou le variant alpha qui circulait au moment du recrutement dans ces essais cliniques) – confirmation par RT-PCR
- ➔ Non vaccinée
- ➔ Avec symptômes légers à modérés (sans besoin d'un apport en oxygène)
- ➔ Non hospitalisée
- ➔ À risque élevé de développer des complications de la maladie menaçant le pronostic vital en raison d'au moins un des facteurs de risque suivants :
 - obésité, maladie rénale chronique avec clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, diabète de type 1 ou 2, immunosuppression naturelle, induite par une maladie ou par la prise d'un traitement immunosuppresseur (p. ex. pour éviter rejet d'une greffe d'organe), être âgé de 65 ans et plus, avoir entre 55 et 65 ans **ET** une maladie cardiovasculaire **OU** de l'hypertension **OU** une maladie respiratoire chronique (p. ex. asthme de modéré à sévère ou maladie pulmonaire obstructive chronique)
 - 7 jours ou moins séparaient l'apparition des symptômes et la perfusion d'anticorps à l'étude (sotrovimab : au plus 5 jours; casirivimab/ imdévimab : au plus 7 jours)

PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	CASIRIVIMAB/IMDÉVIMAB N = 4 057	SOTROVIMAB N = 583
--------------------	------------------------------------	-----------------------

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

 ou 	<p>Réduction du risque relatif de 71 % des hospitalisations (≥ 24 h) ou décès (au jour 29), avec une réduction qui pourrait se situer entre 52 % et 83 % selon l'intervalle de confiance (IC) à 95 %.</p> <p>Réduction du risque absolu : 3 %</p> <p>Nombre de sujets à traiter pour prévenir une hospitalisation (≥ 24 h) ou décès (au jour 29) de plus que le groupe placebo : 31 (IC95% : 27-42) (risque de base = 4,6 %)</p> <p><i>*Le résultat présenté porte sur la posologie 1 200 mg/1 200 mg. Celui pour la posologie 600 mg/600 mg est similaire avec une réduction du risque relatif de 70 % (IC95% : 32-88)</i></p>	<p>Réduction du risque relatif de 85 % des hospitalisations (≥ 24 h) ou décès (au jour 29), avec une réduction qui pourrait se situer entre 44 % et 96 % selon l'intervalle de confiance à 97,24 %.</p> <p>Réduction du risque absolu : 6 %</p> <p>Nombre de sujets à traiter pour prévenir une hospitalisation (≥ 24 h) ou décès (au jour 29) de plus que le groupe placebo : 17 (IC95% : 15-27) (risque de base = 7 %)</p>
---	--	---

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

	<p>Réduction du risque relatif de 71 % des hospitalisations (≥ 24 h) avec une réduction qui pourrait se situer entre 51 % et 83 % selon l'intervalle de confiance à 95 %.</p> <p><i>*Le résultat présenté porte sur la posologie 1 200 mg/1 200 mg. Celui pour la posologie 600 mg/600 mg est similaire avec une réduction du risque relatif de 73,5 % (IC95% : 35-89)</i></p>	<p>Réduction du risque relatif de 85 % des hospitalisations (≥ 24 h), avec une réduction qui pourrait se situer entre 50 % et 96 % selon l'intervalle de confiance à 95 %.</p>
	<p>Prévalence des décès très faible observée dans les deux groupes</p> <p>casirivimab/imdévimab : 1/1 355</p> <p>Placébo : 3/1 341</p>	<p>Prévalence des décès très faible observée dans les deux groupes</p> <p>Sotrovimab : 0/291</p> <p>Placébo : 1/292</p>

▲ Les raisons de l'hospitalisation ne sont pas documentées dans les prépublications ainsi que les critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage et une visite prolongée aux urgences. La faible prévalence d'un transfert aux soins intensifs, du recours à la ventilation mécanique ou d'un décès ne permet pas d'apprécier les avantages de ces traitements selon ces paramètres de résultats pris de façon isolée.

INNOCUITÉ CHEZ LA POPULATION ÉTUDIÉE

Profil sécuritaire : réaction possible au site d'injection

Fréquence de la survenue d'effets indésirables graves (p. ex. allergie) : moins de 0,1 à 1 % dans les groupes traités et placebo