

23 décembre 2021

**Réponse en
continu**

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

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

Cette réponse en continu 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, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-88335-7

© 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). COVID-19 et anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2. Québec, Qc : INESSS; 2021. 212 p.

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

TABLE DES MATIÈRES

INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR.....	1
CONTEXTE.....	1
PRÉSENTATION DE LA DEMANDE.....	13
1 DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES.....	16
1.1 Données précliniques	16
1.2 Données de pharmacocinétiques	18
2 MÉTHODOLOGIE.....	19
3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS	27
3.1 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES.....	27
3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19	27
3.1.2 Données cliniques sur l'innocuité	67
3.2 Positions d'autres organisations et modalités d'usage.....	71
3.3 Perspective des cliniciens	73
3.4 Perspective des décideurs	74
DISCUSSION.....	76
INFORMATION SUR LES MISES À JOUR.....	81
RÉFÉRENCES.....	83
ANNEXE A.....	92
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	92
ANNEXE B.....	98
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	98
Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique	102
ANNEXE C.....	180
Recommandations cliniques	180
ANNEXE D.....	193
Liste des cliniciens consultés	193

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique.....	20
Tableau 2	Critères de sélection de la littérature grise	21
Tableau 3	Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté	24
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).....	98
Tableau B-2	Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité	102
Tableau B-3	Résultats des études primaires incluses	126
Tableau B-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique	156
Tableau C-1	Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts.....	180
Tableau D-1	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 pour cette troisième mise à jour	193
Tableau D-2	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire.....	194
Tableau D-3	Historiques des échanges avec les cliniciens.....	197
Tableau D-4	Historiques de échanges avec les décideurs	212

COVID-19 et anticorps neutralisants le SRAS-CoV-2

INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR¹

Date et version	Modifications apportées à la version précédente	
	Nouvelles données / informations ou modifications en méthodologie	Modifications des positions de l'INESSS
23 décembre 2021-4ème mise à jour	Ajout de nouvelles données sur l'activité neutralisante des anticorps neutralisants face à Omicron. Ajustement de la section sur les positions d'autres organisations. Ajustement de la section perspective des cliniciens : -Discussion de la place du sotrovimab pour les patients hospitalisés. -Re questionnement sur les critères d'éligibilités en extrahospitalier et de la place de la combinaison casirivimab/imdevimab sachant la perte d'efficacité face à Omicron et la prévalence de ce variant dans la semaine du 20 décembre 2021. Ajustement de la perspective des décideurs	Population hospitalisée en raison de la COVID-19 -changement concernant casirivimab/imdevimab. Non conseillé [rouge] à moins que l'infection origine d'un autre variant qu'Omicron (résultat du criblage disponible ou infection acquise AVANT la date de l'arrivée d'Omicron) - Ajout d'une icône blanche pour l'usage du sotrovimab pour situation exceptionnelle discutée au cas par cas avec comité de convenance Mise à jour de l'outil clinique

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.

¹ Les ajustements apportés dans les versions antérieures sont disponibles après la section 4 du document.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 23 décembre 2021

En se basant sur la documentation scientifique disponible dont les essais cliniques ont été réalisés majoritairement en 2020 chez des participants non vaccinés et infectés par le virus d'origine ou le variant Alpha, le contexte épidémiologique, la circulation majoritaire du variant Omicron, la proportion de Québécois de 12 ans et plus pleinement vaccinés, le rappel vaccinal pour les personnes à risque élevé de complications de la COVID-19, les enjeux organisationnels et de main-d'œuvre, les consultations menées puis les positions d'autres organisations, et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

Prophylaxie



L'usage en prophylaxie du bamlanivimab, du sotrovimab, du regdanivimab, ou des combinaisons d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab ou bamlanivimab/etesevimab neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 est **non conseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'état actuel des connaissances scientifiques et de la forte circulation du variant Omicron.

Position maintenue mais ajout casirivimab/imdevimab

SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients asymptomatiques et non hospitalisés en raison de la COVID-19



L'usage du sotrovimab, du regdanivimab, ou des combinaisons d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab ou bamlanivimab/etesevimab neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 chez des patients asymptomatiques non hospitalisés est **non conseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'état actuel des connaissances scientifiques.

Position maintenue mais ajout casirivimab/imdevimab

SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients avec des symptômes d'intensité légère à modérée² et non hospitalisés en raison de la COVID-19

NON vaccinés ou partiellement vaccinés selon le comité sur l'immunisation du Québec



Selon la disponibilité au Canada, un traitement avec le sotrovimab par voie intraveineuse **pourrait être envisagé** chez des personnes qui ne sont pas vaccinées ou qui le sont partiellement selon le comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Mise à jour mais retrait casirivimab/imdevimab sauf exception

ET qui sont atteintes de la COVID-19 (confirmation par RT-

² Sans besoin d'une oxygénothérapie.

PCR) avec des symptômes d'intensité légère à modérée et non hospitalisées en raison de la COVID-19

ET qui présente au moins UNE condition à risque élevé de complication de la COVID-19 menaçant le pronostic vital parmi les suivants (liste ici-bas)

ET idéalement si un intervalle de 7 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion³ :

Liste des conditions à risque élevé de complication de la COVID-19 (basée majoritairement sur une augmentation du risque relatif de mortalité d'environ 10% et plus à partir d'études de cohorte rétrospective)

- Immunosuppression avec immunité cellulaire ou humorale compromise causée par une condition sous-jacente (p.ex. VIH non contrôlé ou SIDA, greffe, cancer actif, désordre immunitaire, maladie auto-immune, hypogammaglobulinémie) OU le traitement de celle-ci parmi la liste non exhaustive et évolutive suivante⁴ :
 - un traitement antirejet chez les greffés (p. ex. tacrolimus,
 - cyclosporine, sirolimus, évérolimus)
 - un antimétabolite (p.ex. méthotrexate, mycophenolate mofetil,
 - azathioprine), un inhibiteur du protéasome, un inhibiteur de la
 - tyrosine kinase de Bruton ou tout autre chimiothérapie ou agent
 - néoplasique (p.ex. cladribine, 5-FU)
 - une immunothérapie ciblant l'activation ou la différenciation des
 - lymphocytes B ou T (p.ex. ocrélizumab, rituximab, ofatumumab,
 - alemtuzumab)
 - un inhibiteur des Janus kinases (p.ex. baricitinib, tofacitinib,
 - upadacitinib),
 - un immunosuppresseur (p.ex. corticostéroïdes à forte dose) ! exclut un immunomodulateur (p.ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation (tel que

³ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 7 jours.

⁴ Si un traitement est absent de la liste et qu'il demeure des questions sur sa capacité à compromettre une réponse immunitaire cellulaire ou humorale, un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste en immunologie devrait être contacté.

TNF α ⁵, IL-1⁶, IL-6⁷, IL-17/23⁸, intégrines⁹, GM-CSF)
utilisée en monothérapie

- Hémoglobinopathies
- Obésité (indice de masse corporelle égal ou supérieur à 35)
- Hémodialyse
- Insuffisance rénale chronique avec clairance à la créatinine inférieure à 60ml/min
- Insuffisance hépatique chronique
- Insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV
- Diabète (risque accru si non contrôlé)
- Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
- Maladie pulmonaire chronique (p.ex. MPOC, asthme modéré à sévère)
- Hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée)
- Âge supérieur à 55 ans (particulièrement en présence d'au moins une autre condition à risque élevé de complication de la COVID-19 ci-énumérée)

*En présence d'une infection par un autre variant qu'Omicron (résultat du criblage disponible ou infection acquise AVANT la date de l'arrivée d'Omicron), le casirivimab/imdevimab **pourrait être considéré** chez une personne avec des symptômes d'intensité légère à modérée et non hospitalisée en raison de la COVID-19 (échelon 2 ou 3)*

Vaccinés complètement selon le comité sur l'immunisation du Québec



La population dans les études était non vaccinée alors qu'une grande majorité de Québécois de 12 ans et plus sont considérés comme vaccinés adéquatement, qu'il y a un rappel vaccinal pour les personnes à risque élevé de complications de la COVID-19 et que la vaccination des 5-11 ans est débutée. Ainsi, selon la disponibilité au Canada, le traitement avec le sotrovimab par voie intraveineuse **pourrait être envisagé au cas par cas dans des situations exceptionnelles** chez une personne pleinement vaccinée selon le CIQ

**Position
maintenue
mais retrait
casirivimab/
imdevimab**

⁵ p.ex. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, et golimumab.

⁶ p.ex. anakinra, canakinumab.

⁷ p.ex. tocilizumab, sarilumab, siltuximab.

⁸ p.ex. brodalumab, ixékizumab, sécukinumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab.

⁹ p.ex. natalizumab, vedolizumab.

ET qui malgré tout est atteinte de la COVID-19 (confirmation par RT-PCR) avec des symptômes d'intensité légère à modérée¹ sans évidence d'amélioration significative et non hospitalisée en raison de la COVID-19,

ET qui est à risque élevé de développer des complications de la maladie menaçant le pronostic vital en raison d'une condition médicale sous-jacente, ou le traitement de celle-ci,

Si une réponse vaccinale sous-optimale est crainte selon l'état actuel des connaissances scientifiques, ou est anticipée par le médecin traitant (immunosuppression énumérée ci-haut),

ET que les avantages potentiels surpassent les risques, et ce, dès que possible et idéalement si un intervalle de 7 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion¹⁰.

Aucune donnée n'étant disponible chez les personnes vaccinées adéquatement selon le CIQ, le jugement du clinicien prévaut quant à l'usage d'un traitement avec un anticorps monoclonal neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 chez des personnes pleinement vaccinées répondant aux critères d'éligibilité.



L'usage des anticorps monoclonaux neutralisants la protéine S du SRAS-CoV-2 bamlanivimab ou du regdanvimab (non disponible au Canada) en monothérapie, ou la combinaison casirivimab/ imdevimab ou bamlanivimab/etesevimab (non disponible au Canada) est **non conseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels, ou de la circulation de variants préoccupants pour lesquels le potentiel de neutralisation est ou pourrait être moindre (p. ex. Delta, Omicron).

**Position
maintenue**

SRAS-CoV-2 confirmée, traitement de population particulière (enfant, femme enceinte) avec des symptômes d'intensité légère à modérée ¹ et non hospitalisée en raison de la COVID-19

Vaccinés complètement ou non selon le comité sur l'immunisation du Québec

¹⁰ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 7 jours.

	Dans des situations exceptionnelles, si les avantages potentiels surpassent les inconvénients, un traitement avec le sotrovimab par voie intraveineuse <u>pourrait être envisagé au cas par cas</u> chez un adolescent pesant au moins 40 kg ou une femme enceinte (populations exclues des essais cliniques) considéré ou non comme pleinement vacciné selon le CIQ ET qui sont atteintes de la COVID-19 (confirmation par RT-PCR) avec des symptômes d'intensité légère à modérée sans évidence d'amélioration significative et non hospitalisées en raison de la COVID-19 ET qui présente au moins UNE condition à risque élevé de complication de la COVID-19 menaçant le pronostic vital parmi ceux décrits plus haut pour la population adulte (liste ci-haut) si la personne est non vaccinée complètement ou qu'une réponse vaccinale sous-optimale est appréhendée selon l'état actuel des connaissances scientifiques, ou est anticipée par le médecin traitant, ET idéalement si un intervalle de 7 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion¹¹ : <i>Les enfants de 12 ans et plus étaient exclus de l'essai COMET-ICE sur le sotrovimab. Ainsi, le jugement du clinicien prévaut quant à l'usage de ce traitement avec chez les enfants de 12 ans et plus.</i>	Position maintenue mais retrait casirivimab/indevimab
	A MOINS d'une situation exceptionnelle discutée avec un spécialiste en immunologie pédiatrique, le traitement avec le sotrovimab est <u>non conseillé</u> 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.	Position maintenue, mais nuance apportée pour des cas exceptionnels
SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19		
	L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une dose de sotrovimab (500 mg) chez des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 peu importe leur statut sérologique. Néanmoins, dans des	Mise à jour-ajout sotrovimab et retrait

¹¹ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 7 jours.

casirivimab/
imdevimab

situations exceptionnelles discutées avec un comité de convenance le sotrovimab **pourrait être envisagé au cas par cas** chez des personnes avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, hospitalisées dues à la COVID-19 avec des symptômes et signes d'intensité modéré à sévère (échelon 4-5-6 selon l'échelle de l'organisation mondiale de la santé) sans amélioration clinique significative avec les standards de soins offerts depuis le début de l'hospitalisation

ET idéalement un intervalle de 10 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion¹².

Selon le mécanisme d'action et la plausibilité biologique, puis en extrapolant les résultats des essais cliniques avec le casirivimab/imdevimab, il est anticipé que les personnes dont le système immunitaire est compromis sont celles qui pourraient le plus en bénéficier à moins qu'il y ait déjà eu une amélioration clinique significative avec les standards de soins offerts depuis le début de l'hospitalisation.

L'usage du sotrovimab dans ce contexte ne bénéficie pas, à ce jour, d'une autorisation pour commercialisation sous condition par Santé Canada

À MOINS d'être en présence d'une infection par un autre variant qu'Omicron (résultat du criblage disponible ou infection acquise AVANT la date de l'arrivée d'Omicron), le casirivimab/imdevimab **est non conseillé** chez une personne hospitalisée en raison de la COVID-19 (échelon 4, 5 ou 6).

Nouveau



Si l'infection est causée par un autre variant qu'Omicron, le casirivimab/imdevimab pourrait être considéré chez un adulte hospitalisé en raison de la COVID-19 (échelon 4, 5 ou 6) et séronégatif (IgG) à l'amorce si le délai entre la perfusion et l'apparition des symptômes est de 10 jours ou moins¹³. Dans ce même contexte, mais avec une sérologie positive ou inconnue, bien que le niveau de preuve scientifique soit insuffisant, le casirivimab/imdevimab pourrait être envisagé au cas par cas après discussion avec un comité de convenance pour un cas exceptionnel.

¹² Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 10 jours.

¹³ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 10 jours.



Le traitement avec le bamlanivimab est **non conseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels (non étudié pour cette population) ou de la circulation de variants préoccupants pour lesquels le potentiel de neutralisation est, ou pourrait, être moindre (p. ex. Delta, Omicron).

Position maintenue

Autres considérations importantes

En cas de difficulté d'approvisionnement temporaire ou d'une pénurie de sotrovimab, la priorisation des patients devrait reposer, au-delà des paramètres cliniques, sur un protocole de priorisation d'accès au traitement selon les principes de la Commission de l'éthique en science et technologie, idéalement harmonisé à l'échelle provinciale, avec les objectifs de minimiser la mortalité et la morbidité et de faciliter la prise de décision clinique. Les principes sont les suivants :

- la non-discrimination en fonction par exemple de l'âge, l'origine ethnique, la religion, le genre, l'orientation sexuelle ou un jugement de valeur (p.ex. statut socio-économique);
- la maximisation des bénéfices prescrit d'allouer les ressources rares de manière responsable en maximisant les bienfaits à l'échelle collective (vies sauvées; années de vie sauvées; amélioration de la qualité de vie; etc) ;
- le prioritarisme en priorisant les personnes les plus malades, les indications qui ciblent les conditions médicales les plus sévères ou les formes plus sévères d'une condition médicale ;
- l'égalisation des espérances de vie priorisant les plus jeunes parce qu'ils n'ont pas eu droit à un temps de vie raisonnable et ont eu moins de possibilités de profiter de la vie.

Indépendamment des risques de pénurie, la participation aux efforts de recherche demeure importante et devrait être privilégiée si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques. 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.

D'autres essais cliniques sur ces produits et sur de nouveaux anticorps recombinants sont en cours de réalisation. Les résultats des études complétées permettront de mieux apprécier les effets potentiels des anticorps neutralisant dans la prévention des complications associées à l'infection par le SRAS-CoV-2 et le traitement des personnes atteintes de la COVID-19.

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 pré-exposition				
Tous paramètres confondus	Bamlanivimab/etesevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
Prophylaxie post-exposition				
COVID-19 symptomatique de stade léger ou plus sévère	Bamlanivimab	1 ECRA de phase III	Diminution du risque de contracter une COVID-19 symptomatique	Modéré (population non vaccinée)
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III	Diminution du risque de contracter une COVID-19 symptomatique	Modéré (population non vaccinée)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
Infection confirmée par RT-PCR	Bamlanivimab	1 ECRA de phase III	Diminution du risque d'infection	Modéré (population non vaccinée)
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III	Diminution du risque d'infection	Modéré (population non vaccinée)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
Mortalité	Bamlanivimab	1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la mortalité – nombre d'événements trop faible	Faible (population non vaccinée)
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients asymptomatiques et non hospitalisés en raison de la COVID-19				
COVID-19 symptomatique	Bamlanivimab/etesevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (prépublication)	Diminution du risque de contracter une COVID-19 symptomatique	Faible (population non vaccinée)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
Durée de la COVID-19 symptomatique	Bamlanivimab/etesevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (prépublication)	Diminution de la durée de COVID-19 symptomatique	Faible (population non vaccinée)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
Consultation aux urgences ou hospitalisation	Bamlanivimab/etesevimab	Aucune	∅	Insuffisant

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
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (prépublication)	Diminution du risque de consultation aux urgences ou d'hospitalisation sans démonstration que la différence soit statistiquement significative	Faible (population non vaccinée)
	Sotrovimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients avec des symptômes d'intensité légère à modérée et non hospitalisés en raison de la COVID-19				
Hospitalisation ou décès	Bamlanivimab/etesevimab	2 ECRA de phase III	Diminution du risque d'hospitalisation ou de décès	Modéré ¹⁴ (population non vaccinée)
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (Analyse primaire)	Diminution du risque d'hospitalisation ou de décès	Modéré (population non vaccinée)
	Sotrovimab	1 ECRA de phase III (prépublication de l'analyse finale)	Diminution du risque d'hospitalisation ou de décès	Modéré (population non vaccinée)
	Regdanvimab	1 ECRA de phase II-III (Prépublication d'une analyse intermédiaire)	∅	Insuffisant
Hospitalisation	Bamlanivimab/etesevimab	1 ECRA de phase III	Diminution du risque d'hospitalisation	Modéré ¹⁵ (population non vaccinée)
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (Analyse primaire)	Diminution du risque d'hospitalisation	Modéré (population non vaccinée)
	Sotrovimab	1 ECRA de phase III (prépublication de l'analyse finale)	Diminution du risque d'hospitalisation	Modéré (population non vaccinée)
	Regdanvimab	1 ECRA de phase II-III (Prépublication d'une analyse intermédiaire)	Diminution numérique du risque d'hospitalisation sans démonstration que la différence est statistiquement significative	Insuffisant
Besoins d'une oxygénothérapie	Bamlanivimab/etesevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Sotrovimab	1 ECRA de phase III (prépublication de l'analyse finale)	Diminution du risque de nouveaux besoins en oxygénothérapie	Modéré (population non vaccinée)
	Regdanvimab	Aucune	∅	Insuffisant

¹⁴ Essai clinique réalisé avant l'apparition des principaux variants préoccupants (beta, gamme, delta) du SRAS-CoV-2 et chez des personnes non vaccinées. L'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab permet, *in vitro*, de conserver une activité inhibitrice contre le variant alpha du SRAS-CoV-2, mais a une activité inhibitrice significativement réduite contre les variants beta, gamma et delta.

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
Mortalité	Bamlanivimab/etesevimab	2 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la mortalité – nombre d'événements trop faible	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA de phase III (Analyse primaire)	Absence d'influence favorable sur la mortalité – nombre d'événements trop faible	Insuffisant
	Sotrovimab	1 ECRA de phase III (prépublication de l'analyse finale)	Absence d'influence favorable sur la mortalité – nombre d'événements trop faible	Insuffisant
	Regdanvimab	1 ECRA de phase II-III (Prépublication d'une analyse intermédiaire)	Absence d'influence favorable sur la mortalité – Aucun événement	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmée, traitement des patients au stade sévère à critique et hospitalisés en raison de la COVID-19				
Guérison prolongée, définie par une sortie d'hôpital et en vie pendant 14 jours	Bamlanivimab	1 ECRA (Étude de phase III arrêtée prématurément pour futilité) (prépublication)	Absence d'influence favorable sur la guérison prolongée	Faible (population non vaccinée)
Évolution clinique définie par des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive ou un décès	Casirivimab/imdevimab	2 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase III et une étude de phase I/II/III) (prépublications)	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Modéré (population globale)
			Diminution du risque de recourir à une ventilation mécanique invasive ou de décès	Modéré (population séronégative)
Sortie d'hôpital	Bamlanivimab	Ø	Ø	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	2 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase III et une étude de phase I/II/III) (prépublications)	Absence d'influence favorable sur les sorties d'hôpital	Modéré (population globale)
			Augmentation du taux de sorties d'hôpital	Modéré (population séronégative)
Durée d'hospitalisation	Bamlanivimab	Ø	Ø	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase III) (prépublication)	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Modéré (population globale)
			Diminution de la durée d'hospitalisation	Modéré (population séronégative)
Nouveaux besoins en ventilation invasive ou non invasive	Bamlanivimab	Ø	Ø	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase III) (prépublication)	Absence d'influence favorable sur les nouveaux besoins en ventilation invasive ou non invasive	Modéré (population globale)
			Diminution des nouveaux besoins en ventilation invasive ou non invasive	Modéré (population séronégative)
Mortalité	Bamlanivimab	1 ECRA	Absence d'influence favorable sur la mortalité	Faible (population non vaccinée)

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
		(Étude de phase III arrêtée prématurément pour futilité) (prépublication)		
	Casirivimab/imdevimab	2 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase III et une étude de phase I/II/III) (prépublications)	Absence d'influence favorable sur la mortalité lorsque la durée entre l'apparition des symptômes et le début du traitement n'est pas considérée	Modéré (population globale)
			Faible diminution de la mortalité lorsque le traitement est initié dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	
			Diminution de la mortalité	Modéré (population séronégative)
Prophylaxie ou Traitement				
Innocuité	Bamlanivimab ou Bamlanivimab/etesevimab	4 ECRA de phase III (dont une prépublication)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo	Modéré
	Casirivimab/imdevimab	4 ECRA de phase III 1 ECRA de phase I (3 ECRA avec usage en IV + 2 ECRA avec usage en SC 2 prépublications + 1 analyse primaire)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo Augmentation du risque de réactions aux sites d'injections en prophylaxie lors d'administration par voie sous-cutanée	Modéré
	Sotrovimab	1 ECRA de phase III (prépublication de l'analyse finale)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo	Modéré
	Regdanvimab	1 ECRA de phase II-III	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo	Insuffisant
	XAV-19	1 ECRA de phase IIa	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo	Insuffisant

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus 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].

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.

Les caractéristiques des personnes non vaccinées 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 d'actuellement. En considérant des données du Québec [INSPQ, 2020], des États-Unis [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 au-delà de 35 % 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'une obésité morbide (indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 45) et dans une moindre mesure, avec un surrisque supérieur à 10%, en présence d'une obésité avec un IMC supérieur ou égal à 35, d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique, d'un diabète, d'une hypertension ou d'une maladie respiratoire chronique. Selon les données de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), confirmé par d'autres organisations comme les Centers of Disease Control aux États-Unis [Kompaniyets *et al.*, 2021a; Kompaniyets *et al.*, 2021b], plus une personne présente de conditions concomitantes ci-énumérées plus le surrisque de décès augmente [INSPQ, 2020]. Cependant, la vaccination aide à prévenir les complications de la COVID-19 dans la population générale, mais aussi chez les personnes présentant une condition à plus haut risque de mortalité, à l'exception de celles dont le système immunitaire est compromis par une condition médicale sous-jacente ou le traitement de celle-ci. En effet, pour plusieurs de ces dernières une réponse vaccinale sous-optimale a été documentée dans la littérature. Bien que majoritairement réalisées sur un faible nombre de participants avec d'important biais et limites méthodologiques, plusieurs études de cohortes ont montré qu'une réponse humorale anti-protéine S post-vaccination s'est développée chez :

- 0 à 59 % (n = 34 à 658) des participants aux études ayant reçu une greffe d'organe solide (cœur, poumons, foie, reins ou pancréas) et qui ont recours à un traitement antirejet (p. ex. tacrolimus, corticostéroïdes à forte dose, mycophénolate, azathioprine, cyclosporine, sirolimus, évérolimus) [Ben-Dov *et al.*, 2021; Boyarsky *et al.*, 2021b; Boyarsky *et al.*, 2021a; Danthu *et al.*, 2021; Grupper *et al.*, 2021; Marinaki *et al.*, 2021; Mazzola *et al.*, 2021; Rincon-Arevalo *et al.*, 2021] ;
- 15 à 100 % (n = 25 à 151) des participants aux études atteints de cancer solide, de lymphome d'Hodgkin, de lymphome non hodgkinien, de myélomes multiples ou de leucémie lymphoïde chronique et qui ont eu recours 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 anti androgène [Liontos *et al.*, 2021], un inhibiteur du protéasome ou un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton [Bird *et al.*, 2021; Monin *et al.*, 2021; Thakkar *et al.*, 2021] ;
- 70 à 97,5 % (n = 9 à 2 215) des participants aux études qui ont eu recours à l'hémodialyse [Anand *et al.*, 2021a; Anand *et al.*, 2021b; Ben-Dov *et al.*, 2021; Bertrand *et al.*, 2021; Broseta *et al.*, 2021; Danthu *et al.*, 2021; Rincon-Arevalo *et al.*, 2021] et
- 76 à 100 % (n = 26 à 686) des participants aux études atteints de maladies inflammatoires chroniques prenant des immunomodulateurs (p. ex. corticostéroïdes, méthotrexate, mycophénolate, inhibiteur de janus kinase), des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) non biologique (p. ex. léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine) ou du facteur d'activation des cellules B (acronyme anglais BAFF) [Gallo *et al.*, 2021].

L'usage de mycophénolate [Furer *et al.*, 2021], d'abatacept [Furer *et al.*, 2021], de

méthotrexate [Bugatti et al., 2021; Haberman et al., 2021] et surtout d'anticorps anti-CD20 (p. ex. rituximab, ocrelizumab) [Bigaut et al., 2021; Braun-Moscovici et al., 2021; Furer et al., 2021; Gallo et al., 2021; Seyahi et al., 2021; Thakkar et al., 2021] serait ainsi associé à une diminution de la réponse anticorps à la suite de la vaccination des personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques ou de cancer hématologique.

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. 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, les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine S du SRAS-CoV-2 ont été identifiés comme une option thérapeutique potentielle aussi bien en prophylaxie que pour le traitement de personnes atteintes de COVID-19. Cependant avec l'arrivée des variants plus contagieux, dont des mutations se situent sur la protéine S, il demeure de l'incertitude à savoir dans quelle mesure celles-ci pourraient réduire la capacité des anticorps, actuellement à l'étude, à neutraliser le virus. Des études réalisées *in vitro* ou *in vivo* semblent indiquer qu'une conception prospective de combinaison d'anticorps visant à couvrir les principaux variants, mais aussi à protéger contre d'autres mutations mineures potentielles semble plus prometteuse que l'usage d'anticorps neutralisant en monothérapie [Cathcart, 2021; Copin *et al.*, 2021a; Copin *et al.*, 2021b; Widera *et al.*, 2021].

Ainsi, il a été demandé à l'INESSS de suivre et analyser l'évolution des connaissances scientifiques et de réévaluer la place de ces thérapies dans le traitement de la COVID-19 le cas échéant.

Actuellement, le bamlanivimab en monothérapie, le sotrovimab et la combinaison casirivimab/ imdevimab¹⁵ ont été autorisés pour commercialisation sous condition par Santé Canada¹⁶, alors que le sotrovimab¹⁷ et les combinaisons bamlanivimab/ etesevimab¹⁸ et casirivimab/ imdevimab¹⁹ ont reçu une autorisation d'usage d'urgence par la FDA. Compte tenu de l'arrivée et la prévalence du variant Omicron et de l'augmentation importante du nombre de cas positif au Québec, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse.

¹⁵ <https://vaccin-covid.canada.ca/> (page consultée le 5 novembre 2021).

¹⁶ <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00719> (page consultée le 02 juin 2021).

¹⁷ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> (page consultée le 02 juin 2021).

¹⁸ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> (page consultée le 02 juin 2021).

¹⁹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> (page consultée le 02 juin 2021).

1 DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

1.1 Données précliniques

Le LY-CoV555 et le LY-CoV016 (bamlanivimab et etesevimab), le REGN10933 et le REGN10987 (casirivimab et imdevimab), ainsi que le regdanvimab (CT-P59) 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. Le XAV-19 est un anticorps polyclonal qui a été isolé à partir du sérum de porcs immunisés [Vanhove *et al.*, 2021].

Développé par Eli Lilly & Co en partenariat avec AbCellera Biologics Inc. et la division allergie, immunologie et transplantation du NIH, le bamlanivimab et l'etesevimab sont des anticorps monoclonaux IgG1 neutralisant la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2, empêchant cette dernière de se lier au récepteur ACE2 et prévenant ainsi l'entrée du virus et sa réplication dans les cellules humaines. Une étude chez le macaque a montré que l'administration du bamlanivimab a permis de réduire la réplication du SRAS-CoV-2 au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures [Jones, 2020]. Par ailleurs, l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab permet, *in vitro*, de conserver une activité inhibitrice contre le variant Alpha du SRAS-CoV-2²⁰, mais a une activité inhibitrice significativement réduite contre les variants Bêta, Gamma et Delta²¹ [Corti *et al.*, 2021]. L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir si l'activité inhibitrice de la combinaison bamlanivimab/etesevimab est conservée pour le variant Omicron, lequel a été jugé comme préoccupant par l'OMS le 26 novembre 2021. Ces résultats confirment ceux d'une étude de cohorte dans laquelle une proportion équivalente de personnes à risque d'évolution défavorable infectées par le variant Alpha ont été hospitalisées ou sont décédées après avoir reçu la combinaison bamlanivimab/etesevimab, comparativement à la combinaison casirivimab/imdevimab (5,7 % contre 4,3 % ; valeur de $p = 1,0$). Toutefois, l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab chez des personnes à risque d'évolution défavorable infectées par le variant Gamma était associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'hospitalisation ou de décès, comparativement à l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab (55,0 % contre 17,4 % ; valeur de $p = 0,013$) [Falcone *et al.*, 2021].

²⁰ <https://www.fda.gov/media/145802/download> (page consultée le 02 juin 2021).

²¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> (page consultée le 06 décembre 2021).

Conçus par Regeneron Pharmaceuticals, le casirivimab et l'imdevimab sont aussi des anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1. *In vitro*, le casirivimab, l'imdevimab et la combinaison casirivimab/imdevimab neutralisent le SRAS-CoV-2 à une CI₅₀ de 0,006 µg/mL, 0,006 µg/mL et 0,005 µg/mL, respectivement. *In vivo*, la combinaison casirivimab/imdevimab a été évaluée sur des macaques infectés par le SRAS-COV-2. Un jour après l'infection des macaques, des doses de 25 mg/kg et de 150 mg/kg (n=4 pour chaque dose) ont entraîné une réduction de 1 à 2 logs de l'ARN viral dans les écouvillons nasopharyngés et oraux au jour 4 ainsi qu'une réduction de l'atteinte pulmonaire, comparativement au placebo²². Par ailleurs, l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab permet, *in vitro*, de conserver une activité inhibitrice contre les ariants Alpha et Delta du SRAS-CoV-2²³ [Copin *et al.*, 2021a; Planas *et al.*, 2021], mais celle-ci tend à diminuer contre le Bêta et le Gamma [Corti *et al.*, 2021]. Alors que le fabricant anticipait une perte d'efficacité contre le variant Omicron²⁴, une étude réalisée *in vitro* a rapporté une absence d'effet neutralisant de la combinaison casirivimab/imdevimab sur le variant Omicron [Wilhelm *et al.*, 2021].

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 à une CI₅₀ de 100,1 ng/mL ainsi que des pseudovirus codants pour les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron de la protéine S²⁵ [Cathcart, 2021; Corti *et al.*, 2021]. 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 contrôle, était associé à une moindre perte de poids et à une diminution statistiquement significative de la charge virale au niveau des poumons [Cathcart, 2021].

Développé par Celltrion, le regdanvimab (CT-P59) est un anticorps monoclonal qui, *in vitro*, inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 sauvage et du variant D614G à une CI₅₀ de 8,4 ng/mL et 5,7 ng/mL, respectivement. Des analyses *in vitro* ont montré que cet anticorps conservait une activité inhibitrice contre le variant Alpha du SRAS-CoV-2, mais que celle-ci diminuait contre les variants Bêta et Gamma [Corti *et al.*, 2021]. L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir si l'activité inhibitrice du regdanvimab est conservée contre les variants Delta et Omicron. *In vivo*, il a été rapporté que le regdanvimab, comparativement à un contrôle isotypique, diminuait la charge virale dans plusieurs tissus et permettait une diminution des symptômes chez des furets infectés par le SRAS-CoV-2 sauvage ou par le variant Bêta [Kim *et al.*, 2021; Ryu *et al.*, 2021]. Par ailleurs, le regdanvimab a également permis une diminution de la charge virale et une inhibition complète de la réplication du SRAS-CoV-2 au niveau des poumons d'un modèle de hamster. [Kim *et al.*, 2021]

²² <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 02 juin 2021).

²³ <https://www.fda.gov/media/145611/download> (page consultée le 02 juin 2021).

²⁴ <https://www.lapresse.ca/covid-19/2021-11-30/omicron-pourrait-reduire-l-efficacite-du-traitement-de-regeneron.php> (page consulté le 14 décembre 2021).

²⁵ <https://www.fda.gov/media/149534/download> (page consultée le 02 juin 2021).

Développé par Xenothera, le XAV-19 est un anticorps polyclonal qui, *in vitro*, neutralise le SRAS-CoV-2 sauvage ainsi que les variants Alpha, Bêta, Gamma et Delta [Vanhove *et al.*, 2021b]. L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir l'impact des mutations du variant Omicron sur l'activité inhibitrice du XAV-19.

1.2 Données de pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique du bamlanivimab est attendu pour être conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux de type IgG1. Il n'est pas affecté par l'âge entre 18 et 86 ans, le sexe, la race, la sévérité de la maladie, ou le poids dans un intervalle compris entre 41 kg et 173 kg²⁶. Le bamlanivimab n'étant pas éliminé par l'urine, l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter l'exposition à l'anticorps. En revanche, les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ont eu une élimination 20 % supérieure, comparativement aux sujets avec une fonction hépatique normale ; une différence statistiquement significative, mais pas cliniquement significative. Aucune donnée n'est disponible chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

D'après une modélisation et des simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préliminaires dans la population de l'étude de phase II ayant reçu une dose de bamlanivimab compris entre 700 et 7 000 mg, la réduction de la charge virale dans cet intervalle de doses d'anticorps formait une courbe dose-réponse aplatie. Par ailleurs, le poids corporel n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la réduction de la charge virale chez les adultes atteints de la COVID-19 pesant entre 41 kg et 173 kg [Eli Lilly Canada Inc, 2020].

Il est attendu que le profil pharmacocinétique de la combinaison casirivimab/imdevimab soit conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux du même type. Selon l'information tirée de la *fact sheet* de la FDA, l'effet de différentes covariables (âge, sexe, race, poids, gravité de la maladie, insuffisance hépatique) sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab est inconnu²⁷. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab 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 casirivimab et l'imdevimab 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. Pour la pharmacodynamie, le casirivimab et l'imdevimab ont été évalués à des doses de 1 200 et 4 000 mg (soit jusqu'à 3,33 fois la dose recommandée de 1 200 mg) chez des sujets non hospitalisés atteints de COVID-19. Une dose réponse aplatie a été observée à ces deux doses de casirivimab et d'imdevimab en ce qui a trait à la charge virale et aux paramètres cliniques.

²⁶ <https://www.fda.gov/media/143603/download> (page consultée le 2 décembre)

²⁷ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 2 décembre)

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 et les manifestations cliniques de la COVID-19 ?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce n'exige pas une hospitalisation ?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce exige une hospitalisation ?

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 dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 ?

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 : *treatment*, *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 14 décembre 2021) : 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 14 décembre 2021) : 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'inféctiologie (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	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV-2
Intervention	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 <u>Traitement</u> Négativation du RT-PCR, diminution charge virale, évolution clinique sur une échelle ordinale, visite à l'urgence, admission à l'hôpital, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
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
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou 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, milieu hospitalier, soins intensifs 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 élevé²⁸, modéré²⁹, faible³⁰ et insuffisant³¹. 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'hospitalisation ou le paramètre combiné d'hospitalisation ou de mortalité, 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

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

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 mise à jour, les cliniciens ont été invités à réagir au fait que le casirivimab/imdevimab perdait son efficacité, du moins *in vitro*, sur le variant Omicron et à évaluer l'impact de cette nouvelle information sur les positions de l'INESSS publiées le 9 décembre 2021.

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.

Laboratoire de Santé publique du Québec

Des échanges informels ont eu lieu avec un microbiologiste clinique spécialisé en biologie médicale et un microbiologiste-infectiologue afin de connaître les particularités des plateformes sérologiques à haut débit contre la protéine S et l'usage clinique actuel au Québec de la sérologie et de la possibilité de déployer un test rapide.

Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du MSSS

Un échange avec la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du MSSS a eu lieu afin de connaître les laboratoires au Québec offrant la plateforme sérologique contre la protéine S, ceux qui offrent un service 24/7 et les indications et informations actuellement présentent au sein du formulaire de requête.

Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie 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.	La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
	■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	
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.	 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>
	■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à la très grande majorité des situations.	
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 significatives], mortalité ou	■ 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 proches aidants.	 La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
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.	■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	<i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... » ; « 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) ET ✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques ET ✓ que les produits sont dispendieux et qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle.	■ 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
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique 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, 81 120 notices ont été recensées dont 198 notices où l'intervention étudiée portait sur un anticorps monoclonal neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. De ce nombre, seize ECRA ont été retenus dont sept sur le bamlanivimab en monothérapie ou en combinaison avec l'etesevimab [Cohen *et al.*, 2021; Dougan *et al.*, 2021a; Dougan *et al.*, 2021b; Gottlieb *et al.*, 2021; Lundgren et Group, 2021; Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020], six sur la combinaison casirivimab/imdevimab [Horby *et al.*, 2021; O'Brien *et al.*, 2021a; O'Brien *et al.*, 2021b; Somersan-Karakaya *et al.*, 2021; Weinreich *et al.*, 2021; Weinreich *et al.*, 2020] deux sur le sotrovimab [Gupta Anil *et al.*, 2021; Gupta A. *et al.*, 2021] et une sur le regdanvimab en monothérapie [Joong, 2021]. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie post-exposition, le traitement de sujets dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation.

BAMLANIVIMAB OU COMBINAISON BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

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

Bamlanivimab en monothérapie en prophylaxie

En date du 14 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase III [Cohen *et al.*, 2021], multicentrique à double insu, avec des sujets adultes non infectés et sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, hébergés ou travaillant dans des centres de soins de longue durée, chez lesquels le bamlanivimab a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié. Cet essai clinique (BLAZE-2), 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 plusieurs centres aux États-Unis. Les participants inclus dans BLAZE-2 étaient des sujets adultes non infectés et sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, hébergés ou travaillant dans des centres de soins de longue durée (*nursing home*) dans lesquels au moins une personne a été infectée par le SRAS-CoV-2 dans les 7 jours précédant la randomisation. La présence d'un facteur de risque de complication³² n'était pas une condition d'inclusion. Toutefois, les participants ont été stratifiés selon qu'ils étaient des résidents ou des travailleurs, avec 100 % des participants des résidents qui présentaient au moins un facteur de risque de complication contre 41 % des participants

³² Facteurs de risque pour les participants « employés » : 65 ans ou plus avec un IMC de 35 ou plus, maladie chronique des reins, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous immunosuppresseur.

Facteurs de risque pour les participants hébergés : 55 ans ou plus avec maladie cardiovasculaire, hypertension, MPOC ou autre maladie chronique respiratoire.

de la catégorie « employés ». Les participants à l'essai clinique ont reçu une perfusion unique par voie intraveineuse (IV) durant une heure de 4,2 g de bamlanivimab, ou un placebo composé d'une solution de saline. Le paramètre principal était la proportion de COVID-19 symptomatique de stades léger ou plus sévère au jour 57. Les paramètres secondaires étaient notamment la proportion d'infection confirmée par RT-PCR, la mortalité et l'innocuité. La publication rapportant les résultats de BLAZE-2, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Un biais d'exposition ne peut être exclu dans la mesure où l'incidence et la durée potentielle d'un contact rapproché avec une personne positive n'ont pas été colligées. Par ailleurs, la population ciblée dans l'étude est très largement vaccinée aujourd'hui, du moins au Québec, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées. Enfin, l'efficacité du bamlanivimab en monothérapie contre les principaux variants désignés comme préoccupant par l'OMS n'a pas été démontrée [Cohen *et al.*, 2021].

COVID-19 symptomatique de stade léger ou plus sévère

La proportion de participants atteints de COVID-19 symptomatique de stade léger ou plus sévère au jour 57 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude BLAZE-2.

Après 57 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique a été rapportée dans le groupe bamlanivimab, comparativement au groupe placebo (8,5 % contre 15,2 % ; RC : 0,43 [IC 95 % : 0,28 ; 0,68] ; valeur de $p < 0,001$) [Cohen *et al.*, 2021]. Cela correspond à une réduction du risque relatif de 44 % [IC 95 % : 20 % à 61 %], comparativement au groupe placebo. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication³³, le NST avec 4,2 g de bamlanivimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 15 (NST : 15 ; [IC95 % 11-34]).

La même tendance a été observée dans une analyse de sous-groupe chez les participants hébergés dans les centres de soins de longue durée (8,8 % contre 22,5 % ; RC : 0,20 [IC 95 % : 0,08 ; 0,49] ; valeur de $p < 0,001$), mais pas chez les participants de la catégorie « employé » (8,4 % contre 12,2 % ; RC : 0,58 [IC 95 % : 0,33 ; 1,02] ; valeur de $p = 0,06$) [Cohen *et al.*, 2021].

Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR

La proportion de participants ayant reçu un diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2 confirmé par RT-PCR au jour 29 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude BLAZE-2.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants infectés par le SRAS-CoV-2 a été rapportée dans le groupe bamlanivimab, comparativement au groupe placebo (17,9 % contre 23,3 % ; RC : 0,66 [IC 95 % : 0,46 ; 0,94] ; valeur de $p = 0,02$) [Cohen *et al.*, 2021]. Cela correspond à une réduction du risque relatif de 23 % [IC 95 % : 1 % à 40 %], comparativement au groupe placebo.

³³ Calculé par l'INESSS.

Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication³⁴, le NST avec 4,2 g de bamlanivimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 20 (NST : 20 ; [IC95 % 11-651]).

La même tendance a été observée dans une analyse de sous-groupe chez les participants hébergés dans les centres de soins de longue durée (15,1 % contre 31,9 % ; RC : 0,24 [IC 95 % : 0,12 ; 0,51]), mais pas chez les participants de la catégorie « employé » (19,3 % contre 19,8 % ; RC : 0,96 [IC 95 % : 0,62 ; 1,49]) [Cohen *et al.*, 2021].

Mortalité

La proportion de participants décédés au jour 57 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude BLAZE-2.

Après 57 jours, un taux de mortalité comparable, avec une prévalence très faible, a été observé entre les sujets du groupe bamlanivimab et ceux du groupe placebo (0/484 contre 4/482, soit 0 % contre 0,8 %) [Cohen *et al.*, 2021].

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

COVID-19 symptomatique de stades léger ou plus sévère

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 966 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique** en prophylaxie post-exposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 966 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'infection par le SRAS-CoV-2** en prophylaxie post-exposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 966 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g et la mortalité** des personnes en prophylaxie post-exposition.

³⁴ Calculé par l'INESSS.

Niveau de preuve scientifique : faible

Bamlanivimab/etesevimab en prophylaxie

En date du 31 août 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison bamlanivimab/ etesevimab 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 perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/ etesevimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Bamlanivimab/etesevimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Description des études retenues

En date du 14 décembre 2021, les résultats de plusieurs bras d'un ECRA de phase III multicentrique à double insu [Dougan *et al.*, 2021a; Dougan *et al.*, 2021b] avec des sujets COVID-19 dont les symptômes sont d'intensité légère à modérée (sans besoin d'une oxygénothérapie) non hospitalisés chez lesquels la combinaison bamlanivimab/etesevimab, ont été utilisés pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertoriée. Cet essai clinique (BLAZE-1), 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 plusieurs centres aux États-Unis et est divisé en trois parties. La partie A visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de trois doses de bamlanivimab, en monothérapie, comparativement à un placebo. La partie B visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une combinaison de deux anticorps monoclonaux se liant à des épitopes différents de la protéine S du SRAS-CoV-2 (LY-CoV555 ou bamlanivimab et Ly-CoV016 ou etesevimab) à raison de 2 800 mg chacun comparativement à un placebo. La partie C vise à comparer différentes doses de la combinaison bamlanivimab/etesevimab, mais uniquement chez des sujets à haut risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère. Les résultats des parties A [Chen *et al.*, 2020] et B [Gottlieb *et al.*, 2021] ont été extraits, mais seuls les résultats de deux bras de la partie C, sont analysés dans cette mise à jour [Dougan *et al.*, 2021a; Dougan *et al.*, 2021b]. En effet, les parties A et B ne ciblaient pas spécifiquement les personnes qui présentaient au moins un facteur de risque pour une hospitalisation liée à la COVID-19. Par ailleurs, ces analyses ont été réalisées sur un faible nombre de participants et présentaient un paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique, soit l'évolution de la charge virale au

cours du temps. Les caractéristiques et les résultats sont toutefois présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

Les participants inclus dans la partie C de BLAZE-1 étaient des sujets de 12 ans ou plus non hospitalisés avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ayant été testés positifs dans les 72 heures avant l'administration. Tous étaient atteints de la COVID-19 au stade léger. Pour être inclus, les participants devaient également présenter au moins un facteur de risque de développer une forme grave de la COVID-19 parmi les suivants : obésité, maladie rénale chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous traitement immunosuppresseur. Pour les adultes, les facteurs de risque suivants étaient aussi considérés : âge de 65 ans et plus, âge minimal de 55 ans et maladie cardiovasculaire ou hypertension ou maladie respiratoire chronique. Pour les adolescents, les facteurs de risque suivants étaient aussi considérés : drépanocytose, cardiopathie congénitale ou acquise, troubles neurodéveloppementaux, besoin de trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive indépendant de la COVID-19, asthme, maladie respiratoire. Les participants ont reçu une perfusion unique par voie intraveineuse (IV), sur une durée d'environ 1 heure, de la combinaison de bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg chacun [Dougan *et al.*, 2021b] ou de 700 mg de bamlanivimab en combinaison avec 1 400 mg d'etesevimab [Dougan *et al.*, 2021a]. Les participants des groupes contrôles ont reçu une perfusion IV de placebo composé d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Le paramètre principal était la proportion d'hospitalisation ou prise en charge de 24 heures ou plus à l'urgence en raison de la COVID-19 ou de décès au jour 29. Les paramètres secondaires étaient notamment la durée avant la résolution des symptômes et l'innocuité. Dans la population à l'étude avec la dose 2 800 mg de chaque anticorps, 31 % des participants avaient 65 ans ou plus, 28 % souffraient de diabète, 34 % d'hypertension et 8 % de maladie respiratoire. Dans la population à l'étude avec 700 mg de bamlanivimab en combinaison avec 1 400 mg d'etesevimab, 30 % des participants avaient 65 ans ou plus, 26 % souffraient de diabète, 37 % d'hypertension et 7 % de maladie respiratoire. Les publications rapportant les résultats de la phase III de BLAZE-1, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comportent certaines limites. Les raisons d'hospitalisation n'ont pas été documentées. Par ailleurs, les deux bras de l'étude ont été réalisés avant l'apparition des principaux variants. BLAZE-1 ayant été réalisé aux États-Unis où les critères d'hospitalisation pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats du paramètre « hospitalisation ». Enfin, la population ciblée dans l'étude est très largement vaccinée aujourd'hui, du moins au Québec, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes qui sont considérées comme vaccinées adéquatement selon le CIQ³⁵ [Dougan *et al.*, 2021a; Dougan *et al.*, 2021b].

³⁵ Pour être vaccinée 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 (site consulté le 13 septembre 2021).

Hospitalisation, prise en charge de 24 heures ou plus ou mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation, une prise en charge de 24 heures ou plus ou au décès au jour 29 était un paramètre d'intérêt principal de la phase III de l'étude BLAZE-1.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés, pris en charge pendant 24 heures ou plus ou décédés a été rapportée dans le groupe bamlanivimab 2 800 mg/etesevimab 2 800 mg, comparativement aux groupes placebo (2,1 % contre 7,0 % ; Diff. de risque absolu : -4,8 % [IC 95 % : -7,4 ; -2,3] ; valeur de $p < 0,001$) [Dogan *et al.*, 2021b]. Calculé par l'INESSS à partir des données brutes présentées dans la publication³⁶, le NST avec 2 800 mg de la combinaison bamlanivimab/etesevimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 21 (NST : 21 ; [IC95 % 18-36]). La même tendance a été rapportée dans avec une dose de bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg (0,8 % contre 5,8 % ; Diff.: -5,0 % [IC 95 % : -8,0 ; -2,1] ; valeur de $p < 0,001$) [Dogan *et al.*, 2021a]. Calculé par l'INESSS à partir des données brutes présentées dans la publication³⁷, le NST avec la combinaison bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 20 (NST : 20 ; [IC95 % 19-29]).

Hospitalisation

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, une diminution numérique du nombre de participants hospitalisés a été rapportée dans le groupe bamlanivimab/etesevimab, comparativement au groupe placebo, (2,1 % contre 6,4 %) [Dogan *et al.*, 2021b]. Calculé par l'INESSS à partir des données brutes présentées dans la prépublication³⁸, le NST avec 2 800 mg de la combinaison bamlanivimab/etesevimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 24 (NST : 24 ; [IC95 % 19-45]). Les données brutes n'ont en revanche pas été documentées dans la publication visant à évaluer la combinaison bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg [Dogan *et al.*, 2021a].

Durée avant la résolution des symptômes

La durée médiane avant la résolution des symptômes était un paramètre d'intérêt secondaire.

³⁶ Calculé par l'INESSS.

³⁷ Calculé par l'INESSS.

³⁸ Calculé par l'INESSS.

Une diminution statistiquement significative de la durée médiane avant la résolution des symptômes a été rapportée dans le groupe ayant reçu la dose de 2 800 mg de la combinaison bamlanivimab/etesevimab, comparativement au groupe placebo (8 jours (IC 95 % : 7-8) contre 9 jours (IC 95 % : 8-10) ; valeur de $p = 0,007$) [Dougan *et al.*, 2021b]. Toutefois, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg et placebo (8 jours (IC 95 % : 7-9) contre 9 jours (IC 95 % : 9-10) ; valeur de $p = 0,13$) [Dougan *et al.*, 2021a].

Mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un décès était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, une diminution numérique du taux de mortalité, avec une faible prévalence, a été observée chez les sujets des groupe bamlanivimab 2 800 mg/etesevimab 2 800mg, comparativement à ceux du groupe placebo (0/518 contre 10/517, soit 0 % contre 1,9 %) [Dougan *et al.*, 2021b]. La même tendance a été rapportée dans avec une dose de bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1 400 mg (0/511 contre 4/258, soit 0 % contre 1,6 %) [Dougan *et al.*, 2021a].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison bamlanivimab/etesevimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état ne requiert pas une hospitalisation

Hospitalisation, prise en charge de 24 heures ou plus, ou mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de plusieurs bras d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 804 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg ($n = 518$ contre $n = 517$ dans le groupe placebo) ou à raison de 700 mg / 1 400 mg ($n = 511$ contre $n = 258$ dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'hospitalisation, de prise en charge de 24 heures ou plus ou de mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 035 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg ($n = 518$ contre $n = 517$ dans

le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée avant la résolution des symptômes

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 035 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée médiane avant la résolution des symptômes** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 769 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 700 mg / 1 400 mg (n = 511 contre n = 258 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la durée médiane avant la résolution des symptômes** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de plusieurs bras d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 804 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab** à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo) ou à raison de 700 mg / 1 400 mg (n = 511 contre n = 258 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **et la mortalité** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais

qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Bamlanivimab en monothérapie chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 14 décembre 2021, les résultats de la prépublication d'un ECRA de phase III, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 hospitalisés chez lesquels le bamlanivimab a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Lundgren et Group, 2021]. Cet essai clinique (ACTIV-3), dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B, a été réalisé dans 31 centres aux États-Unis, au Danemark et à Singapour. Cet essai de phase III a été arrêté prématurément pour futilité par le comité de surveillance des données et de la sécurité et visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une perfusion unique de 7 000 mg de bamlanivimab, en monothérapie, comparativement à un placebo. Les données de l'analyse intermédiaire ayant conduit à l'arrêt de l'étude pour futilité ont été publiées en décembre 2020 et sont également rapportées dans la section sur les résultats [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group *et al.*, 2020]. Pour ce faire, deux paramètres d'évaluation de futilité au jour 5 après l'initiation du traitement étaient prévus dans le protocole, soit la proportion de participants dans les deux catégories les plus favorables des échelles ordinales "pulmonaire"³⁹ et "pulmonaire +"⁴⁰. Le choix du jour 5 était basé sur une évaluation des données de ACTT-1⁴¹ qui a montré qu'après 5 jours, le remdésivir était associé à une évolution clinique favorable, comparativement au placebo, sur une échelle ordinale similaire à celles utilisées dans ACTIV-3 [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group *et al.*, 2020].

Les participants inclus dans l'étude ACTIV-3 étaient des sujets adultes hospitalisés avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par un test d'acide nucléique (TAN) dont 27 %

³⁹ Échelle à 7 niveaux : 1 = peut entreprendre indépendamment les activités habituelles avec peu ou pas de symptômes; 2 = symptomatique et actuellement incapable d'entreprendre indépendamment les activités habituelles mais pas besoin d'oxygène (ou pas au-dessus des exigences pré morbides); 3 = oxygène supplémentaire (<4 litres/min ou <4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides); 4 = oxygène supplémentaire (≥4 litres/min ou ≥4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides, mais pas d'oxygène à haut débit); 5 = ventilation non invasive ou oxygène à haut débit; 6 = ventilation invasive, ECMO, support circulatoire mécanique ou nouvelle thérapie de remplacement rénal; 7 = Mort.

⁴⁰ Échelle à 7 niveaux : 1 = peut entreprendre indépendamment les activités habituelles avec peu ou pas de symptômes; 2 = symptomatique et actuellement incapable d'entreprendre indépendamment les activités habituelles mais pas besoin d'oxygène (ou pas au-dessus des exigences pré morbides); 3 = oxygène supplémentaire (<4 litres/min ou <4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides); 4 = oxygène supplémentaire (≥4 litres/min ou ≥4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides, mais pas d'oxygène à haut débit) ou une des condition suivantes : AVC ≤14 sur l'échelle du NIH, méningite, encéphalite, myélite, infarctus du myocarde, myocardite, péricardite, nouvelle insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV ou détérioration vers classe III ou IV, thrombose veineuse profonde ou artérielle) ; 5 = ventilation non invasive ou oxygène à haut débit ou signes et symptômes d'AVC aigu (>14 sur l'échelle du NIH) ; 6 = ventilation invasive, ECMO, support circulatoire mécanique ou nouvelle thérapie de remplacement rénal; 7 = Mort.

⁴¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2007764>.

ne recevaient aucun support en oxygène, 57 % était sous oxygène à faible débit et 15 % sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive à l'amorce du traitement. Le paramètre principal était la durée avant une guérison prolongée, définie par une sortie d'hôpital et en vie pendant 14 jours avant le jour 90. Les paramètres secondaires étaient notamment la mortalité toute cause et l'innocuité. Lors de la prépublication de l'analyse finale après un suivi de 90 jours, les auteurs ont évalué les résultats d'une hypothèse définie *a priori* selon laquelle tout effet bénéfique du bamlanivimab serait plus important chez les participants séronégatifs (et peut être négligeable chez les participants séropositifs). Par conséquent, avant toute levée de l'insu des résultats après les 90 jours de suivi, un plan d'analyse a été élaboré sur la guérison prolongée à 90 jours (et les paramètres d'intérêt secondaires) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bamlanivimab chez les participants séronégatifs, comparativement aux participants séropositifs pour des anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2. Pour ce faire, un test de neutralisation du SRAS-CoV-2 a été réalisé à partir des échantillons de plasma des participants. Les participants étaient considérés séropositifs en présence d'une inhibition de 30 % ou plus et séronégatifs lorsque l'inhibition était inférieure à 30 %.

Les participants ont reçu une perfusion unique par voie intraveineuse (IV) de 7 000 mg de bamlanivimab, ou un placebo composé d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans immunoglobuline de type IgG1. Cette étude, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites associées à l'arrêt prématuré pour futilité, soit un faible nombre de participants ne permettant pas de se prononcer de manière définitive sur l'efficacité et l'innocuité du bamlanivimab dans cette population. Par ailleurs, l'étude a été réalisée avant l'apparition des principaux variants contre lesquels le bamlanivimab a une capacité de neutralisation significativement réduite et chez des participants non vaccinés contre la COVID-19 [Lundgren et Group, 2021].

Évaluation de futilité au jour 5

L'évaluation de la futilité au jour 5, basée sur le statut clinique mesuré sur deux échelles ordinales à 7 échelons, était le paramètre d'intérêt principal de l'analyse intermédiaire de l'étude.

Après 5 jours de traitement, les auteurs ont rapporté que la proportion de participants dans les deux catégories les plus favorables des échelles ordinales " pulmonaire²⁸" (RC : 0,85 [IC 95%: 0,56 ; 1,29]; valeur de p = 0,45) et " pulmonaire +²⁹" (RC : 0,87 [IC 95%: 0,57 ; 1,31]; valeur de p = 0,50) étaient comparables entre les groupes bamlanivimab et placebo, satisfaisant ainsi les critères prédéfinis de futilité [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group *et al.*, 2020].

Guérison prolongée

La guérison prolongée, définie par une sortie d'hôpital et un maintien en vie pendant 14 jours, après 90 jours de suivi, était le paramètre d'intérêt principal de l'analyse finale de l'étude.

Après 90 jours de suivi, les auteurs ont rapporté que la proportion de participants remplissant les critères d'une guérison prolongée était comparable entre les groupes bamlanivimab et placebo, aussi bien dans la population globale (88 % contre 90 % ; RT : 0,99 [IC 95%: 0,79 ; 1,22] ; valeur de $p = 0,89$), que chez les participants séropositifs (87 % contre 96 % ; RT : 0,74 [IC 95%: 0,54 ; 1,00] ; valeur de $p = 0,051$) ou séronégatifs (91 % contre 85 % ; RT : 1,24 [IC 95%: 0,90 ; 1,70] ; valeur de $p = 0,19$) à l'amorce du traitement [Lundgren et Group, 2021].

Mortalité

La mortalité toute cause était un paramètre d'intérêt secondaire de l'analyse finale de l'étude.

Après 90 jours de suivi, les auteurs ont rapporté que la proportion de participants décédés était comparable entre les groupes bamlanivimab et placebo aussi bien dans la population globale (8 % contre 7 % ; RRI : 1,09 [IC 95%: 0,49 ; 2,43] ; valeur de $p = 0,84$), que chez les participants séropositifs (10 % contre 3 % ; RRI : 3,52 [IC 95%: 0,75 ; 16,58] ; valeur de $p = 0,11$) ou séronégatifs (5 % contre 11 % ; RRI : 0,45 [IC 95%: 0,14 ; 1,48] ; valeur de $p = 0,19$) à l'amorce du traitement [Lundgren et Group, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du bamlanivimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 dont l'état de santé, causé par l'infection au SRAS-CoV-2, requiert une hospitalisation

Guérison prolongée

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique arrêté prématurément pour futilité, avec 314 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de 7 000 mg de bamlanivimab, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la guérison prolongée** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé, causé par l'infection au SRAS-CoV-2, requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique: faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique arrêté prématurément pour futilité, avec 314 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de 7 000 mg de bamlanivimab, comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement la mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé causé par l'infection au SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique: faible

Casirivimab/Imdevimab

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

Casirivimab/imdevimab en prophylaxie⁴²

En date du 14 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase III multicentrique à double insu [O'Brien *et al.*, 2021a] avec des participants non infectés et sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 chez lesquels la combinaison casirivimab/imdevimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié. Cet essai clinique, 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 plusieurs centres aux États-Unis et porte sur la partie A de l'étude NCT04452318⁴³. Les participants inclus dans la partie A de l'étude de O'Brien et coll. étaient des sujets de 12 ans et plus, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 et séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale), qui vivaient avec une personne diagnostiquée positive au SRAS-CoV-2 dans les 96 heures avant la répartition aléatoire. Pour être inclus, les participants devaient également vivre à la même adresse que la personne infectée par le SRAS-CoV-2 pendant au moins 28 jours. Les participants ont reçu 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, ou un placebo, en 4 injections par voie sous-cutanée (SC) au niveau de l'abdomen (ou des cuisses, au besoin). Chaque injection contenait 300 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab; soit 120 mg/mL d'anticorps dans un volume final de 2,5 mL. Le paramètre principal était la proportion de personnes symptomatiques avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au jour 28. Les symptômes et signes de COVID-19, ainsi que les effets indésirables liés au traitement étaient documentés une fois par semaine par interview. Les paramètres secondaires étaient notamment la proportion de participants avec une charge virale élevée (c.-à-d. supérieure à 10^4 copies/mL), la proportion de participants avec une infection symptomatique ou asymptomatique confirmée par RT-PCR et l'innocuité. La publication rapportant les résultats de cette étude, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, comporte certaines limites. La population québécoise est aujourd'hui très largement vaccinée, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées. Par ailleurs, la durée entre chacune des quatre injections SC n'est pas renseignée par les auteurs et l'étude a été réalisée avant l'apparition des principaux variants jugés préoccupants par l'OMS [O'Brien *et al.*, 2021a].

⁴² Les caractéristiques et résultats de l'étude NCT04519437 réalisée chez des personnes en bonne santé en prophylaxie préexposition ont été extraits dans les annexes B-2 et B-3, mais aucune analyse n'a été faite dans la section sur l'efficacité clinique du fait qu'il s'agit d'une étude de phase I dans laquelle le paramètre d'efficacité était un paramètre exploratoire.

⁴³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318> (page consultée le 28 juin 2021).

COVID-19 symptomatique confirmée par RT-PCR

La proportion de participants atteints de COVID-19 symptomatique au jour 28 était un paramètre d'intérêt principal de la partie A de l'étude NCT04452318.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (1,5 % contre 7,8 % ; RC : 0,17 [IC 95 % : 0,09 ; 0,33] ; valeur de $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 81,4 %, comparativement au groupe placebo. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁴⁴, le NST avec 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 16 (NST : 16 ; [IC95 % 15-20]).

Par ailleurs, les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre total de semaines durant lesquelles les participants du groupe casirivimab/imdevimab avaient une infection au SRAS-CoV-2 symptomatique, comparativement au groupe placebo (12,9 semaines contre 187,7 semaines ; Réduction = 93,1 % ; valeur de $p < 0,001$) [O'Brien *et al.*, 2021a].

COVID-19 symptomatique ou asymptomatique confirmée par RT-PCR

La proportion de participants atteints de COVID-19 symptomatique ou asymptomatique au jour 28 était un paramètre d'intérêt secondaire de la partie A de l'étude NCT04452318.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique ou asymptomatique a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (4,8 % contre 14,2 % ; RC : 0,31 [IC 95 % : 0,21 ; 0,46] ; valeur de $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 66,4 %, comparativement au groupe placebo.

Par ailleurs, les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre total de semaines durant lesquelles les participants du groupe casirivimab/imdevimab avaient une infection au SRAS-CoV-2 symptomatique ou asymptomatique, comparativement au groupe placebo (41,0 semaines contre 231,0 semaines ; Réduction = 82,3 % ; valeur de $p < 0,001$) [O'Brien *et al.*, 2021a].

Évolution de la charge virale

La proportion de participants avec une charge virale supérieure à 10^4 copies/mL était un paramètre d'intérêt secondaire de la partie A de l'étude NCT04452318.

Les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre de participants avec une charge virale supérieure à 10^4 copies/mL dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (1,6 % contre 11,3 % ; RC : 0,13 [IC 95 % : 0,07 ; 0,24] ; valeur de $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction

⁴⁴ Calculé par l'INESSS.

du risque relatif de 85,8 %, comparativement au groupe placebo.

Par ailleurs, les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre total de semaines durant lesquelles les participants du groupe casirivimab/imdevimab avaient une charge virale supérieure à 10^4 copies/mL, comparativement au groupe placebo (14,0 semaines contre 136,0 semaines ; Réduction = 89,6 % ; valeur de $p < 0,001$) [O'Brien *et al.*, 2021a].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab en prévention de la COVID-19 chez des sujets NON vaccinés

COVID-19 symptomatique confirmée par RT-PCR

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants de 12 ans et plus, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale) et non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique** en prophylaxie post-exposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

COVID-19 symptomatique ou asymptomatique confirmée par RT-PCR

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants de 12 ans et plus, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale) et non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique** en prophylaxie post-exposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Évolution de la charge virale

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants de 12 ans et plus, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale) et non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'avoir une charge virale élevée** (c.-à-d. supérieure à 10^4 copies/mL) en prophylaxie post-exposition.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Casirivimab/imdevimab chez des sujets asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Description des études retenues

En date du 14 décembre 2021, les résultats d'un ECRA de phase III multicentrique à double insu [O'Brien *et al.*, 2021b] avec des sujets COVID-19 asymptomatiques non hospitalisés chez lesquels la combinaison casirivimab/imdevimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié. Cet essai clinique, 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 plusieurs centres aux États-Unis et porte sur la partie B de l'étude NCT04452318⁴⁵. Les participants inclus dans la partie B de l'étude de O'Brien et coll. étaient des sujets COVID-19 de 12 ans et plus, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale) et asymptomatiques, qui devaient vivre au moins 28 jours avec une personne ayant reçu un résultat positif au SRAS-CoV-2 dans les 96 heures avant la répartition aléatoire. Pour être inclus, les participants devaient également vivre à la même adresse que l'autre personne infectée par le SRAS-CoV-2 pendant au moins 28 jours. Les participants ont reçu 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, ou un placebo, en une injection par voie sous-cutanée (SC). Le paramètre principal était la proportion de personnes qui ont développé des symptômes de la COVID-19. Les paramètres secondaires étaient notamment la durée avec une charge virale élevée (c.-à-d. supérieure à 10^4 copies/mL), la durée avec une infection symptomatique, la proportion de participants ayant consulté aux urgences ou hospitalisés et l'innocuité. La publication rapportant les résultats de cette étude, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Le paramètre d'intérêt principal est cliniquement peu pertinent, alors que la population québécoise est aujourd'hui très largement vaccinée et qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées. Par ailleurs, certains déséquilibres étaient présents entre les groupes (âge ; comorbidités) et les raisons des consultations aux urgences n'ont pas été renseignées [O'Brien *et al.*, 2021b].

COVID-19 symptomatique

La proportion de participants ayant évolué vers une COVID-19 symptomatique était un paramètre d'intérêt principal de la partie B de l'étude NCT04452318.

Après 28 jours de suivi, une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de COVID-19 symptomatique a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (29,0 % contre 42,3 % ; RC : 0,54 [IC 95 % : 0,30 ; 0,97] ; valeur de $p = 0,0380$) [O'Brien *et al.*, 2021b]. Cela correspond à une réduction du risque relatif de 31,5 %, comparativement au groupe placebo. Toutefois, le NST n'a pas pu être calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁴⁶ du fait de l'absence de différence statistiquement

⁴⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318> (page consultée le 28 juin 2021).

⁴⁶ Calculé par l'INESSS.

significative entre les groupes (RR : 0,69 [IC 95 % : 0,47 ; 1,00] ; valeur de p = 0,051).

Durée de COVID-19 symptomatique

La durée avec une COVID-19 symptomatique était un paramètre d'intérêt secondaire de la partie B de l'étude NCT04452318.

Les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre total de semaines durant lesquelles les participants du groupe casirivimab/imdevimab avaient une infection au SRAS-CoV-2 symptomatique, comparativement au groupe placebo (89,6 semaines contre 170,3 semaines ; Réduction = 45,3 % ; valeur de p = 0,0273). Par ailleurs, la durée moyenne d'infection symptomatique était plus faible chez les participants du groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (21,7 jours contre 27,3 jours) [O'Brien *et al.*, 2021b].

Consultation aux urgences ou hospitalisations

La proportion de participants ayant consulté aux urgences ou hospitalisé était un paramètre d'intérêt secondaire de la partie B de l'étude NCT04452318.

Les auteurs ont rapporté une diminution numérique du nombre de participants qui ont consulté aux urgences ou ont été hospitalisés dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (0/100 contre 6/104 soit 0,0 % contre 5,8 %) [O'Brien *et al.*, 2021b].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

COVID-19 symptomatique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants de 12 ans et plus, non vaccinés, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale), asymptomatiques, exposés pour au moins 28 jours à une personne ayant reçu un résultat positif au SRAS-COV-2 dans les 96 heures, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'évoluer vers une COVID-19 symptomatique** chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée de COVID-19 symptomatique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants de 12 ans et plus non vaccinés, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et

IgG contre la nucléocapside virale), asymptomatiques, exposés pour au moins 28 jours à une personne ayant reçu un résultat positif au SRAS-COV-2 dans les 96 heures, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée de COVID-19 symptomatique** chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.

Niveau de preuve scientifique : faible

Consultation aux urgences ou hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants de 12 ans et plus, non vaccinés, séronégatifs (IgA et IgG contre la protéine S et IgG contre la nucléocapside virale), asymptomatiques, exposés pour au moins 28 jours à une personne ayant reçu un résultat positif au SRAS-COV-2 dans les 96 heures, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque de consulter aux urgences ou d'être hospitalisé** chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.

Niveau de preuve scientifique : faible

Casirivimab/imdevimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Description des études retenues

En date du 14 décembre 2021, les résultats de l'analyse primaire d'un ECRA de phase III, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 avec un stade léger à modéré non hospitalisés chez lesquels la combinaison casirivimab/imdevimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Weinreich *et al.*, 2021]. Cet essai clinique, 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 plusieurs centres aux États-Unis et porte sur la phase III de l'étude NCT04425629⁴⁷. Seule une analyse primaire de la phase III est incluse dans la présente réponse en continu. Les participants inclus dans l'analyse primaire de Weinreich et coll. étaient des sujets adultes non hospitalisés avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un test antigénique, ayant été testés positifs dans les 72 heures avant l'administration. Pour être inclus, les participants devaient également présenter au moins un facteur de risque de

⁴⁷ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=1> (page consultée le 31 août 2021).

développer une forme grave de la COVID-19 parmi les suivants : âge supérieur à 50 ans, obésité, maladie cardiovasculaire dont l'hypertension, maladie pulmonaire chronique dont l'asthme, diabète de type 1 ou 2, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, personne immunodéprimée. Les participants ont reçu une injection unique par voie intraveineuse (IV) de 2,4 g, ou 1,2 g de la combinaison casirivimab/imdevimab, ou un placebo composé d'une solution de saline, en perfusion d'une heure. Le paramètre principal était la proportion d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès au jour 29. Les paramètres secondaires étaient notamment la durée avant la résolution des symptômes, la durée d'hospitalisation et l'innocuité. Dans la population à l'étude, 52 % des participants avaient 50 ans ou plus, 15 % souffraient de diabète, 58 % souffraient d'obésité, 36 % de maladie cardiovasculaire et 16 % de maladie pulmonaire chronique. La publication rapportant les résultats de l'analyse primaire de la phase III, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Les critères du paramètre hospitalisation manquent de détails (par ex. durée de séjour minimale, admission sur les étages obligatoire ou séjour prolongé aux urgences) et les raisons d'hospitalisation n'ont pas été renseignées. L'étude ayant été réalisée aux États-Unis où les critères d'hospitalisation pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats du paramètre « hospitalisation ». Enfin, la population ciblée dans l'étude est très largement vaccinée aujourd'hui, du moins au Québec, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées [Weinreich *et al.*, 2021].

Bien que l'analyse intermédiaire de la phase I-II de l'étude NCT04425629 ait été publiée dans un journal révisé par les pairs [Weinreich *et al.*, 2020], cette dernière n'a pas été incluse dans l'analyse de l'efficacité de la combinaison casirivimab/imdevimab. En effet, l'étude ne ciblait pas spécifiquement les personnes qui présentaient au moins un facteur de risque pour une hospitalisation liée à la COVID-19. Par ailleurs, cette analyse a été réalisée sur un faible nombre de participants et présentait un paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique, soit l'évolution de la charge virale au cours du temps. Les caractéristiques et les résultats sont toutefois présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

Hospitalisation ou mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation ou au décès au jour 29 était un paramètre d'intérêt principal de la phase III de l'étude NCT04425629.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés ou décédés a été rapportée dans les groupes casirivimab/imdevimab, comparativement aux groupes placebos, aussi bien avec la dose de 2,4 g (1,3 % contre 4,6 % ; RR de réduction : 71,3 % [IC 95% : 51,7 ; 82,9] ; valeur de $p < 0,001$) qu'avec la dose de 1,2 g (1,0 % contre 3,2 % ; RR de réduction : 70,4 % [IC 95% : 31,6 ; 87,9] ; valeur de $p = 0,002$) de la combinaison casirivimab/imdevimab [Weinreich *et al.*, 2021].

Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁴⁸, le NST avec 2,4 g et 1,2 g de la combinaison casirivimab/imdevimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 31 (NST : 31 ; [IC95 % 27-42]) et 45 (NST : 45 ; [IC95 % 36-99]), respectivement.

Durée avant la résolution des symptômes

La durée médiane avant la résolution des symptômes était un paramètre d'intérêt secondaire.

Une diminution statistiquement significative de la durée médiane avant la résolution des symptômes a été rapportée dans les groupes casirivimab/imdevimab, comparativement aux groupes placebos, aussi bien avec la dose de 2,4 g (10 jours (EIQ : 9-10) contre 14 jours (EIQ : 13-16) ; valeur de $p < 0,001$) qu'avec la dose de 1,2 g (10 jours (EIQ : 9-12) contre 14 jours (EIQ : 13-16) ; valeur de $p < 0,001$) de la combinaison casirivimab/imdevimab [Weinreich *et al.*, 2021].

Hospitalisation

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés a été rapportée dans les groupes casirivimab/imdevimab, comparativement aux groupes placebos, aussi bien avec la dose de 2,4 g (1,3 % contre 4,4 % ; RR de réduction : 71,5 % [IC 95% : 51,3 ; 83,3]) qu'avec la dose de 1,2 g (0,8 % contre 3,1 % ; RR de réduction : 73,5 % [IC 95% : 35,3 ; 89,1]) de la combinaison casirivimab/imdevimab [Weinreich *et al.*, 2021]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁴⁹, le NST avec 2,4 g et 1,2 g de la combinaison casirivimab/imdevimab pour obtenir une hospitalisation en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 32 (NST : 32 ; [IC95 % 28-45]) et 45 (NST : 45 ; [IC95 % 37-93]), respectivement.

Durée d'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire.

Une diminution de la durée médiane d'hospitalisation a été rapportée dans les groupes casirivimab/imdevimab, comparativement aux groupes placebos, aussi bien avec la dose de 2,4 g (6 jours (EIQ : 3-11) contre 7 jours (EIQ : 5-13)) qu'avec la dose de 1,2 g (4 jours (EIQ : 3-6) contre 5,5 jours (EIQ : 4-10,5)) de la combinaison casirivimab/imdevimab [Weinreich *et al.*, 2021].

⁴⁸ Calculé par l'INESSS

⁴⁹ Calculé par l'INESSS.

Admission aux soins intensifs

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une admission aux soins intensifs était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés a été rapportée dans le groupe ayant reçu 2,4 g de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (0,4 % contre 1,3 % ; RR de réduction : 67,0 % [IC 95% : 17,2 ; 86,9]). La diminution observée chez les participants du groupe ayant reçu 1,2 g de la combinaison casirivimab/imdevimab n'était en revanche pas statistiquement significative, comparativement au groupe placebo (0,4 % contre 0,9 % ; RR de réduction : 56,4 % [IC 95% : -67,8 ; 88,7]) [Weinreich *et al.*, 2021].

Besoin de ventilation mécanique invasive

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un besoin de ventilation mécanique invasive était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, un nombre d'événements comparables, avec une prévalence très faible, a été observé entre les sujets des groupes casirivimab/imdevimab et ceux des groupes placebos (2,4g : 1/1355 contre 6/1341 ; 1,2g : 1/736 contre 2/748) [Weinreich *et al.*, 2021].

Mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un décès était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours, un taux de mortalité comparable, avec une prévalence très faible, a été observé entre les sujets des groupes casirivimab/imdevimab et ceux des groupes placebos (2,4g : 1/1355 contre 3/1341 ; 1,2g : 1/736 contre 1/748) [Weinreich *et al.*, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/ imdevimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Les niveaux de preuve scientifique sont susceptibles d'évoluer à la suite de la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours

Hospitalisation ou mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le

groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'hospitalisation ou de mortalité** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée avant la résolution des symptômes

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée médiane avant la résolution des symptômes** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le

groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée médiane d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : faible

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque d'admission aux soins intensifs** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **n'influence pas favorablement le risque d'admission aux soins intensifs** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : faible

Besoin de ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab et le besoin en ventilation mécanique invasive** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : insuffisantMortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 4 180 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab et la mortalité** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant**Casirivimab/imdevimab chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19**

En date du 14 décembre 2021, les résultats de deux ECRA multicentriques de phase III [Horby *et al.*, 2021; Somersan-Karakaya *et al.*, 2021], avec des sujets hospitalisés pour une COVID-19 confirmée ou suspectée chez lesquels la combinaison casirivimab/imdevimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B. RECOVERY a été réalisé dans 127 établissements au Royaume-Uni [Horby *et al.*, 2021], alors que l'essai clinique NCT04426695 du fabricant REGENERON a été réalisé dans 103 établissements répartis dans 6 pays [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021].

Pour être inclus dans l'essai RECOVERY, les participants devaient être âgés de 12 ans ou plus et peser 40 kg ou plus [Horby *et al.*, 2021], alors que seuls des participants adultes étaient inclus dans l'essai NCT04426695 [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021]. L'analyse des résultats de l'essai RECOVERY inclut des participants sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive ou invasive [Horby *et al.*, 2021] alors que seuls les participants sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit ont été inclus dans l'analyse de l'essai NCT04426695 en raison d'un trop faible nombre de participants recrutés dont l'état de santé nécessitait une oxygénothérapie plus importante (recrutement avant l'apparition du variant delta responsable de la 4^e vague) [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021]. Considérant les nouvelles preuves qui sont devenues disponibles au cours de l'étude, il a été émis l'hypothèse que tout effet bénéfique de la combinaison casirivimab/imdevimab serait plus important chez les participants séronégatifs (et peut être négligeable chez les participants séropositifs). Par conséquent, avant toute levée de l'insu des résultats, le comité directeur de l'essai clinique RECOVERY a précisé que le test d'hypothèse de l'effet de l'attribution à la combinaison casirivimab/imdevimab sur la mortalité à 28 jours (et les paramètres d'intérêt secondaires) serait d'abord effectué uniquement chez les participants séronégatifs pour des anticorps dirigés contre la protéine S à l'amorce du traitement [Horby *et al.*, 2021]. Pour ce faire un test sérologique validé a été utilisé [National, 2020].

Alors que les participants de l'essai NCT04426695 ont reçu une injection unique par voie intraveineuse (IV) de 2,4 g ou de 8 g de la combinaison casirivimab/imdevimab, seule une dose de 8 g a été administrée aux participants de l'essai RECOVERY sans que les auteurs précisent les raisons à l'origine de cette décision. Le paramètre d'intérêt principal de RECOVERY était la mortalité au jour 28, alors qu'un paramètre composite de nouveau besoin en ventilation mécanique invasive ou décès a été utilisé dans l'essai NCT04426695. Par ailleurs, le taux de sortie d'hôpital et l'innocuité étaient des paramètres communs d'intérêts secondaires. À l'amorce du traitement, parmi les participants séronégatifs de l'essai RECOVERY, 10 % n'avaient pas recours à une oxygénothérapie, 66 % étaient sous oxygène à faible ou haut débit, 21 % sous ventilation non invasive et 2 % sous étaient sous ventilation mécanique invasive. Dans l'essai NCT04426695, 56 % des participants étaient sous oxygène à faible débit et 44 % n'avaient pas de besoin en oxygénothérapie à l'amorce du traitement. Les prépublications des études sélectionnées, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée [Horby *et al.*, 2021] ou moyenne [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021], comportent certaines limites. Les deux protocoles ont été modifiés en cours d'étude [Horby *et al.*, 2021; Somersan-Karakaya *et al.*, 2021].

Sortie d'hôpital

La proportion de participants ayant obtenu leur congé de l'hôpital était un paramètre d'intérêt secondaire des essais RECOVERY et NCT04426695.

Dans RECOVERY, parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement, une augmentation statistiquement significative du nombre de participants ayant obtenu leur congé de l'hôpital au jour 28 a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe standard de soins (64 % contre 58 % ; RT : 1,19 [IC 95% : 1,08 ; 1,30]). Lorsque tous les participants étaient considérés, indépendamment de la sérologie anti-protéine S à l'amorce du traitement, des résultats comparables à ceux précédemment rapportés ont été observés entre les groupes casirivimab/imdevimab et standards de soins (70 % contre 69 % ; RT : 1,01 [IC 95% : 0,97 ; 1,07]) [Horby *et al.*, 2021].

Dans l'essai NCT04426695, parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement une augmentation statistiquement significative du nombre de participants ayant obtenu leur congé de l'hôpital au jour 29 a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au placebo, aussi bien avec la dose de 2,4 g (90,1 % contre 81,2 % ; RR de réduction en % : -10,9 [IC 95% : -21,0 ; -1,4]), qu'avec 8,0 g (89,9 % contre 81,2 % ; RR de réduction en % : -10,6 [IC 95% : -20,9 ; -1,3]) ou en combinant les deux doses d'anticorps (90,0 % contre 81,2 % ; RR de réduction en % : -10,8 [IC 95% : -20,2 ; -2,0]). La même tendance a été observée en considérant la population globale de l'essai NCT04426695, sauf pour la dose de 8,0 g d'anticorps où la différence avec le groupe placebo n'est pas statistiquement significative (annexe B-3). Par ailleurs, des résultats comparables entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo ont été rapportés chez les participants séropositifs à l'amorce du traitement, quelle que soit la dose d'anticorps administrée [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021].

Durée d'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude RECOVERY.

Parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement, une diminution de la durée médiane d'hospitalisation a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe standard de soins (13 jours (EIQ : 7 à > 28) contre 17 jours (EIQ : 7 à > 28)). Lorsque tous les participants étaient considérés, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti- protéine S à l'amorce du traitement, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes casirivimab/imdevimab et standards de soins (10 jours (EIQ : 6 à > 28) contre 10 jours (EIQ : 5 à > 28)) [Horby *et al.*, 2021].

Besoin de ventilation invasive ou non invasive

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un nouveau besoin en ventilation invasive ou non invasive était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude RECOVERY.

Parmi les participants séronégatifs non ventilés à l'amorce du traitement, une diminution statistiquement significative du nombre de participants sous ventilation a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe standard de soins, aussi bien pour ce qui a trait à la ventilation non invasive (27 % contre 31 % ; RR : 0,85 [IC 95% : 0,75 ; 0,97]) que pour la ventilation mécanique invasive (7 % contre 10 % ; RR : 0,67 [IC 95% : 0,52 ; 0,88]). Lorsque tous les participants étaient considérés, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti- protéine S à l'amorce du traitement, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes casirivimab/imdevimab et standards de soins, aussi bien pour ce qui a trait à la ventilation non invasive (22 % contre 23 % ; RR : 0,95 [IC 95% : 0,87 ; 1,04]) que pour la ventilation mécanique invasive (5 % contre 6 % ; RR : 0,86 [IC 95% : 0,71 ; 1,04]) [Horby *et al.*, 2021].

Des résultats comparables ont également été rapportés entre les groupes pour ce qui a trait à l'arrêt de ventilation mécanique invasive chez les participants sous ventilation invasive à l'amorce du traitement, aussi bien parmi les participants séronégatifs (26 % contre 33 % ; RT : 0,86 [IC 95% : 0,36 ; 2,03]), que dans la population globale étudiée (36 % contre 38 % ; RT : 0,97 [IC 95% : 0,74 ; 1,26]) [Horby *et al.*, 2021].

Besoin de ventilation mécanique invasive ou décès

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un nouveau besoin en ventilation mécanique invasive ou au décès était un paramètre d'intérêt principal de l'essai NCT04426695 et un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude RECOVERY.

Parmi les participants séronégatifs dont l'état de santé ne nécessite pas une ventilation à l'amorce du traitement une diminution statistiquement significative du nombre de participants sous ventilation mécanique invasive ou décédés après 28 jours a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe standard

de soins (30 % contre 37 % ; RR : 0,83 [IC 95% : 0,75 ; 0,92]). Ainsi, avec un risque de base de 36,5 %, le nombre de sujets à traiter⁵⁰ pour éviter un besoin en ventilation mécanique ou un décès est de 17, avec au mieux 12 et au pire 35 personnes à traiter. Lorsque tous les participants étaient considérés, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-protéine S à l'amorce du traitement, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes casirivimab/imdevimab et standards de soins (24 % contre 25 % ; RR : 0,96 [IC 95% : 0,90 ; 1,04]) [Horby *et al.*, 2021].

Dans l'essai NCT04426695, parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement, une diminution statistiquement significative du nombre de participants sous ventilation mécanique invasive ou décédés a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au placebo, aussi bien avec la dose de 2,4 g (8,1 % contre 19,4 % ; RR de réduction en % : 58,0 [IC 95% : 24,0 ; 76,8]), qu'en combinant les deux doses d'anticorps (10,3 % contre 19,4 % ; RR de réduction en % : 47,0 [IC 95% : 17,7 ; 65,8]), mais pas avec la dose de 8,0 g (12,2 % contre 19,4 % ; RR de réduction en % : 36,9 [IC 95% : -3,7 ; 61,6]). Ainsi, avec une dose de 2,4 g d'anticorps, avec un risque de base de 19,4 %, le nombre de sujets à traiter⁵¹ pour éviter un besoin en ventilation mécanique ou un décès est de 9, avec au mieux 7 et au pire 22 personnes à traiter. La même tendance a été observée en considérant la population globale de l'essai NCT04426695 avec la dose de 2,4 g ou en combinant les deux doses d'anticorps, mais pas pour la dose de 8,0 g d'anticorps où la différence avec le groupe placebo n'est pas statistiquement significative (annexe B-3). Par ailleurs, des résultats comparables entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo ont été rapportés chez les participants séropositifs à l'amorce du traitement, quelle que soit la dose d'anticorps administrée [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021].

Mortalité

La mortalité était un paramètre d'intérêt principal de l'étude RECOVERY et un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai NCT04426695.

Parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement, après 28 jours, une diminution statistiquement significative de la mortalité a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe standard de soins (24 % contre 30 % ; RT : 0,80 [IC 95% : 0,70 ; 0,91] ; valeur de $p = 0,001$). Ainsi, avec un risque de mortalité de 30%, le nombre de sujets à traiter⁵² pour éviter un décès est de 19, avec au mieux 13 et au pire 41 personnes à traiter. Lorsque tous les participants étaient considérés, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-protéine S à l'amorce du traitement, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes casirivimab/imdevimab et standards de soins (20 % contre 21 % ; RT : 0,94 [IC 95% : 0,86 ; 1,03] ; valeur de $p = 0,17$) [Horby *et al.*, 2021]. Lorsque 7 jours ou moins séparaient l'apparition des symptômes et le traitement, une diminution statistiquement significative de la mortalité a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab,

⁵⁰ Calculé par l'INESSS.

⁵¹ Calculé par l'INESSS.

⁵² Calculé par l'INESSS.

comparativement au groupe standard de soins, aussi bien parmi les participants séronégatifs (26 % contre 33 % ; RT : 0,76 [IC 95% : 0,64 ; 0,91]), que dans la population globale étudiée (22 % contre 25 % ; RT : 0,87 [IC 95% : 0,76 ; 0,99]). Ainsi, chez les personnes séronégatives à l'amorce du traitement, avec un risque de mortalité de 33%, le nombre de sujets à traiter⁵³ pour éviter un décès est de 15, avec au mieux 10 et au pire 36 personnes à traiter. Indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-protéine S à l'amorce du traitement, avec un risque de mortalité de 25%, le nombre de sujets à traiter⁵⁴ pour éviter un décès est de 34, avec au mieux 19 et au pire 375 personnes à traiter. Toutefois, lorsque plus de 7 jours séparaient l'apparition des symptômes et le traitement des taux de mortalité comparables ont été rapportés entre les groupes, aussi bien parmi les participants séronégatifs (22 % contre 26 % ; RT : 0,83 [IC 95% : 0,67 ; 1,03]), que dans la population globale étudiée (18 % contre 18 % ; RT : 0,99 [IC 95% : 0,88 ; 1,12]) [Horby *et al.*, 2021].

Dans l'essai NCT04426695, parmi les participants séronégatifs à l'amorce du traitement une diminution statistiquement significative du nombre de participants décédés a été rapportée dans le groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au placebo, aussi bien avec la dose de 2,4 g (5,2 % contre 15,0 % ; RR de réduction en % : 65,1 [IC 95% : 27,0 ; 83,3]), qu'avec 8,0 g (8,0 % contre 15,0 % ; RR de réduction en % : 46,8 [IC 95% : 2,1 ; 71,1]), ou en combinant les deux doses d'anticorps (6,7 % contre 15,0 % ; RR de réduction en % : 55,6 [IC 95% : 24,2 ; 74,0]). Ainsi, avec une dose de 2,4 g d'anticorps et un risque de base de 15,0 %, le nombre de sujets à traiter⁵⁵ pour éviter un décès est de 11, avec au mieux 9 et au pire 25 personnes à traiter. Avec une dose de 8 g d'anticorps et un risque de base de 15,0 %, le nombre de sujets à traiter⁵⁶ pour éviter un décès est de 15, avec au mieux 10 et au pire 313 personnes à traiter. La même tendance a été observée en considérant la population globale de l'essai NCT04426695 avec la dose de 2,4 g ou en combinant les deux doses d'anticorps, mais pas pour la dose de 8,0 g d'anticorps où la différence avec le groupe placebo n'est pas statistiquement significative (annexe B-3). Par ailleurs, des résultats comparables entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo ont été rapportés chez les participants séropositifs à l'amorce du traitement, quelle que soit la dose d'anticorps administrée [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les sujets dont l'état de santé, causé par l'infection au SRAS-CoV-2, requiert une hospitalisation

Les niveaux de preuve scientifique sont susceptibles d'évoluer à la suite de la publication de l'essai NCT04426695, de même que la finalisation d'autres études en cours dont REMAP-CAP

⁵³ Calculé par l'INESSS.

⁵⁴ Calculé par l'INESSS.

⁵⁵ Calculé par l'INESSS.

⁵⁶ Calculé par l'INESSS.

Sortie d'hôpital

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants **séronégatifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **augmente le taux de sortie d'hôpital** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 7 202 participants **séropositifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **n'influence pas favorablement le taux de sortie d'hôpital** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert multicentrique portant sur 3 153 participants **séronégatifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g, comparativement aux standards de soins, **diminue la durée médiane d'hospitalisation** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert multicentrique portant sur 6 632 participants **séropositifs**, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g, comparativement aux standards de soins, **n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Nouveaux besoins en ventilation non invasive ou invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert multicentrique portant sur 3 153 participants **séronégatifs** à l'amorce du traitement, suggère

qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g, comparativement aux standards de soins, **diminue le risque de recourir à une ventilation non invasive ou invasive** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert multicentrique portant sur 6 632 participants **séropositifs**, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g, comparativement aux standards de soins, **n'influence pas favorablement le risque de recourir de recourir à une ventilation non invasive ou invasive** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Nouveau besoin en ventilation mécanique invasive ou mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants **séronégatifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **diminue le risque de recourir à une ventilation mécanique invasive ou de décès** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 7 202 participants **séropositifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **n'influence pas favorablement le risque de recourir à une ventilation mécanique invasive ou de décès** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants

séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **diminue le risque de mortalité** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 7 202 participants **séropositifs** à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, **n'influence pas favorablement la mortalité** chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Sotrovimab

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

Sotrovimab en prophylaxie

En date du 14 décembre 2021, 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

Sotrovimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation dû à l'infection

Description des études retenues

En date du 14 décembre 2021, la prépublication non révisée par les pairs de l'analyse finale [Gupta Anil *et al.*, 2021] et la publication révisée par les pairs des résultats intermédiaires de l'étude COMET-ICE (NCT04545060) [Gupta A. *et al.*, 2021], un ECRA de phase III, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 au stade léger à modéré non hospitalisés visant à comparer l'innocuité et l'efficacité du sotrovimab à celles d'un placebo ont été répertoriés. Cet essai clinique a été arrêté par les

investigateurs à la suite de la suggestion du conseil de surveillance des données et de la sécurité (CSDS), qui après une analyse intermédiaire préspecifiée, a rapporté que les seuils de supériorité prédéfinis sur le paramètre d'intérêt principal avaient été rencontrés. COMET-ICE, 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 57 établissements aux États-Unis, au Canada, au Brésil, en Espagne et au Pérou. Les participants étaient des sujets adultes non hospitalisés avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dont les symptômes étaient d'intensité légère à modérée, mais à haut risque de développer une forme grave de la COVID-19 ou âgés de plus de 55 ans. Les symptômes devaient être présents depuis 5 jours ou moins. Les participants ont reçu une perfusion unique de 500 mg de sotrovimab, ou un placebo. Le paramètre principal évalué était la proportion de patients dont la maladie a progressé vers une forme grave au jour 29. La progression était définie comme une hospitalisation de plus de 24 heures pour la prise en charge aiguë de la maladie ou le décès. Les paramètres secondaires incluaient notamment la progression incluant les visites aux urgences, les hospitalisations et les décès, la proportion de patients avec des besoins d'oxygénothérapie, la mortalité de toutes causes et l'innocuité. Dans la population à l'étude, 47 % des participants avaient 55 ans ou plus, 22 % souffraient de diabète, 63 % souffraient d'obésité, 17 % d'asthme modéré à sévère, 6 % de MPOC, 1 % de maladie rénale chronique et moins de 1 % d'insuffisance cardiaque. Seuls les résultats de la prépublication de l'analyse finale de l'étude sont décrits dans les sections sur l'efficacité et l'innocuité du sotrovimab, mais les résultats de l'analyse intermédiaire sont toutefois présentés dans le tableau B-3 de l'annexe B. La prépublication rapportant les résultats de l'analyse finale de la phase III de COMET-ICE, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, comporte certaines limites. L'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées et avant l'apparition des principaux variants d'intérêts jugés préoccupants par l'OMS. En effet, la population ciblée dans l'étude est très largement vaccinée aujourd'hui, du moins au Québec, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées.

Hospitalisation ou mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation de plus de 24 heures ou au décès au jour 29 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude COMET-ICE.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés ou décédés a été rapportée dans le groupe sotrovimab, comparativement au groupe placebo (1 % (6/528) contre 6 % (30/529) ; RRa : 0,21 [IC 95 % : 0,09 ; 0,50] ; valeur de $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 79 % [IC 95 % : 50 % à 91 %], comparativement au groupe placebo. Par ailleurs, seuls deux participants du groupe placebo sont décédés au cours de l'étude [Gupta Anil *et al.*, 2021]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁵⁷, le NST avec 500 mg de sotrovimab pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 23 (NST : 23 ; [IC95 % 20-34]).

⁵⁷ Calculé par l'INESSS.

Besoins d'oxygénothérapie

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un nouveau besoin en oxygénothérapie au jour 29 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude COMET-ICE.

Après 29 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants avec des nouveaux besoins en oxygénothérapie a été rapportée dans le groupe sotrovimab, comparativement au groupe placebo (1 % (7/528) contre 5 % (28/529) ; RR : 0,26 [IC 95 % : 0,12 ; 0,59] ; valeur de $p = 0,002$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 74 % [IC 95 % : 41 % à 88 %], comparativement au groupe placebo [Gupta Anil *et al.*, 2021]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la prépublication⁵⁸, le NST avec 500 mg de sotrovimab pour obtenir un évènement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 26 (NST : 26 ; [IC95 % 22-44]).

Admission aux soins intensifs

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un besoin d'admission aux soins intensifs au jour 29 était un paramètre exploratoire de l'étude COMET-ICE.

Après 29 jours, une diminution numérique du nombre de participants admis aux soins intensifs a été rapportée dans le groupe sotrovimab, comparativement au groupe placebo (0 % (0/528) contre 2 % (10/529)). Parmi les participants du groupe placebo admis aux soins intensifs, 4/529 ont eu besoin d'une ventilation mécanique invasive ou ECMO [Gupta Anil *et al.*, 2021].

Mortalité

La proportion de participants dont l'évolution de la maladie a conduit à un décès au jour 29 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude COMET-ICE.

Après 29 jours, un taux de mortalité comparable, avec une prévalence très faible, a été observé entre les sujets du groupe sotrovimab et ceux du groupes placebo (0/528 contre 2/529) [Gupta Anil *et al.*, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du sotrovimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Les niveaux de preuve scientifique sont susceptibles d'évoluer à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs et la publication d'autres études.

Hospitalisations (24 heures ou plus) ou mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque**

⁵⁸ Calculé par l'INESSS.

d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Besoins d'oxygénothérapie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, **permet de réduire le risque de recourir à une oxygénothérapie** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Admissions aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, **pourrait réduire le risque de recourir à une admission aux soins intensifs, sans démonstration que la différence est statistiquement significative**, chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de sotrovimab et la mortalité** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Sotrovimab chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 14 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du sotrovimab pour des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. L'essai ACTIV-3 réalisé chez cette catégorie de patients a en effet été cessé prématurément pour futilité par le comité de surveillance des données et de la sécurité. Ainsi, chez les personnes atteintes de COVID-19 et hospitalisées, l'état actuel des connaissances scientifiques n'indique pas qu'une perfusion de sotrovimab puisse avoir d'effet favorable sur l'évolution de la maladie.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de sotrovimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 dont l'état de santé causé par l'infection au SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une perfusion de sotrovimab chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Regdanvimab

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

Regdanvimab en prophylaxie

En date du 14 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de regdanvimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

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

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

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Regdanvimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation dû à l'infection

Description des études retenues

En date du 14 décembre 2021, les résultats de la première partie d'un ECRA de phase II-III (NCT04602000), multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 au stade léger à modéré non hospitalisés chez lesquels le regdanvimab a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Joong, 2021]. Cet essai clinique, dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B, a été réalisé dans 23 centres aux États-Unis, en Corée du Sud, en Espagne et en Roumanie. Les participants étaient des sujets adultes non hospitalisés avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR, et dont les symptômes étaient apparus dans les 7 jours avant l'administration. Les participants ont reçu une injection unique par voie intraveineuse (IV) de 40 mg, ou 80 mg de regdanvimab, ou un placebo sur une durée de 90 minutes $\pm$ 15 minutes. Les deux paramètres principaux étaient la durée avant négativation de la RT-PCR et la durée avant le rétablissement clinique. Les paramètres secondaires étaient notamment les besoins d'hospitalisation (24 heures ou plus sans préciser si cela inclut un séjour à l'urgence sans hospitalisation à l'étage), d'oxygénothérapie, ou d'admission aux soins intensifs, la mortalité et l'innocuité. Dans la population à l'étude, 73 % des participants présentaient au moins un facteur de risque pour une hospitalisation liée à la COVID-19 parmi les suivants : maladie cardiovasculaire, maladie respiratoire chronique, hypertension, diabète ou pneumonie. La prépublication, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses et le paramètre d'intérêt principal sur la charge virale est peu pertinent d'un point de vue clinique. Par ailleurs le second paramètre principal sur le rétablissement est basé sur la réponse des participants à un questionnaire et la prépublication n'a pas été révisée par les pairs. Enfin, la majorité de la population dans l'étude (73 %) est très largement vaccinée aujourd'hui, du moins au Québec, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées.

Évolution de la charge virale

La durée avant la négativation de la RT-PCR était un paramètre d'intérêt primaire.

Après 28 jours de suivi, les auteurs ont rapporté une diminution de la durée médiane avant la négativation de la RT-PCR chez les participants des groupes qui ont reçu du regdanvimab, comparativement au groupe placebo (regdanvimab 40 mg : 12,8 jours contre 12,9 jours ; RT⁵⁹ : 1,35 [IC 95% : 1,00 ; 1,81] ; valeur de p = 0,048 ; regdanvimab 80 mg : 11,9 jours contre 12,9 jours ; RT⁶⁰ : 1,22 [IC 95% : 0,90 ; 1,63] ; valeur de p = 0,198 ; regdanvimab combiné : 12,7 jours contre 12,9 jours ; RT⁶¹ : 1,28 [IC 95% : 0,99 ; 1,65] ; valeur de p = 0,063). Toutefois, la différence était statistiquement significative uniquement pour le groupe qui a reçu une dose de 40 mg de regdanvimab, comparativement au groupe placebo, et la pertinence clinique du paramètre sélectionnée

⁵⁹ RT = Rapport de taux d'amélioration.

⁶⁰ RT = Rapport de taux d'amélioration.

⁶¹ RT = Rapport de taux d'amélioration.

n'a pas été établie à ce jour.

Rétablissement clinique

La durée avant le rétablissement clinique était un paramètre d'intérêt primaire. Ce paramètre a été évalué à l'aide d'un questionnaire concernant les symptômes de sensation de fièvre, de toux, d'essoufflement ou de difficulté à respirer, de maux de gorge, de courbatures ou douleurs musculaires, de fatigue et de maux de tête.

Après 14 jours de suivi, les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative de la durée médiane avant le rétablissement clinique chez les participants des groupes qui ont reçu du regdanvimab, comparativement au groupe placebo (regdanvimab 40 mg : 5,4 jours contre 8,8 jours ; Ratio⁶² : 1,56 [IC 95% : 1,11 ; 2,20] ; valeur de p = 0,010 ; regdanvimab 80 mg : 6,2 jours contre 8,8 jours ; Ratio⁶³ : 1,43 [IC 95% : 1,02 ; 2,01] ; valeur de p = 0,039 ; regdanvimab combiné : 5,7 jours contre 8,8 jours ; Ratio⁶⁴ : 1,49 [IC 95% : 1,11 ; 2,01] ; valeur de p = 0,008).

Hospitalisation

Le taux d'hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire.

Bien que les analyses effectuées ne permettent pas de déterminer si les différences observées étaient statistiquement significatives, les auteurs ont rapporté une diminution numérique du taux d'hospitalisation chez les participants des groupes ayant reçu du regdanvimab, comparativement au groupe placebo (regdanvimab 40 mg : 4,0 % contre 8,7 % ; regdanvimab 80 mg : 4,9 % contre 8,7 % ; regdanvimab combiné : 4,4 % contre 8,7 %).

Besoin en oxygénothérapie

La proportion de participants ayant eu recours à une oxygénothérapie était un paramètre d'intérêt secondaire.

Bien que les analyses effectuées ne permettent pas de déterminer si les différences observées étaient statistiquement significatives, les auteurs ont rapporté une diminution numérique des besoins en oxygénothérapie chez les participants des groupes ayant reçu du regdanvimab, comparativement au groupe placebo (regdanvimab 40 mg : 4,0 % contre 8,7 % ; regdanvimab 80 mg : 3,9 % contre 8,7 % ; regdanvimab combiné : 3,9 % contre 8,7 %).

Besoin en thérapie de secours

La proportion de participants ayant eu recours à une thérapie de secours⁶⁵ était un paramètre d'intérêt secondaire.

⁶² Ratio = Ratio de rétablissement clinique.

⁶³ Ratio = Ratio de rétablissement clinique.

⁶⁴ Ratio = Ratio de rétablissement clinique.

⁶⁵ Thérapie de secours = médication interdite par le protocole tel qu'un antiviral ou autre traitement contre la COVID-19.

Bien que les analyses effectuées ne permettent pas de déterminer si les différences observées étaient statistiquement significatives, les auteurs ont rapporté une diminution numérique du nombre de recours à une thérapie de secours chez les participants des groupes ayant reçu du regdanvimab, comparativement au groupe placebo (regdanvimab 40 mg : 6,9 % contre 14,6 % ; regdanvimab 80 mg : 10,7 % contre 14,6 % ; regdanvimab combiné : 8,8 % contre 14,6 %).

Admission aux soins intensifs

Le taux d'admission aux soins intensifs était un paramètre d'intérêt secondaire. Après 28 jours de suivi, aucun participant à l'étude n'a été admis aux soins intensifs.

Besoin de ventilation

La proportion de participants ayant eu recours à une ventilation était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 28 jours de suivi, seul un participant du groupe ayant reçu 80 mg de regdanvimab a eu recours à une ventilation mécanique, contre aucun dans les groupes ayant reçu 40 mg de regdanvimab ou un placebo.

Mortalité

Le taux de mortalité était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 28 jours de suivi, aucun événement de mortalité n'a été rapporté par les auteurs.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du regdanvimab chez les sujets NON vaccinés COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Les niveaux de preuve scientifique sont susceptibles d'évoluer à la suite de la publication dans un journal révisé par les pairs et la publication d'autres études.

Évolution de la charge virale

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg (n = 101 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée avant négativation de la RT-PCR** après 28 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 80 mg (n = 103 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un

placébo, **n'influence pas favorablement la durée avant négativation de la RT-PCR** après 28 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Rétablissement clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **permet de réduire la durée avant un rétablissement clinique** après 14 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Hospitalisation (24 heures ou plus)

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **pourrait réduire le taux d'hospitalisation** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Oxygénothérapie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **pourrait réduire les besoins en oxygénothérapie** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Thérapie de secours

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, **pourrait réduire les besoins en thérapie de secours** chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre une injection de regdanvimab et l'admission aux soins intensifs** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre une injection de regdanvimab et le besoin de ventilation mécanique** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 327 participants non vaccinés, **ne permet pas d'établir un lien entre une injection de regdanvimab et la mortalité** des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Regdanvimab chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 14 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de regdanvimab pour des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de regdanvimab chez les sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une injection IV de regdanvimab chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

XAV-19

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

XAV-19 en prophylaxie

En date du 14 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de XAV-19 en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du XAV-19 en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une perfusion IV de XAV-19 en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

XAV-19 au stade léger à modéré de la COVID-19 chez des sujets non hospitalisés dû à l'infection

En date du 14 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de XAV-19 chez des sujets adultes atteints de COVID-19 avec un stade léger à modéré non hospitalisés.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du XAV-19 chez les sujets COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état ne requiert pas une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une perfusion IV de XAV-19 chez les sujets COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

XAV-19 chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 14 décembre 2021, seule une prépublication d'un ECRA multicentrique à double insu de phase IIa a été répertoriée [Gaborit *et al.*, 2021]. Considérant le très faible nombre de participants (n = 18) et le fait que cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité de plusieurs doses de XAV-19, cette étude a uniquement été utilisée pour l'évaluation de l'innocuité.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du XAV-19 chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques **ne permet pas** d'apprécier l'effet d'une perfusion IV de XAV-19 chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

3.1.2 Données cliniques sur l'innocuité

Bamlavinimab ou combinaison bamlanivimab/etesevimab

En date du 14 décembre 2021, les résultats d'une prépublication d'un ECRA de phase III, multicentrique à double insu réalisée chez des sujets adultes COVID-19 hospitalisés [Lundgren et Group, 2021], des trois parties d'un ECRA de phase II-III, multicentrique à double insu effectuée chez des adultes COVID-19 non hospitalisés [Dougan *et al.*, 2021a; Dougan *et al.*, 2021b; Gottlieb *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2020], et d'un ECRA de phase III, multicentrique à double insu réalisé en prophylaxie post exposition [Cohen *et al.*, 2021] ont été répertoriés pour la dimension innocuité. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé et les réactions indésirables les plus importantes associées à ces anticorps pendant la période de suivi prévu dans les essais sont les réactions liées à la perfusion. Les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques, bien que documentées n'ont pas été soulevées comme inquiétantes par les auteurs des publications. Dans les études de cohorte répertoriées, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les réactions associées à la perfusion (6/479 [Webb *et al.*, 2021]; 7/160 [Alam *et al.*, 2021]). Selon la fiche

descriptive⁶⁶ fournie à la FDA par le fabricant, il n'y aurait aucune contre-indication particulière à l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab. 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. Aucun autre effet indésirable grave lié au traitement n'a cependant été observé dans les études.

Casirivimab/imdevimab

En date du 14 décembre 2021, les données des phases I-II-III de deux ECRA multicentriques à double insu [Weinreich *et al.*, 2021; Weinreich *et al.*, 2020] et d'un ECRA multicentrique à devis ouvert [Horby *et al.*, 2021] ont été répertoriées pour la dimension innocuité. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé et le nombre de réactions indésirables de grade 2 ou plus liées à une réaction d'hypersensibilité ou à l'injection était comparable entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo. Chez des personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement, le nombre de réactions indésirables de grade 3 ou 4 était également comparable entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo [Weinreich *et al.*, 2021; Weinreich *et al.*, 2020]. Chez des personnes hospitalisées à l'amorce du traitement, des résultats comparables ont été rapportés entre les groupes casirivimab/imdevimab et contrôle pour ce qui a trait aux arythmies cardiaques majeures (4 % contre 4 %) ; événements thrombotiques (5 % contre 5 %), aux saignements majeurs (1 % contre 2 %) [Horby *et al.*, 2021], ou effets indésirables graves d'intérêt particulier chez des personnes sans oxygénothérapie (1,0 % contre 0,5 %) ou sous oxygène à faible débit (1,1 % contre 0,4 %) à l'amorce du traitement [Somersan-Karakaya *et al.*, 2021]. Par ailleurs, les auteurs d'une étude de cohorte dans laquelle 115 personnes ont reçu une injection IV de 1 200 mg / 1 200 mg de casirivimab/imdevimab ont rapporté qu'une personne a présenté une réaction indésirable bénigne associée à la perfusion (urticaire qui n'a pas nécessité un arrêt prématuré de la perfusion) et que cette dernière s'est rapidement résolue [Webb *et al.*, 2021].

Les données des parties A et B d'un ECRA multicentrique de phase III à double insu [O'Brien *et al.*, 2021a; O'Brien *et al.*, 2021b] et d'un ECRA multicentrique de phase I à double insu [O'Brien *et al.*, 2021a; O'Brien *et al.*, 2021b], dans lequel 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab ont été administrés par quatre ou une injections SC, respectivement, ont également été répertoriées pour la dimension innocuité. En prophylaxie post-exposition ou chez des personnes infectées non hospitalisées à l'amorce du traitement, aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé, mais le nombre de réactions indésirables au site d'injection était numériquement plus important chez les participants du groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo (4,2 % contre 1,5 % à la suite de quatre injections SC en prophylaxie post-exposition ; 3,9 % contre 0,6 % suite à une injection SC chez des patients infectés, mais non hospitalisés) [O'Brien *et al.*, 2021a; O'Brien *et al.*, 2021b]. Le nombre de réactions indésirables au site d'injection était aussi numériquement plus important chez

⁶⁶ <https://www.fda.gov/media/145802/download> (page consultée le 31 août 2021).

les participants du groupe casirivimab/imdevimab, comparativement au groupe placebo, à la suite de quatre injections SC en prophylaxie préexposition chez des personnes en bonne santé (36,5 % contre 16,7 %) [Isa *et al.*, 2021].

Selon la monographie canadienne [Hoffmann-La Roche, 2021] et la fiche descriptive⁶⁷ fournie à la FDA par le fabricant, 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 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 cependant été observé dans les essais cliniques.

Sotrovimab

En date du 14 décembre 2021, seule une prépublication d'un ECRA multicentrique à double insu de phase III a été répertoriée pour la dimension innocuité [Gupta Anil *et al.*, 2021]. Un nombre plus important d'effets indésirables graves a été rapporté dans le groupe placebo (6 %) que dans le groupe ayant reçu le sotrovimab (2 %). Il s'agissait principalement de pneumonies et autres effets indésirables pouvant être attribués à la COVID-19 (déshydratation, dyspnée, hypoxémie, insuffisance respiratoire, détresse respiratoire). Selon la fiche descriptive⁶⁸ fournie à la FDA par le fabricant, 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 cependant été observé dans l'étude.

Regdanvimab

En date du 14 décembre 2021, seule une prépublication d'un ECRA multicentrique à double insu de phase II-III a été répertoriée pour la dimension innocuité. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé dans les groupes regdanvimab ou placebo et seule une réaction indésirable de grade 3 a été rapportée dans le groupe regdanvimab. Le nombre de réactions liées à l'injection était également comparable entre les groupes (1/215 contre 2 /110). L'usage de ce médicament n'étant pas encore approuvé, aucune monographie ou fiche descriptive fournie par le fabricant n'a été répertoriée.

XAV-19

En date du 14 décembre 2021, seule une prépublication d'un ECRA multicentrique à double insu de phase IIa a été répertoriée pour la dimension innocuité. Aucune réaction d'hypersensibilité ou de réaction liée à l'injection n'a été observée dans les groupes XAV-

⁶⁷ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 31 août 2021).

⁶⁸ <https://www.fda.gov/media/149534/download> (page consultée le 31 août 2021).

19 ou placebo, bien que les données présentées portent sur un très faible nombre de participants (n = 17) [Gaborit *et al.*, 2021]. L'usage de ce médicament n'étant pas encore approuvé, aucune monographie ou fiche descriptive fournie par le fabricant n'a été répertoriée.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du bamlanivimab ou de la combinaison bamlanivimab/etesevimab dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de trois ECRA à double insu multicentriques, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab ou de la combinaison bamlanivimab/etesevimab **semble sécuritaire** chez des adultes, et les personnes de 12 ans et plus (ou pesant 40 kg et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation. 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

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de deux ECRA multicentriques à double insu et d'un ECRA multicentrique à devis ouvert, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation. 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

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de deux ECRA multicentriques à double insu, suggère que l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab par voie SC **semble sécuritaire** en prophylaxie pré- ou post-exposition ou chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, des risques de réactions aux sites d'injection ont été rapportés et 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

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du sotrovimab dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA à double insu multicentrique, suggère qu'une injection IV de 500 mg de

sotrovimab **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique

Niveau de preuve scientifique : modéré

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du regdanvimab dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique, suggère qu'une injection IV de 40 ou 80 mg de regdanvimab **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du XAV-19 dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II à double insu multicentrique, suggère qu'une injection IV de XAV-19 **semble sécuritaire** chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

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, 81 120 notices ont été recensées dont 723 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 15 documents présentant des prises de position quant à l'usage de bamlanivimab, de regdanvimab, de sotrovimab et des combinaisons casirivimab/imdevimab ou bamlanivimab/etesevimab ont été répertoriés.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Ces recommandations ne tiennent pas compte du variant omicron récemment découvert. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, la HAS et le haut conseil de la santé publique en France⁶⁹, le MHRA au Royaume-Uni, l'Ontario au Canada, la juridiction belge, l'agence européenne des médicaments (EMA), l'OMS et

⁶⁹ <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-laccs-aux-bitherapies-danticorps-monoclonaux-contre-la-covid-19-est-elargi> (page consultée le 31 août 2021).

l'IDSA et le NIH aux États-Unis recommandent l'usage des anticorps monoclonaux neutralisants sous des conditions particulières [HAS, 2021; Haut Conseil de la santé publique, 2021; IDSA, 2021; MHRA, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NIH, 2021; OMS, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021; Van Ierssel *et al.*, 2021].

Concernant l'usage en prophylaxie, la combinaison casirivimab/imdevimab est recommandée en prophylaxie post-exposition par l'Australie [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021], ainsi que par le NIH et l'IDSA chez les personnes dont le schéma vaccinal est incomplet ou n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination en raison d'une condition médicale sous-jacente ou le traitement de celle-ci et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 [IDSA, 2021; NIH, 2021]. En France, la HAS a émis une autorisation provisoire (six mois, renouvelable selon certaines conditions) pour un usage IV de la combinaison casirivimab/imdevimab en prophylaxie pré-exposition et en prophylaxie post exposition. Cette autorisation est pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non répondeurs, ou faiblement répondeurs) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 [HAS, 2021a]. La France a également recommandée l'usage de la combinaison tixagévimab/cligavimab 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 [HAS, 2021b]. Par ailleurs, le NIH est la seule organisation à recommander l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab, ou la combinaison casirivimab/imdevimab, en prophylaxie post-exposition [NIH, 2021], alors que seul l'Ontario recommande le sotrovimab en prophylaxie post-exposition et ce malgré l'absence d'essai clinique pour cette indication [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021].

Pour l'usage en ambulatoire, l'IDSA et le NIH aux États-Unis recommandent l'usage du sotrovimab et des combinaisons bamlanivimab/etesevimab ou casirivimab/imdevimab chez les patients atteints de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à haut risque d'évolution défavorable telle que les personnes de 65 ans et plus et les personnes avec des comorbidités [IDSA, 2021; NIH, 2021]. Pour l'Australie, les mêmes critères d'éligibilités sont utilisés, mais uniquement pour le sotrovimab ou la combinaison casirivimab/imdevimab [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021] ; alors que la Colombie-Britannique recommande uniquement l'usage de sotrovimab afin de garder la combinaison casirivimab/imdevimab pour les patients séronégatifs dont l'état de santé nécessite une hospitalisation [BCCDC, 2021]. Par ailleurs, le NIH recommande que le traitement débute aussi tôt que possible après la confirmation par un TAAN d'une infection par le SRAS-CoV-2 et dans les 10 jours suivants l'apparition des symptômes. [NIH, 2021]. Chez les personnes éligibles, mais ne pouvant pas recevoir une injection IV, l'administration sous-cutanée de casirivimab/imdevimab peut être offerte selon l'IDSA. Par ailleurs, la France recommande l'usage d'anticorps neutralisant chez les personnes

atteintes de COVID-19, symptomatiques depuis 5 jours ou moins et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Les personnes éligibles doivent être âgées de 80 ans ou plus avec une comorbidité sévère, ou présenter un déficit de l'immunité, sans distinction liée à l'âge [Haut Conseil de la santé publique, 2021; Ministère de la Solidarité et de la Santé, 2021]. En Belgique, les anticorps neutralisants sont recommandés chez les personnes à haut risque d'évolution défavorable lorsqu'ils sont administrés rapidement après l'infection [Van Ierssel *et al.*, 2021]. L'EMA recommande l'usage du sotrovimab, du regdanvimab et de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les personnes atteintes de COVID-19 et à risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère [EMA, 2021c; EMA, 2021b; EMA, 2021d]. À ce jour, seul l'Ontario a mis à jour ses recommandations en fonction de l'émergence du variant Omicron. Ainsi, considérant l'absence d'efficacité de la combinaison casirivimab/imdevimab contre le variant Omicron, seul l'usage de sotrovimab est recommandé pour le traitement des personnes non hospitalisées à haut risque d'évolution défavorable [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021].

Chez les personnes hospitalisées, l'Australie, la Colombie-Britannique, le NICE au Royaume-Uni, l'OMS et le NIH aux États-Unis recommandent l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab. Basées notamment sur la prépublication de l'étude RECOVERY, ces recommandations s'appliquent aux personnes séronégatives à l'amorce du traitement, mais pas chez les personnes séropositives à l'amorce du traitement [BCCDC, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NICE, 2021; NIH, 2021; OMS, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. La Colombie-Britannique recommande également l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les personnes non adéquatement vaccinées ou sans historique d'infection, lorsque ces dernières ont des symptômes depuis 9 jours ou moins et qu'elles sont à haut risque de décompensation aigue, indépendamment du statut sérologique [BCCDC, 2021]. Par ailleurs, pour le NIH, l'usage d'anticorps neutralisants devrait être considéré chez des patients atteints de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée qui sont à haut risque d'évolution défavorable et qui sont hospitalisés pour une indication différente de la COVID-19 [NIH, 2021]. En Ontario, considérant l'absence d'efficacité de la combinaison casirivimab/imdevimab contre le variant Omicron, cette combinaison d'anticorps n'est plus recommandée pour le traitement des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et l'usage de sotrovimab peut être considéré au cas par cas [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021].

3.3 Perspective des cliniciens

Avec la mise en place progressive d'une infrastructure permettant un usage optimal des anticorps neutralisants dans un contexte de COVID-19 et face à la propagation rapide du variant Omicron et la communication des résultats relatifs à l'activité inhibitrice des différents agents contre ce nouveau variant prépondérant, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont à nouveau été rencontrés virtuellement le 20 décembre dernier. Dans ce contexte, ils ont notamment été invités à discuter de la

place de l'association casirivimab/imdevimab et du sotrovimab en milieu ambulatoire ainsi que chez les patients hospitalisés. Les échanges ont eu lieu au cours des premières semaines suivant l'arrivée du variant Omicron sur le territoire québécois.

À la lumière des données *in vitro* démontrant l'activité inhibitrice fortement diminuée de l'association casirivimab/imdevimab contre le variant Omicron, les cliniciens étaient d'avis que ce dernier ne devrait être utilisé que chez les patients infectés par un autre variant qu'Omicron, qu'ils soient hospitalisés ou en milieu ambulatoire. Il peut s'agir de patients dont l'infection a été acquise avant l'émergence d'Omicron ou pour lesquels les résultats du criblage sont disponibles et confirment que l'infection est causée par un variant antérieur. Dans ces circonstances, l'association casirivimab/imdevimab pourrait être considérée chez les adultes séronégatifs (IgG) et instaurée dans les dix jours suivants l'apparition des symptômes. Certains cliniciens soulignent qu'avec l'arrivée d'Omicron, une sérologie positive n'a plus la même signification puisque l'immunité acquise pourrait ne pas être efficace pour lutter contre l'infection. Dans ce contexte, le besoin de laisser une ouverture pour que les cliniciens puissent présenter des cas exceptionnels de patients avec une sérologie positive au comité de convenance de leur établissement est exprimé, et ce malgré l'absence actuelle de données cliniques supportant cette pratique.

En ce qui concerne le sotrovimab, considérant qu'il est le seul anticorps neutralisant dont l'activité inhibitrice semble maintenue *in vitro* contre le variant Omicron, les cliniciens consultés sont unanimement d'avis qu'il constitue désormais l'option à privilégier chez les patients non hospitalisés. Selon eux, les critères d'éligibilité spécifiés dans l'outil clinique en vigueur devraient être maintenus. Les cliniciens étaient toutefois plus divisés sur la question de l'utilisation potentielle du sotrovimab chez des patients hospitalisés. D'une part, certains ont rappelé que rien n'indique actuellement qu'une perfusion de sotrovimab de 500 mg puisse avoir d'effet favorable chez des patients hospitalisés puisque l'étude ACTIV-3 a été cessée prématurément pour futilité. D'autre part, en l'absence de données d'efficacité chez des patients majoritairement vaccinés infectés par le variant Omicron, il est difficile d'établir la dose à administrer chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ainsi que les patients chez qui le prioriser. Une utilisation au cas par cas dans des situations circonscrites à des patients complexes et approuvées par le comité de convenance de l'établissement est jugée raisonnable par une majorité des cliniciens. Le recours éventuel à un comité d'éthique pour diriger l'attribution des doses ne peut être exclu.

L'historique des échanges avec les cliniciens sur les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

3.4 Perspective des décideurs

Pour le MSSS les enjeux organisationnels relatifs à la perfusion d'anticorps neutralisants chez des personnes infectées non hospitalisées posent des défis notamment au niveau des ressources, de la santé publique (exposition à des personnes infectées) et du respect de la fenêtre entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement

une fois l'infection confirmée par RT-PCR. Il y a certaines initiatives dans le réseau qui ont été mises en place depuis l'automne 2021 ou qui sont à la veille d'être déployées. Ces initiatives misent notamment sur la collaboration intersectorielle et interprofessionnelle (santé publique, milieu hospitalier, milieu ambulatoire et pharmacie communautaire).

Il demeure de l'incertitude concernant la pertinence clinique et la validité du test sérologique rapide contre le variant Omicron (test Nadal) chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19.

L'historique des échanges avec le MSSS sur les anticorps neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 ou le test sérologique est présenté au tableau D-4 (annexe D).

DISCUSSION

Les anticorps neutralisants sont des anticorps dirigés contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. Les combinaisons casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/etesevimab empêchent la protéine de spicule de se lier au récepteur ACE2 et prévenant ainsi l'entrée du virus et sa réplication dans les cellules humaines. Par ailleurs, le sotrovimab reconnaît une région conservée de la protéine de spicule du SRAS-CoV-1 et 2 localisée dans le domaine liant le récepteur ACE2 sans toutefois empêcher cette interaction. Son action inhibitrice ciblerait une étape entre l'attachement de la protéine S à son récepteur et la fusion des membranes virale et cellulaire. Du fait de leur capacité à neutraliser le SRAS-CoV-2 sauvage et plusieurs variants *in vitro*, ces anticorps ont émergé comme des agents prophylactiques et thérapeutiques 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 ou chez les personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation en raison de l'infection. Toutefois, le contexte épidémiologique actuel avec la prédominance du variant Omicron rend l'applicabilité de plusieurs études difficile du fait que seul le sotrovimab ait démontré, à ce jour, sa capacité à neutraliser ce variant.

Dans un contexte de prophylaxie au SRAS-CoV-2, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère qu'une injection IV de bamlanivimab ou que quatre injections SC de la combinaison casirivimab/imdevimab permettent une diminution du risque d'infection en prophylaxie post-exposition. Toutefois les études ont été réalisées chez des participants non vaccinés et avant l'apparition du variant Omicron contre lequel le bamlanivimab et la combinaison casirivimab/imdevimab n'ont pas d'effet neutralisant *in vitro*.

Concernant les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie, l'état actuel des connaissances scientifiques, avec le virus original et les autres variants qu'Omicron, suggère qu'une injection IV de sotrovimab ou des combinaisons bamlanivimab/etesevimab et casirivimab/imdevimab, permet une diminution du nombre d'hospitalisations de 24 heures ou plus. L'usage de ces anticorps neutralisants est en effet associé à une diminution du risque relatif d'hospitalisation comprise entre 72 % et 88 %, avec un nombre de sujets à traiter⁷⁰ pour éviter une hospitalisation compris entre 20 et 45, pour un risque de base compris entre 3 et 7 %, selon l'anticorps ou la combinaison d'anticorps utilisé. Ces résultats confirment globalement ceux tirés de 33 études observationnelles [Ahearn *et al.*, 2021; Alam *et al.*, 2021; Anderson *et al.*, 2021; Bariola *et al.*, 2021; Bierle D. M. *et al.*, 2021; Bierle Dennis M. *et al.*, 2021a; Chilimuri *et al.*, 2021; Cooper *et al.*, 2021; Corwin *et al.*, 2021; Destache *et al.*, 2021; Farcy *et al.*, 2021; Fernandes *et al.*, 2021; Ganesh *et al.*, 2021a; Ganesh *et*

⁷⁰ Calculés par l'INESSS.

et al., 2021b; Goldin *et al.*, 2021; Iqbal *et al.*, 2021; Jenks *et al.*, 2021; Kakinoki *et al.*, 2021; Koehler *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2021; Kutzler *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2021; McCreary *et al.*, 2021; Melton *et al.*, 2021; Pannier *et al.*, 2021; Piccicacco *et al.*, 2021; Rainwater-Lovett *et al.*, 2021; Razonable *et al.*, 2021; Rubin *et al.*, 2021; Sarrell *et al.*, 2021; Vena *et al.*, 2021; Verderese *et al.*, 2021; Webb *et al.*, 2021] et de trois méta-analyses [Kow *et al.*, 2021; Siemieniuk *et al.*, 2021; Xiang *et al.*, 2021], mais ils sont toutefois associés à un risque de base d'hospitalisation relativement faible compris entre 3 et 7 % chez les participants des groupes placebo. Par ailleurs, deux études observationnelles rapportent que l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des personnes vaccinées est associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation [Bierle D. M. *et al.*, 2021; Bierle Dennis M. *et al.*, 2021b]. Si le paramètre d'intérêt principal des études de type ECRA était un composite incluant la proportion d'hospitalisation ou de décès, la très faible prévalence de décès rapportée dans les études ne permet pas d'associer l'usage d'anticorps neutralisant à une diminution de la mortalité. Par ailleurs, le manque de précision des critères permettant de différencier une hospitalisation sur les étages à une visite prolongée aux urgences, tout comme le manque d'information sur les raisons d'hospitalisation ne permet pas toujours de se prononcer sur la pertinence clinique des résultats associés à ce paramètre. Également, comme les critères d'hospitalisation aux États-Unis, d'où la majorité des données disponibles proviennent, pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats. Advenant une prévalence d'hospitalisation plus faible au Canada, le nombre de sujets qu'il faudrait traiter avec un ou plusieurs anticorps neutralisants pour éviter une hospitalisation, ou une consultation médicale en lien avec l'évolution de la COVID-19, pourrait être plus grand tout comme l'incertitude associée à ce résultat. Par ailleurs, la divulgation de ces résultats survient tardivement dans l'évolution de la pandémie considérant l'état d'avancement de la campagne de vaccination. Les études ayant été réalisées chez des participants non vaccinés et avant l'apparition des principaux variants du SRAS-CoV-2, il apparaît difficile d'apprécier l'impact clinique possible liée à l'administration de ces anticorps monoclonaux chez des patients à risque de développer des complications ayant été vaccinés. Enfin, l'absence d'effet neutralisant de la combinaison casirivimab/imdevimab sur le variant Omicron, conjuguée à la prédominance de ce variant au Québec, ne permet plus de recommander son usage dans le contexte épidémiologique actuel chez cette population. Ainsi, en l'absence de données de criblage permettant de confirmer une infection par un variant antérieur à Omicron, ou d'une évidence que l'infection a été acquise avant l'arrivée d'Omicron sur le territoire québécois, un traitement avec du sotrovimab devrait être privilégié.

Chez les personnes atteintes de COVID-19 et hospitalisées, les données de deux études réalisées avant l'apparition du variant Omicron dans lesquelles les analyses ont été stratifiées en fonction de la présence, ou de l'absence, d'anticorps anti-protéine S à l'amorce du traitement, ont démontré que l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab permet de réduire le risque de recourir à un nouveau besoin en ventilation mécanique invasive ainsi que le risque de mortalité chez des personnes séronégatives pour les anticorps de type IgG contre la protéine S à l'amorce du

traitement. Toutefois, ces études ont été réalisées chez des participants non vaccinés et avant l'apparition du variant Omicron pour lequel la combinaison casirivimab/imdevimab perd son activité neutralisante selon les données d'une étude réalisée *in vitro* [Wilhelm *et al.*, 2021]. Ainsi, en l'absence de données de criblage permettant de confirmer une infection par un variant antérieur à Omicron, l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab devrait faire l'objet d'une utilisation au cas par cas dans des situations circonscrites à des patients complexes avec des évidences que l'infection a été acquise avant l'arrivée d'Omicron sur le territoire québécois et approuvées par le comité de convenance de l'établissement.

Dans un contexte épidémiologique où le variant Omicron est responsable de la majorité des infections au SRAS-CoV-2, et où seul le sotrovimab a démontré sa capacité à neutraliser ce variant *in vitro*, l'Ontario est la seule province ou organisation actuellement à avoir mis à jour ces recommandations. Ainsi, la combinaison casirivimab/imdevimab n'est plus recommandée quel que soit le stade de sévérité de la maladie, alors que l'usage de sotrovimab est recommandé chez des personnes non hospitalisées à haut risque d'évolution défavorable, ou au cas par cas chez des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19.

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 des essais inclus dans la présente réponse rapide qui n'ont rapporté aucune augmentation d'effets indésirables graves liés aux traitements pour toutes les doses testées, comparativement aux groupes placebo. Par ailleurs, une série de cas réalisée à partir des bases de données de la clinique Mayo de la région du Midwest aux États-Unis a rapporté que l'usage d'anticorps neutralisants semble sécuritaire pour la mère et le fœtus, lorsque les anticorps sont administrés chez les femmes enceintes à risque élevé d'évolution vers une COVID de stade sévère [Thilagar *et al.*, 2021]. Parmi les 51 femmes enceintes qui ont reçu une perfusion d'anticorps neutralisants (bamlanivimab en monothérapie : n = 4 ; bamlanivimab/etesevimab : n = 3 ; casirivimab/imdevimab : n = 44), aucune n'a été hospitalisée en raison de l'évolution de la COVID-19, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les mères ou les fœtus, et les 29 qui avaient accouché au moment de la rédaction du manuscrit ont toutes donné naissance à un bébé en bonne santé [Thilagar *et al.*, 2021]. Selon les fabricants⁷¹, 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.

Plusieurs enjeux ou contraintes liés à la logistique d'administration des anticorps monoclonaux aux personnes non hospitalisées méritent d'être soulevés. En effet, l'administration à l'hôpital pose des défis considérant la volonté de réduire la circulation

⁷¹ <https://www.fda.gov/media/145802/download>; <https://www.fda.gov/media/143892/download>; <https://www.fda.gov/media/149534/download> (pages consultées le 2 juin 2021).

de personnes infectées. L'administration de ce type de traitement est par ailleurs assez longue avec, à minima, une perfusion d'environ une heure suivie d'une période de surveillance de la personne d'environ 60 minutes afin de s'assurer de l'absence de réactions à la suite de l'injection. L'administration en milieu ambulatoire devrait pouvoir être compatible avec une trajectoire fluide entre le moment du prélèvement pour le test de la COVID-19, la réception du résultat positif, la prise en considération du délai depuis l'apparition des symptômes, la discussion avec un clinicien pour une prise de décision éclairée, la préparation du produit, la perfusion et le suivi des effets indésirables. Le lieu d'injection devra être équipé de matériel de réanimation cardiorespiratoire en cas de choc anaphylactique. Chez des patients avec un déficit immunitaire important qui ont un médecin traitant, et chez qui les anticorps neutralisants pourraient potentiellement être considérés au cas par cas, selon les cliniciens consultés, une partie de ces enjeux organisationnels serait réduite du fait que le médecin pourrait rapidement diriger son patient vers un milieu où il pourrait recevoir un anticorps neutralisant. Néanmoins, la rareté de la main-d'œuvre infirmière est un frein à l'applicabilité et les établissements devront faire preuve d'agilité pour dégager en temps opportun les ressources nécessaires pour les patients qui pourront en bénéficier (répondant aux critères d'éligibilité).

Avec une grande majorité de Québécois de 12 ans et plus considérés comme vaccinés adéquatement, l'initiation d'un rappel vaccinal pour les personnes à risque élevé de complications de la COVID-19 et le récent démarrage de la vaccination des 5-11 ans l'administration de ces thérapies à des patients ayant contracté la COVID-19 en dépit d'avoir été vaccinés demeurent inconnus. Ainsi, alors qu'il demeure de l'incertitude sur la durée de l'immunité offerte par les vaccins, la place des anticorps neutralisants dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 est difficile à apprécier. Toutefois, selon les cliniciens consultés, l'usage d'anticorps neutralisants doit toujours être considérés chez des personnes non hospitalisées qui présentent au moins un facteur à risque élevé de complication de la COVID-19, ainsi que chez des patients hospitalisés. L'incertitude de l'efficacité vaccinale contre le variant Omicron et la preuve d'efficacité, *in vitro*, du sotrovimab contre ce variant a conduit les cliniciens à recommander ou à permettre son usage au cas par cas chez ces deux catégories de populations, même si l'absence de données d'efficacité chez les personnes hospitalisées devrait uniquement permettre l'usage de sotrovimab au cas par cas dans des situations circonscrites à des patients complexes et approuvées par le comité de convenance de l'établissement.

L'apparition de plusieurs variants (par exemple les variants alpha, beta, gamma, delta, omicron) soulève également des questions quant à l'efficacité potentielle des anticorps neutralisants, dans la mesure où des mutations pourraient réduire la capacité des anticorps à neutraliser le virus. Bien que des études réalisées *in vitro* semblent indiquer qu'une conception prospective de combinaison d'anticorps visant à couvrir les principaux variants, mais aussi à protéger contre d'autres mutations mineures potentielles semble plus prometteuse que l'usage d'anticorps neutralisant en monothérapie, [Cathcart, 2021; Copin *et al.*, 2021a; Copin *et al.*, 2021b; Widera *et al.*, 2021] seul le sotrovimab, dérivé d'un anticorps isolé d'un survivant du SRAS-CoV-1, à démontrer sa capacité à neutraliser les principaux variants du SRAS-CoV-2, incluant Omicron [Cathcart, 2021].

Les autres anticorps neutralisants disponibles au Canada n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le variant Omicron en date de la réalisation de cette mise en jour, alors qu'une étude a rapporté l'absence d'effet neutralisant de casirivimab/imdevimab sur ce variant *in vitro* [Wilhelm *et al.*, 2021].

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage des anticorps neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 dans le contexte de la COVID-19, lesquels sont ou seront disponibles au Canada, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a réajusté l'outil clinique initialement mis en ligne le 9 décembre 2021 pour refléter les nouvelles positions. 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 et thérapies pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil permet de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non aux anticorps neutralisant en dehors d'un protocole de recherche et encadrer les modalités d'usage de ces derniers (p. ex. population, précaution).

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Certaines études n'ont pas fait l'objet d'une révision par les pairs, alors que ces 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, aucune analyse de sous-groupe ne permet d'évaluer l'efficacité des anticorps chez des personnes immunodéprimées. Enfin, une grande proportion des données provient des États-Unis où les critères d'hospitalisation, soit le principal paramètre pour lequel les anticorps neutralisants ont démontré des bénéfices cliniques, pourraient différer de ceux au Canada. 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.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

23 décembre 2021 : 4^{ème} mise à jour. Ajout de nouvelles données sur l'activité neutralisante face à Omicron. Ajustement de la perspective des cliniciens, des décideurs et des positions d'autres organisations internationales.

9 décembre 2021 : 3^{ème} mise à jour. Ajout d'une étude de type ECRA sur l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab chez des personnes non hospitalisées. Ajout d'une étude de type ECRA sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des patients hospitalisés. Mise à jour des données de deux études de type ECRA sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab et du sotrovimab en ambulatoire après les publications dans un journal révisé par les pairs et la prépublication de l'analyse finale de l'étude COMET-ICE sur le sotrovimab. Mise à jour des positions du NIH, du NICE, de l'OMS, de l'Australie, de l'Ontario et de la Colombie-Britannique. Ajustement des sections perspective des cliniciens et des décideurs. Ajout d'information et de données sur les conditions les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19, voire un surrisque de décès. Ajout d'information sur le variant Omicron découvert en novembre 2021. Ajout d'un tableau au début du document identifiant les principaux changements depuis la dernière version et ajout d'une colonne dans l'encadré des positions pour que le lecteur voit facilement les positions maintenues, celles mises à jour et celles nouvellement introduites.

22 septembre 2021 : 2^{ème} mise à jour. Ajout d'une étude de type ECRA et de la prépublication de l'analyse finale de l'essai ACTIV-3. Mise à jour des données de la partie C de BLAZE-1 suite à la publication dans un journal révisé par les pairs. Mise à jour des données d'une étude de type ECRA sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab en prophylaxie post-exposition après la publication dans un journal révisé par les pairs. Mise à jour des positions du NIH, de la HAS et des juridictions belges, australienne et britannique. Publication d'un outil clinique basé sur les positions de la présente revue en continu. Ajustement de la section perspective des cliniciens.

2 juillet 2021 : 1^{ère} mise à jour. Ajout de neuf études de type ECRA ; deux réalisées en prophylaxie post-exposition, cinq réalisées chez des participants non hospitalisés et deux réalisées chez des participants hospitalisés. Remplacement des données ne concernant que la monothérapie de bamlanivimab par les données sur la combinaison bamlanivimab/ etesevimab pour les personnes dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation à la suite des recommandations de la FDA, Santé Canada et Eli Lilly de privilégier l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab chez cette population. Ajout de données sur les variants et la capacité des différents produits à les neutraliser. Mise à jour des positions du NIH, de l'IDSA, de l'EMA, des juridictions belges, françaises et australiennes. Ajouts d'information sur les populations pour lesquelles une réponse vaccinale ou immunitaire humorale sous-optimale a été documentée dans la littérature scientifique. Ajustement de la section perspective des cliniciens et ajout de celle sur la perspective des décideurs.

30 décembre 2020 : réponse rapide sur les anticorps monoclonaux neutralisant le SRAS-CoV-2 réalisée à partir de 2 études de types ECRA chez des participants non hospitalisés.

RÉFÉRENCES

- Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;22:22.
- 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.
- Ahearn AJ, Maw TT, Mehta R, Emamaullee J, Kim J, Blodget E, et al. A Programmatic Response, Including Bamlanivimab or Casirivimab-Imdevimab Administration, Reduces Hospitalization and Death in COVID-19 Positive Abdominal Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;
- Alam MM, Mahmud S, Aggarwal S, Fathma S, Al Mahi N, Shibli MS, et al. Clinical Impact of the Early Use of Monoclonal Antibody LY-CoV555 (Bamlanivimab) on Mortality and Hospitalization Among Elderly Nursing Home Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Cureus* 2021;13(5):e14933.
- Anderson B, Smith Z, Edupuganti S, Yan X, Masi CM, Wu HM. Effect of Monoclonal Antibody Treatment on Clinical Outcomes in Ambulatory Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7):ofab315.
- Bariola JR, McCreary EK, Wadas RJ, Kip KE, Marroquin OC, Minnier T, et al. Impact of Bamlanivimab Monoclonal Antibody Treatment on Hospitalization and Mortality Among Nonhospitalized Adults With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7):ofab254.
- 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;
- 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 29 novembre 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.
- Bierle DM, Ganesh R, Razonable RR. Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) surge. *J Clin Virol* 2021;145:105026.

- Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, Razonable RR. Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. *The Journal of Infectious Diseases* 2021a;
- Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, Razonable RR. Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. *medRxiv* 2021b:2021.10.19.21265222.
- Cathcart. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021;
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;
- Chilimuri S, Mantri N, Gurjar H, Youthjug KA, Sun H, Gongati S, et al. Implementation and outcomes of monoclonal antibody infusion for COVID-19 in an inner-city safety net hospital: A South-Bronx experience. *J Natl Med Assoc* 2021;
- 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;
- Cooper MH, Christensen PA, Salazar E, Perez KK, Graviss EA, Nguyen D, et al. Real-world Assessment of 2,879 COVID-19 Patients Treated with Monoclonal Antibody Therapy: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;
- Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021a;
- Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, et al. In vitro and in vivo preclinical studies predict REGEN-COV protection against emergence of viral escape in humans. *bioRxiv* 2021b:2021.03.10.434834.
- Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(17):4593-5.
- Corwin DS, Ender PT, Sahu N, Durgham RA, McGorry DM, Jr., Rahman A, et al. The Efficacy of Bamlanivimab in Reducing Emergency Department Visits and Hospitalizations in a Real-world Setting. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7):ofab305.

- Destache CJ, Aurit SJ, Schmidt D, Peet Erkes L, Tierney M, Vivekanandan R. Bamlanivimab Use in Mild-to-Moderate COVID-19 Disease: A Matched Cohort Design. *Pharmacotherapy* 2021;
- Dougan M, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load. *Clin Infect Dis* 2021a;
- Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021b;
- Monographie - Bamlanivimab [site Web]. 2020. Disponible à : <http://pi.lilly.com/ca/bamlanivimab-ca-pm.pdf> (consulté le 24 novembre 2020).
- EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab) [site Web]. 2021a. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> (consulté le 29 juin 2021).
- EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19 [site Web]. 2021b. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19> (consulté le 29 juin 2021).
- COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines [site Web]. 2021c. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines> (consulté le 2 décembre 2021).
- EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab) [site Web]. 2021d. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab> (consulté le 29 juin 2021).
- Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, Barbieri C, Occhineri S, Mazzetti P, et al. Efficacy of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern. *Infect Dis Ther* 2021:1-10.
- Farcy DA, Dalley MT, Miro G, Swalley P, Sherman D, Nash J, et al. A Comparison of SARS-COV-2 Neutralizing Antibody Therapies in High-Risk Patients with Mild to Moderate COVID-19 Disease at a Single Academic Hospital. *J Emerg Med* 2021;15:15.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Fernandes G, Devresse A, Scohy A, Yombi JC, Belkhir L, De Greef J, et al. Monoclonal Antibody Therapy for SARS-CoV-2 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Case Series From Belgium. *Transplantation* 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.

- Gaborit B, Dailly E, Vanhove B, Josien R, Lacombe K, Dubee V, et al. Pharmacokinetics and safety of XAV-19, a swine glyco-humanized polyclonal anti-SARS-CoV-2 antibody, for COVID-19-related moderate pneumonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. *Antimicrob Agents Chemother* 2021:Aac0123721.
- Ganesh R, Pawlowski CF, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt RF, Bell S, et al. Intravenous bamlanivimab use associates with reduced hospitalization in high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *J Clin Invest* 2021a;
- Ganesh R, Philpot LM, Bierle DM, Anderson RJ, Arndt LL, Arndt RF, et al. Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab among High-Risk Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2021b;
- Goldin L, Elders T, Werhane L, Korwek K, Poland R, Guy J. Reactions and COVID-19 disease progression following SARS-CoV-2 monoclonal antibody infusion. *Int J Infect Dis* 2021;
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2021:2021.11.03.21265533.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;
- Casirivimab/imdevimab [site Web]. 2021a. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281548/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab (consulté le 29 novembre 2021).
- Décision n° 2021.0312/DC/SEM du 9 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD [site Web]. 2021b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dc_2021_0312_aap_evusheld_cd_20211209_vd.pdf (consulté le 23 décembre 2021).
- Haut Conseil de la santé publique Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 2021.
- Monographie - Casirivimab et Imdevimab pour injection [site Web]. 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061475.PDF (consulté le 11 juin 2021).
- Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, Spata E, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.06.15.21258542.

- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 04 novembre 2021).
- 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).
- Iqbal L, Terlau TJ, Hernandez A, Woods K. Efficacy of Bamlanivimab in Reducing Hospitalization and Mortality Rates in COVID-19 Patients in a Rural Community. *Cureus* 2021;13(7):e16477.
- Isa F, Forleo-Neto E, Meyer J, Zheng W, Rasmussen S, Armas D, et al. Repeat Subcutaneous Administration of REGEN-COV® in Adults is Well-Tolerated and Prevents the Occurrence of COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.11.10.21265889.
- Jenks JD, Aslam S, Horton LE, Law N, Bharti A, Logan C, et al. Early Monoclonal Antibody Administration Can Reduce Both Hospitalizations and Mortality in High-Risk Outpatients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 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;
- Joong. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Research Square* 2021;
- Kakinoki Y, Yamada K, Tanino Y, Suzuki K, Ichikawa T, Nakamura A, et al. Impact of Antibody Cocktail Therapy Combined with Casirivimab and Imdevimab on Clinical Outcome for Covid-19 patients in A Real-Life Setting: A Single Institute Analysis. *medRxiv* 2021:2021.10.10.21264589.
- Kim C, Ryu DK, Lee J, Kim YI, Seo JM, Kim YG, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun* 2021;12(1):288.
- Koehler J, Ritzer B, Weidlich S, Gebhardt F, Kirchhoff C, Gempt J, et al. Use of monoclonal antibody therapy for nosocomial SARS-CoV-2 infection in patients at high risk for severe COVID-19: experience from a tertiary-care hospital in Germany. *Infection* 2021:1-6.
- 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.

- Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The use of neutralizing monoclonal antibodies and risk of hospital admission and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021;1-7.
- Kumar RN, Wu EL, Stosor V, Moore WJ, Achenbach C, Ison MG, Angarone MP. Real-World Experience of Bamlanivimab for COVID-19: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 2021;
- Kutzler HL, Kuzaro HA, Serrano OK, Feingold A, Morgan G, Cheema F. Initial Experience of Bamlanivimab Monotherapy Use in Solid Organ Transplant Recipients. *Transpl Infect Dis* 2021:e13662.
- 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.
- Li W, Moore MJ, Vasileva 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.
- Liu EC, Lee JH, Loo A, Mazur S, Sultan S, Aull M, et al. Casirivimab-Imdevimab (REGN-COV2) for Mild to Moderate SARS-CoV-2 Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Rep* 2021;6(11):2900-2.
- 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.)
- Lundgren JD et Group A-TBS. Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.07.19.21260559.
- McCreary EK, Bariola JR, Minnier T, Wadas RJ, Shovel JA, Albin D, et al. A Learning Health System Randomized Trial of Monoclonal Antibodies for Covid-19. *medRxiv* 2021:2021.09.03.21262551.
- Melton JD, 3rd, Wilson K, Blind F, Barbera A, Bhisitkul D, Hasara S, et al. Impact of early versus late administration of bamlanivimab on readmissions in patients with high-risk COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;50:437-41.
- Regulatory approval of Ronapreve [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-ronapreve> (consulté le 26 août 2021).
- Ministère de la Solidarité et de la Santé Covid-19 - Traitement par anticorps monoclonaux - Éligibilité et orientation vers la prise en charge des patients. 2021.
- 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 04 novembre 2021).

- National S-C-SAEG. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1390-400.
- COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/E5BJJj> (consulté le 04 novembre 2021).
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. États-Unis : HHS. 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 04 novembre 2021).
- 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* 2021a;
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv* 2021b;
- Therapeutics and COVID-19 : living guideline [site Web]. 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/section/nByvRL> (consulté le 04 novembre 2021).
- Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/12/Clinical-Practice-Guidelines_Update_20211222.pdf (consulté le 23 décembre 2021).
- Pannier J, Nass N, Behre G. Monoclonal antibodies therapy for Covid-19 - Experiences at a regional hospital. *medRxiv* 2021:2021.09.22.21263488.
- Piccicacco N, Zeitler K, Montero J, Kumar A, Lakshmi S, Kim K, et al. Effectiveness of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Monoclonal Antibody Infusions in High-Risk Outpatients. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7):ofab292.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021;
- Portal-Celhay C, Forleo-Neto E, Eagan W, Musser BJ, Davis JD, Turner KC, et al. Phase 2 dose-ranging study of the virologic efficacy and safety of the combination COVID-19 antibodies casirivimab and imdevimab in the outpatient setting. *medRxiv* 2021:2021.11.09.21265912.
- Rainwater-Lovett K, Redd JT, Stewart MA, Calles NE, Cluff T, Fang M, et al. Real-world Effect of Monoclonal Antibody Treatment in COVID-19 Patients in a Diverse Population in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(8):ofab398.
- Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bierle DM, et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine* 2021:101102.

- Rubin EB, Boiarsky JA, Canha LA, Giobbie-Hurder A, Liu M, Townsend MJ, Dougan M. Bamlanivimab efficacy in older and high BMI outpatients with Covid-19 selected for treatment in a lottery-based allocation process. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;
- Ryu DK, Song R, Kim M, Kim YI, Kim C, Kim JI, et al. Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;566:135-40.
- Sarrell BA, Bloch K, Chediak AE, Kumm K, Tracy K, Forbes RC, et al. Monoclonal antibody treatment for COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021;
- 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.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2021;374:n2231.
- Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. REGEN-COV for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021:2021.11.05.21265656.
- Thilagar BP, Ghosh AK, Nguyen J, Theiler RN, Wick MJ, Hurt RT, et al. Outcomes of Anti-Spike Monoclonal Antibody Therapy in Pregnant Women with Mild to Moderate COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.11.27.21266942.
- Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2021. :. Disponible à : https://epidemie.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 04 novembre 2021).
- Vanhove B, Duvaux O, Rousse J, Royer PJ, Evanno G, Ciron C, et al. High neutralizing potency of swine glyco-humanized polyclonal antibodies against SARS-CoV-2. *Eur J Immunol* 2021a;
- Vanhove B, Marot S, So RT, Gaborit B, Evanno G, Malet I, et al. XAV-19, a Swine Glyco-Humanized Polyclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, Targets Multiple Epitopes and Broadly Neutralizes Variants. *Front Immunol* 2021b;12:761250.
- Vena A, Cenderello G, Balletto E, Mezzogori L, Santagostino Barbone A, Berruti M, et al. Early administration of bamlanivimab in combination with etesevimab increases the benefits of covid-19 treatment: Real-world experience from the liguria region. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(20) (no pagination)
- Verderese JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis* 2021;

- Webb BJ, Buckel W, Vento T, Butler AM, Grisel N, Brown SM, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibody Therapy for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- Widera M, Wilhelm A, Hoehl S, Pallas C, Kohmer N, Wolf T, et al. Bamlanivimab does not neutralize two SARS-CoV-2 variants carrying E484K in vitro. *medRxiv* 2021:2021.02.24.21252372.
- Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *medRxiv* 2021:2021.12.07.21267432.
- Xiang H-r, He B, Li Y, Cheng X, Zhang Q-z, Peng W-x. The efficacy and safety of bamlanivimab treatment against COVID-19: A meta-analysis. *medRxiv* 2021:2021.08.24.21262580.
- 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;
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- 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 : 14 décembre 2021 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 apremitant[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 cligavimab[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 : 14 décembre 2021	
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 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 cligavimab 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 tamflu 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 : 14 décembre 2021 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 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 cligavimab 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 : 14 décembre 2021	
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 cligavimab 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 ivermectin 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	Chen et coll. 2020		Gottlieb et coll. 2021		Weinreich et coll. 2020		ACTIV-3 group 2020		Joong et coll. 2021		Weinreich et coll. 2021		Gupta et coll. 2021b	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	F	F	F
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F	F	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo	F	Mo	F	Mo	F	F	F	Mo	F	F	F	F	F
9. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	Mo	F	Mo	F	Mo	F	F	F	Mo	Mo	F	Mo	F	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F	F	F
12. Possibilité de généralisation des résultats	Fa	Mo	Fa	F	Fa	Mo	Fa	F	F	Mo	F	F	F	F

Auteurs	Chen et coll. 2020		Gottlieb et coll. 2021		Weinreich et coll. 2020		ACTIV-3 group 2020		Joong et coll. 2021		Weinreich et coll. 2021		Gupta et coll. 2021b	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Fa	Fa	Fa	Mo	Fa	Mo	Fa	Fa	Fa	Mo	Fa	Mo	Fa	Mo
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	E	E
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Élevée	

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

Auteurs	Cohen et coll. 2021		Horby et coll. 2021		O'Brien et coll. 2021a		O'Brien et coll. 2021b		Dougan et coll. 2021		Lundgren et coll. 2021		Dougan et coll. 2021	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#1	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	F	F
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	F	Mo	F	F	F	F
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	F	F	F	F	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F	F	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	Fa
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F	Mo	Fa	F	F

Auteurs	Cohen et coll. 2021		Horby et coll. 2021		O'Brien et coll. 2021a		O'Brien et coll. 2021b		Dougan et coll. 2021		Lundgren et coll. 2021		Dougan et coll. 2021	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#1	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Fa	Mo	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Fa	Mo	Fa	Fa
Qualité de l'étude	M	M	E	M	E	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Élevée		Élevée		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

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

Auteurs	Gupta et coll. 2021a		Somersan-Karakaya et coll. 2021		Isa et coll. 2021	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#1
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo	F	Mo	F	Mo
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	F	Mo	Mo	Mo
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	F	F	Mo	Mo
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	Fa	Fa
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	Mo	Mo	F	F
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	F	Mo	Mo	F
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	F	F	Mo	Mo
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	Mo	Mo	F	F
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	F	F	F	Mo	F
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Fa	Mo	Mo	Mo	Fa	Mo
Qualité de l'étude	E	E	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Élevée		Moyenne		Moyenne	

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

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

Bamlanivimab en prophylaxie

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab		
Auteurs, année, référence		Cohen et coll. Juin 2021 [Cohen <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		JAMA
Pays		États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		2 août au 20 novembre 2020
Devis, design et NCT#		ECRA multicentrique à double insu – phase III 74 établissements (NCT04497987 – BLAZE-2)
N	Total	966
	Groupe intervention	Bamlanivimab 4 200 mg : 484 Résident = 161 Personnel = 323
	Groupe comparateur	Placébo : 482 Résident = 139 Personnel = 343
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Résident ou membre du personnel d'un centre d'hébergement et de soins de longue durée dans lequel au moins un cas de COVID-19 a été confirmé dans les 7 jours précédant la randomisation - Aucun historique d'infection au SRAS-CoV-2
	Âge	Médiane (étendue) Bamlanivimab Résident = 76 ans (31-104) Personnel = 43 ans (18-82) Placébo : Résident = 75 ans (41-96) Personnel = 42 ans (18-74)
	Homme %	Bamlanivimab :

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab		
Auteurs, année, référence		Cohen et coll. Juin 2021 [Cohen et al., 2021]
		Résident = 41 % Personnel = 20 % Placébo : Résident = 40 % Personnel = 18 %
	Comorbidités	Proportion de participants à haut risque de complication comparable entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 État de santé nécessitant une hospitalisation Autre infection qui selon le clinicien constitue un risque en cas d'usage de bamlanivimab (Voir liste complète dans protocole en annexe)
Intervention		Bamlanivimab 4 200 mg Une injection IV sur 1 heure environ
Comparateur		Placébo Une injection IV sur 1 heure environ
Paramètres d'intérêts		Incidence de COVID-19 symptomatique avec apparition des symptômes dans les 21 jours suivant le diagnostic, après 8 semaines de suivi (Paramètre principal) Infection confirmée par RT-PCR Incidence de COVID-19 de stade modéré ou plus sévère Mortalité Innocuité
Limites et biais		Usage de bamlanivimab en monothérapie dont l'efficacité contre les principaux variants n'a pas été démontrée Validité externe compromise : population ciblée très largement vaccinée aujourd'hui alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées. Biais d'exposition potentiel. L'incidence et la durée potentielle d'un contact rapproché avec une personne positive n'a pas été documentée/renseignée

Bamlanivimab ± Etesevimab chez des patients non hospitalisés

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab					
Auteurs, année, référence		Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Gottlieb et coll. Janvier 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	Dougan et coll. Juillet 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021b]	Dougan et coll. Octobre 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021a]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	JAMA	The New England Journal of Medicine	Clinical Infectious Diseases
Pays		États-Unis	États-Unis	États-Unis	États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		17 juin au 21 août 2020	17 juin au 3 septembre 2020	4 septembre au 8 décembre 2020	9 décembre 2020 au 7 janvier 2021
Devis, design et NCT□		Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase II (NCT04427501)	ECRA multicentrique à double insu – phase II/III (BLAZE-1 - NCT04427501)	ECRA multicentrique à double insu – phase III (BLAZE-1 - NCT04427501)	ECRA multicentrique à double insu – phase III (BLAZE-1 - NCT04427501)
N	Total	452	577	1 035	769
	Groupe intervention	Bamlanivimab 700 mg : 101 Bamlanivimab 2 800 mg : 107 Bamlanivimab 7 000 mg : 101	Bamlanivimab 700 mg : 101 Bamlanivimab 2 800 mg : 107 Bamlanivimab 7 000 mg : 101 Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg: 112	Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg: 518	Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1 400 mg: 511
	Groupe comparateur	Placébo : 143	Placébo : 156	Placébo: 517	Placébo: 258
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec un prélèvement d'échantillon pour la première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec un prélèvement d'échantillon pour la première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.	12 ans et plus atteints de COVID-19 légère à modérée: - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - À risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère ⁷² - Avec un prélèvement d'échantillon pour la première détermination positive de l'infection au SRAS-	12 ans et plus atteints de COVID-19 légère à modérée: - Non hospitalisés à la répartition aléatoire

⁷² Facteurs de risque : obésité, maladie rénale chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous traitement immunosuppresseur. Pour les adultes, uniquement : âge de 65 ans et plus, âge minimal de 55 ans et maladie cardiovasculaire ou hypertension ou maladie respiratoire chronique. Pour les adolescents uniquement : drépanocytose, cardiopathie congénitale ou acquise, troubles neurodéveloppementaux, besoin de trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive indépendant de la COVID-19, asthme, maladie respiratoire.

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab					
Auteurs, année, référence		Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Gottlieb et coll. Janvier 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	Dougan et coll. Juillet 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021b]	Dougan et coll. Octobre 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021a]
		- Avec un ou plusieurs symptômes léger(s) à modéré(s) : fièvre, toux, maux de gorge, malaise, céphalées, douleur musculaire, symptômes gastro-intestinaux, essoufflement à l'effort	- Avec un ou plusieurs symptômes léger(s) à modéré(s) : fièvre, toux, maux de gorge, malaise, céphalées, douleur musculaire, symptômes gastro-intestinaux, essoufflement à l'effort	CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.	- À risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère ⁷³ - Avec un prélèvement d'échantillon pour la première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.
	Âge	Médiane Bamlanivimab : 700 mg : 39 ans 2 800 mg : 45 ans 7 000 mg : 46 ans Placébo : 46 ans Plus de sujets ≥ 65 ans dans le groupe placebo : Bamlanivimab : 700 mg : 10,9 % 2 800 mg : 7,5 % 7 000 mg : 13,9 % Placébo : 14,6 % <i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>	Médiane Bamlanivimab : 700 mg : 39 ans 2 800 mg : 45 ans 7 000 mg : 46 ans Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg : 44 ans Placébo : 46 ans Plus de sujets ≥ 65 ans dans le groupe placebo : Bamlanivimab : 700 mg : 10,9 % 2 800 mg : 7,5 % 7 000 mg : 13,9 % Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg : 11,6 % Placébo : 14,7 %	Moyenne (ET) Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg : 54,3 ans (17,1) Placébo : 53,3 ans (16,4)	Médiane (min; max) Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1 400 mg : 57 ans (12; 93) Placébo : 55 ans (13; 89)
	Homme %	Bamlanivimab : 44,7 %	Bamlanivimab : 700 mg : 37,6 %	48 %	Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1 400 mg :

⁷³ Facteurs de risque : obésité, maladie rénale chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous traitement immunosuppresseur. Pour les adultes, uniquement : âge de 65 ans et plus, âge minimal de 55 ans et maladie cardiovasculaire ou hypertension ou maladie respiratoire chronique. Pour les adolescents uniquement : drépanocytose, cardiopathie congénitale ou acquise, troubles neurodéveloppementaux, besoin de trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive indépendant de la COVID-19, asthme, maladie respiratoire.

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab					
Auteurs, année, référence		Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Gottlieb et coll. Janvier 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	Dougan et coll. Juillet 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021b]	Dougan et coll. Octobre 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021a]
		Placébo : 45,5 %	2 800 mg : 52,3 % 7 000 mg : 42,6 % Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg : 48,2 % Placébo : 45,5 %		48,3 % Placébo: 44,2 %
	Comorbidités	n.d pour la population totale (uniquement chez les sujets à hauts risques d'évolution défavorable) <i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>	Plus d'obèses (BMI ≥ 30) dans les groupes placebo et bamlanivimab 2 800 mg Moins de patients avec facteurs de risque ⁷⁴ pour une COVID-19 de stade sévère dans le groupe Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg Charge virale avant traitement plus élevée dans le groupe Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Femme enceinte ou qui allaite Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 (prophylaxie ≤ 30 jours, anticorps monoclonaux, plasma, vaccin) Participation à un autre essai clinique dans les 30 derniers jours État de santé nécessitant une hospitalisation (voir liste complète dans protocole en annexe)	Femme enceinte ou qui allaite SpO2 ≤ 93 % ou PaO2/FiO2 < 300, fréquence respiratoire ≥ 30 par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 par minute Besoin direct ou anticipé de ventilation mécanique Instabilité hémodynamique nécessitant l'utilisation de presseurs dans les 24 heures suivant la randomisation Infection bactérienne, fongique, virale ou autre active et grave, suspectée ou avérée, (en plus de la	Femme qui allaite SpO2 ≤ 93 % ou PaO2/FiO2 < 300, fréquence respiratoire ≥ 30 par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 par minute Besoin direct ou anticipé de ventilation mécanique Instabilité hémodynamique nécessitant l'utilisation de presseurs dans les 24 heures suivant la randomisation Infection bactérienne, fongique, virale ou autre active et grave, suspectée ou avérée, (en plus de la	Femme qui allaite SpO2 ≤ 93 % ou PaO2/FiO2 < 300, fréquence respiratoire ≥ 30 par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 par minute Besoin direct ou anticipé de ventilation mécanique Instabilité hémodynamique nécessitant l'utilisation de presseurs dans les 24 heures suivant la randomisation Infection bactérienne, fongique, virale ou autre active et grave, suspectée ou avérée, (en plus de la

⁷⁴ Âge de 55 ans ou plus, indice de masse corporelle de 30 kg/m² ou plus, historique de maladie rénale chronique, de diabète, de maladie cardiovasculaire, de maladie respiratoire chronique, de maladie immunosuppressive, de traitement immunosuppresseur

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab				
Auteurs, année, référence	Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Gottlieb et coll. Janvier 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	Dougan et coll. Juillet 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021b]	Dougan et coll. Octobre 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021a]
		COVID-19) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait constituer un risque lors de la prise de l'intervention Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 (prophylaxie ≤ 30 jours, anticorps monoclonaux, plasma, vaccin) Participation à un autre essai clinique dans les 30 derniers jours Voir liste complète dans protocole en annexe	COVID-19) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait constituer un risque lors de la prise de l'intervention Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 (prophylaxie ≤ 30 jours, anticorps monoclonaux, plasma, vaccin) Participation à un autre essai clinique dans les 30 derniers jours Voir liste complète dans protocole	COVID-19) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait constituer un risque lors de la prise de l'intervention Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 (prophylaxie ≤ 30 jours, anticorps monoclonaux, plasma, vaccin) Participation à un autre essai clinique dans les 30 derniers jours Voir liste complète dans protocole
Intervention	Bamlanivimab 700 mg, 2 800 mg ou 7 000 mg en une injection IV sur 1 heure environ	Bamlanivimab 700 mg, 2 800 mg ou 7 000 mg en une injection IV sur 1 heure environ Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg en une injection IV sur 1 heure environ	Bamlanivimab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg Une perfusion IV sur 1 heure environ dans une solution de 200 ml de 0.9 % NaCl	Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1 400 mg Une perfusion IV sur 1 heure environ dans une solution de 0.9 % NaCl
Comparateur	Placébo Une injection IV sur 1 heure environ	Placébo Une injection IV sur 1 heure environ	Placébo Une perfusion IV sur 1 heure environ d'une solution de 200 ml de 0.9 % NaCl	Placébo Une perfusion IV sur 1 heure environ d'une solution de 0.9 % NaCl
Paramètres d'intérêts	Évolution de la charge virale au jour 11 ±4 jours (paramètre primaire) Fardeau des symptômes Évolution clinique (hospitalisation, visites aux urgences ou décès) Effets indésirables	Évolution de la charge virale au jour 11 ±4 jours (paramètre primaire) Fardeau des symptômes Évolution clinique (hospitalisation, visites aux urgences ou décès) Effets indésirables	Hospitalisation ou prise en charge de 24 heures ou plus due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 (Paramètre principal) Évolution de la charge virale au jour 7 ±2 jours Durée avant la résolution des symptômes	Hospitalisation ou prise en charge de 24 heures ou plus due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 (Paramètre principal) Évolution de la charge virale au jour 7 ±2 jours Durée avant la résolution des symptômes

Traitement – Bamlanivimab ± Etesevimab				
Auteurs, année, référence	Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Gottlieb et coll. Janvier 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	Dougan et coll. Juillet 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021b]	Dougan et coll. Octobre 2021 [Dougan <i>et al.</i> , 2021a]
			Consultation aux urgences, hospitalisation ou décès au jour 29 Effets indésirables	Consultation aux urgences, hospitalisation ou décès au jour 29 Effets indésirables
Limites et biais	Le placebo ne contient pas d'immunoglobuline, uniquement de la saline Analyse intermédiaire d'un essai clinique de phase II Déséquilibres entre les groupes (âge ; comorbidités chez les sujets à haut risque d'évolution défavorable) Plusieurs analyses statistiques effectuées n'étaient pas initialement prévues dans le plan statistique et absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses Paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique	Le placebo ne contient pas d'immunoglobuline, uniquement de la saline Déséquilibres entre les groupes (âge ; comorbidités et facteurs de risque d'évolution défavorable ; charge virale) Paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique Absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses dans une étude qui a utilisé de multiples paramètres, temps de mesures et sous-groupes dans les analyses Faible généralisabilité du fait que les critères d'hospitalisation des États-Unis ne soient pas nécessairement les mêmes qu'au Canada Absence d'information sur les raisons de visites aux urgences, sur la proportion de visites aux urgences qui se sont soldées par une hospitalisation, sur les raisons et durées des hospitalisations Très petit nombre d'événements d'hospitalisations ou visites aux urgences sur un échantillon de sujets de taille modeste Plus de sujets à haut risque (≥ 65 ans ou BMI ≥ 35) dans le groupe placebo, comparativement aux 4 groupes traités comparateurs	Étude réalisée avant l'apparition des principaux variants Étude réalisée sur des participants non vaccinés Faible généralisabilité du fait que les critères d'hospitalisation des États-Unis ne soient pas nécessairement les mêmes qu'au Canada Manque d'information sur les raisons d'hospitalisation	Étude réalisée avant l'apparition des principaux variants Étude réalisée sur des participants non vaccinés Faible généralisabilité du fait que les critères d'hospitalisation des États-Unis ne soient pas nécessairement les mêmes qu'au Canada Manque d'information sur les raisons d'hospitalisation Données brutes de plusieurs paramètres non renseignés

Bamlanivimab chez des patients hospitalisés

Traitement – Bamlanivimab			
Auteurs, année, référence		ACTIV-3/TICO LY-CoV555 study group Décembre 2020 [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group et al., 2020]	Lundgren et coll. Juillet 2021 [Lundgren et Group, 2021]
Journal, plateforme		New England Journal of Medicine	MedRxiv
Pays		3 pays (États-Unis, Danemark et Singapour)	3 pays (États-Unis, Danemark et Singapour)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		5 août au 13 octobre 2020	5 août au 13 octobre 2020
Devis, design et NCT□		Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu (31 sites) NCT04501978	Analyse finale d'un ECRA multicentrique à double insu (31 sites) NCT04501978
N	Total	314	314
	Groupe intervention	Bamlanivimab 7 000 mg 163	Bamlanivimab 7 000 mg 163
	Groupe comparateur	Placébo 151	Placébo 151
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes dont l'état de santé requiert une hospitalisation Infection au SRAS-CoV-2, documentée par PCR ou autre test d'acide nucléique (TAN) dans les 3 jours précédant la randomisation OU documentée par NAT plus de 3 jours avant la randomisation, mais progression de la maladie évocatrice d'une infection au SRAS-CoV-2 en cours selon le clinicien responsable Durée des symptômes attribuables au COVID-19 ≤ 12 jours selon le clinicien responsable	Adultes dont l'état de santé requiert une hospitalisation Infection au SRAS-CoV-2, documentée par PCR ou autre test d'acide nucléique (TAN) dans les 3 jours précédant la randomisation OU documentée par NAT plus de 3 jours avant la randomisation, mais progression de la maladie évocatrice d'une infection au SRAS-CoV-2 en cours selon le clinicien responsable Durée des symptômes attribuables au COVID-19 ≤ 12 jours selon le clinicien responsable
	Âge	Médiane (EIQ) Bamlanivimab 7 000 mg 63 ans (50-72) Placébo 59 ans (48-71) Total 61 ans (49-71)	Médiane (EIQ) Bamlanivimab 7 000 mg 63 ans (50-72) Placébo 59 ans (48-71) Total 61 ans (49-71)
	Homme %	Bamlanivimab 7 000 mg 60 % Placébo 53 %	Bamlanivimab 7 000 mg 60 % Placébo 53 %

Traitement – Bamlanivimab			
Auteurs, année, référence		ACTIV-3/TICO LY-CoV555 study group Décembre 2020 [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group et al., 2020]	Lundgren et coll. Juillet 2021 [Lundgren et Group, 2021]
		Total 56 %	Total 56 %
	Comorbidités	Plus de diabète et d'insuffisance rénale dans le groupe bamlanivimab.	Plus de diabète et d'insuffisance rénale dans le groupe bamlanivimab.
Critères d'exclusion de l'essai		Traitement antérieur avec immunoglobulines ou plasma d'une personne guérie de la COVID-19 ou avec un anticorps monoclonal neutralisant le SRAS-CoV-2 avant l'hospitalisation Participation à un autre essai clinique dans les 5 premiers jours après la randomisation Absence de pertinence clinique selon le jugement du clinicien Femme enceinte ou qui allaite Homme ou femme sans contraception appropriée jusqu'au jour 90 de l'étude <u>Uniquement pour le stage 1 de l'étude</u> Présence à l'enrôlement d'une des conditions suivantes : AVC, méningite, encéphalite, myélite, infarctus du myocarde, myocardite, péricardite, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, thrombose veineuse profonde ou artérielle, embolie pulmonaire Besoin actuel ou imminent d'un des supports suivants : ventilation mécanique invasive, ECMO, support circulatoire mécanique, vasopresseur, début de thérapie de remplacement rénal à l'admission (excluant les patients chez qui ce besoin est chronique)	Traitement antérieur avec immunoglobulines ou plasma d'une personne guérie de la COVID-19 ou avec un anticorps monoclonal neutralisant le SRAS-CoV-2 avant l'hospitalisation Participation à un autre essai clinique dans les 5 premiers jours après la randomisation Absence de pertinence clinique selon le jugement du clinicien Femme enceinte ou qui allaite Homme ou femme sans contraception appropriée jusqu'au jour 90 de l'étude <u>Uniquement pour le stage 1 de l'étude</u> Présence à l'enrôlement d'une des conditions suivantes : AVC, méningite, encéphalite, myélite, infarctus du myocarde, myocardite, péricardite, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, thrombose veineuse profonde ou artérielle, embolie pulmonaire Besoin actuel ou imminent d'un des supports suivants : ventilation mécanique invasive, ECMO, support circulatoire mécanique, vasopresseur, début de thérapie de remplacement rénal à l'admission (excluant les patients chez qui ce besoin est chronique)
Intervention		Bamlanivimab 7 000 mg en une injection IV sur 1 heure environ	Bamlanivimab 7 000 mg en une injection IV sur 1 heure environ
Comparateur		Placébo Une injection IV sur 1 heure environ	Placébo Une injection IV sur 1 heure environ
Paramètres d'intérêts		Durée avant guérison prolongée ou guérison prolongée signifie sortie d'hôpital et en vie pendant 14 jours avant le jour 90 (Paramètre primaire) Mortalité toute cause	Durée avant guérison prolongée ou guérison prolongée signifie sortie d'hôpital et en vie pendant 14 jours avant le jour 90 (Paramètre primaire) Mortalité toute cause

Traitement – Bamlanivimab		
Auteurs, année, référence	ACTIV-3/TICO LY-CoV555 study group Décembre 2020 [Activ-Tico Ly- CoV555 Study Group et al., 2020]	Lundgren et coll. Juillet 2021 [Lundgren et Group, 2021]
	Paramètres ordinaux au jour 5 pour l'évaluation d'éventuelle futilité : - échelle en 7 catégories essentiellement basée sur les besoins en oxygène - même échelle avec capture supplémentaire de l'étendue des dysfonctions des organes vitaux Effets indésirables	Effets indésirables
Limites et biais	Analyse intermédiaire Étude arrêtée prématurément pour futilité Suivi court	Faible nombre de participants en raison de l'arrêt prématurée de l'étude pour futilité Étude réalisée avant l'apparition des principaux variants contre lesquels le bamlanivimab a une capacité de neutralisation significativement réduite

Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV) en prophylaxie

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence		O'Brien et coll. Août 2021 [O'Brien <i>et al.</i> , 2021a]	Isa et coll. Novembre 2021 [Isa <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	MedRxiv
Pays		États-Unis, Roumanie et Moldavie	États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		13 juillet 2020 au 28 janvier 2021	Juillet 2020 à Octobre 2021
Devis, design et NCT#		Partie A d'un ECRA multicentrique de phase III à double insu 112 établissements NCT04452318	ECRA multicentrique de phase I à double insu 7 établissements NCT04519437
N	Total	1 505	969
	Groupe intervention	REGEN-COV – 1 200 mg SC: 753	REGEN-COV – 1 200 mg SC: 729
	Groupe comparateur	Placébo : 752	Placébo : 240
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Personne de 12 ans et plus, séronégative et asymptomatique, vivant avec une personne diagnostiquée positive au SRAS-CoV-2 dans les 96 dernières heures Les participants devaient vivre à la même adresse que la personne infectée par le SRAS-CoV-2 pendant au moins 28 jours	Personnes âgées de 18 à 90 ans en bonne santé ou avec une condition médicale stable (depuis 6 mois ou plus) et bien contrôlée qui ne devrait pas nécessiter d'intervention médicale jusqu'à la fin de l'essai clinique, selon le clinicien. Aucun signe ou symptôme de la COVID-19 et RT-PCR négative au SRAS-CoV-2 dans les 72 heures précédant la randomisation. Arrêt de l'étude et transfert dans la période de suivi pour les personnes qui en cours d'étude rapportent : test positif pour le SRAS-CoV-2, COVID-19 symptomatique, effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement, vaccination contre la COVID-19, perte de l'insu pour recevoir un vaccin contre la COVID-19 lorsque les personnes étaient éligibles à recevoir les vaccins nouvellement approuvés.
	Âge	Moyenne (étendue) REGEN-COV – 1 200 mg SC: 43,2 ans (12 à 87 ans) Placébo : 42,7 ans (12 à 92 ans)	Médiane (Q1-Q3) REGEN-COV – 1 200 mg SC: 48 ans (36-58) Placébo : 48 ans (36-59)
	Homme %	REGEN-COV – 1 200 mg SC: 44,2 %	REGEN-COV – 1 200 mg SC: 55,1 %

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence		O'Brien et coll. Août 2021 [O'Brien et al., 2021a]	Isa et coll. Novembre 2021 [Isa et al., 2021]
		Placébo : 47,6 %	Placébo : 55,0 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Infection passée au SRAS-CoV-2 Personne vivant ou ayant vécu avec une personne infectée par le SRAS-CoV-2, il y a plus de 96 heures Présence de symptôme lié à la COVID-19 Personne vaccinée contre la COVID-19 Usage passée d'anticorps en prophylaxie contre la COVID-19 (plasma ou sérum convalescent, anticorps monoclonaux, immunoglobulines) Voir liste complète en annexe.	Infection passée au SRAS-CoV-2 Présence de symptôme lié à la COVID-19 Personne vaccinée contre la COVID-19 Maladie aigue médicalement assistée, usage systémique d'antibiotique ou hospitalisation de plus de 24 heures dans les 30 derniers jours Usage d'un autre traitement contre la COVID-19 dans les 30 derniers jours ou les 5 demi-vies du médicament Voir liste complète en annexe.
Intervention		REGEN-COV 1 200 mg en 4 injections SC au niveau de l'abdomen (ou des cuisses, au besoin) Chaque injection contient 300 mg de la combinaison REGEN-COV; soit 120 mg/mL dans un volume final de 2,5 mL	REGEN-COV Une administration toutes les quatre semaines, avec un maximum de 6 administrations Pour chaque administration : 1 200 mg en 4 injections SC au niveau de l'abdomen (ou de la cuisse, au besoin)
Comparateur		Placébo Selon le même mode opératoire que la combinaison REGEN-COV	Placébo
Paramètres d'intérêt		Proportion de personnes symptomatiques avec infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au jour 28 (Paramètre principal) Proportion de participants avec une charge virale supérieure à 10⁴ copies/mL Proportion de participants avec une infection confirmée par RT-PCR (symptomatique ou asymptomatique) Durée d'infection symptomatique Durée d'infection confirmée par RT-PCR	Innocuité (Paramètre principal) Incidence d'infection et sévérité de la COVID-19 (Paramètre exploratoire)

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)		
Auteurs, année, référence	O'Brien et coll. Août 2021 [O'Brien et al., 2021a]	Isa et coll. Novembre 2021 [Isa et al., 2021]
	Innocuité	
Limites et biais	La durée entre chaque injection SC n'est pas renseignée Population très largement vaccinée aujourd'hui alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées Étude réalisée avant l'apparition des principaux variants d'intérêts	Étude de phase I dont les paramètres d'efficacité sont exploratoires Arrêt de l'étude en cours pour les patients éligibles aux vaccins (36,5 %) Étude réalisée avant l'apparition des principaux variants d'intérêt Absence de justification concernant le nombre d'injection pour administrer une seule dose

Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV) chez des patients non hospitalisés

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)				
Auteurs, année, référence		Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich et al., 2020]	Weinreich et coll. Septembre 2021 [Weinreich et al., 2021]	O'Brien et coll. Juin 2021 [O'Brien et al., 2021b]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	The New England Journal of Medicine	MedRxiv
Pays		États-Unis	États-Unis	États-Unis, Roumanie et Moldavie
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		16 juin au 31 août 2020	24 septembre 2020 au 17 janvier 2021	13 juillet 2020 au 28 janvier 2021
Devis, design et NCT		Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase I-II NCT04425629	Analyse primaire de la phase III d'un ECRA multicentrique à double insu NCT04425629	Partie B d'un ECRA multicentrique à double insu 112 établissements NCT04452318
N	Total	275	4 180	207
	Groupe intervention	REGEN-COV – 2,4 g (faible dose): 92 REGEN-COV – 8,0 g (haute dose): 90	REGEN-COV – 2,4 g 1 355 REGEN-COV – 1,2 g 736	REGEN-COV – 1 200 mg SC 101
	Groupe comparateur	Placébo : 93	Placébo – 2,4 g : 1 341 Placébo – 1,2 g : 748	Placébo : 106

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)				
Auteurs, année, référence		Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich et al., 2020]	Weinreich et coll. Septembre 2021 [Weinreich et al., 2021]	O'Brien et coll. Juin 2021 [O'Brien et al., 2021b]
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec une première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - <u>Cohorte symptomatique</u> : Avoir des symptômes de la COVID-19 ≤ 7 jours avant la répartition aléatoire OU - <u>Cohorte asymptomatique</u> : Pas de symptômes de la COVID-19 dans les 2 mois avant la répartition aléatoire Pas de résultats positifs d'infection au SRAS-CoV-2 d'un échantillon prélevé > 7 jours avant la répartition aléatoire Pas de contact avec une personne COVID-19 confirmée ou avec un résultat positif au test > 14 jours avant la répartition aléatoire - Saturation en O ₂ ≥ 93 %	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'évolution vers une COVID-19 sévère ⁷⁵ - Confirmation de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - Apparition d'un symptôme ≤ 7 jours avant la répartition aléatoire	Personne de 12 ans et plus avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR, mais séronégative et asymptomatique. Doit vivre avec une autre personne diagnostiquée positive au SRAS-CoV-2 dans les 96 dernières heures Les participants devaient vivre à la même adresse que la personne contact infectée par le SRAS-CoV-2 pendant au moins 28 jours
	Âge	Médiane (EIQ) REGEN-COV : 2,4 g = 43,0 ans (33,5; 51,0) 8,0 g = 44,0 ans (36,0; 53,0) Placébo : 45,0 ans (34,0; 54,0)	Médiane (EIQ) REGEN-COV : 2,4 g = 50,0 ans (39,0; 60,0) 1,2 g = 48,5 ans (37,0; 57,5) Placébo : 2,4 g = 50,0 ans (37,0; 58,0) 1,2 g = 48,0 ans (35,0; 57,0)	Moyenne (ET) REGEN-COV – 1 200 mg SC 39,2 ans (17,7) Placébo : 42,5 ans (18,3)
	Homme %	REGEN-COV : 46 % Placébo : 54 %	REGEN-COV : 2,4 g = 48,4 % 1,2 g = 49,5 % Placébo : 2,4 g = 47,2 % 1,2 g = 47,1 %	REGEN-COV – 1 200 mg SC 50,5 % Placébo : 40,6 %

⁷⁵ Âge supérieur à 50 ans, obésité, maladie cardiovasculaire dont l'hypertension, maladie pulmonaire chronique dont l'asthme, diabète de type 1 ou 2, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, personne immunodéprimée.

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)				
Auteurs, année, référence		Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich et al., 2020]	Weinreich et coll. Septembre 2021 [Weinreich et al., 2021]	O'Brien et coll. Juin 2021 [O'Brien et al., 2021b]
	Comorbidités	Seuls BMI et Obésité sont renseignés. Semble relativement similaire entre les groupes REGN et placebo Autres facteurs de risques non détaillés	Pas de différence significative entre les groupes	Plus de participants atteints de diabète ou âgés de 65 ans et plus dans le groupe placebo Plus de participants avec un IMC de 35 ou plus dans le groupe REGEN-COV
Critères d'exclusion de l'essai		Admission passée ou présente à l'hôpital liée à la COVID-19 Participation passée ou présente à un essai clinique sur du plasma convalescent, un anticorps monoclonal contre le SRAS-CoV-2, ou des immunoglobulines en IV ces 3 derniers mois ou moins de 5 demi-vies du médicament Usage passé, présent ou prévu de plasma convalescent, anticorps monoclonal contre le SRAS-CoV-2, immunoglobulines en IV, corticostéroïde systémique, ou traitement bénéficiant d'une autorisation d'usage d'urgence contre la COVID-19 Usage passé = les 30 derniers jours ou moins de 5 demi-vies du médicament Femme enceinte ou qui allaite (voir liste complète dans annexe)	Admission passée à l'hôpital liée à la COVID-19 Patients hospitalisés quel qu'en soit la raison Participation passée ou présente à un essai clinique sur du plasma convalescent, un anticorps monoclonal contre le SRAS-CoV-2, ou des immunoglobulines en IV ces 3 derniers mois ou moins de 5 demi-vies du médicament Usage passé, présent ou prévu d'un traitement bénéficiant d'une autorisation d'usage d'urgence contre la COVID-19 Voir liste complète dans le protocole	Infection passée au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou sérologie Personne vivant ou ayant vécu avec une autre personne infectée par le SRAS-CoV-2 (excluant la personne contact) Présence de symptôme lié à la COVID-19 Personne hospitalisée plus de 24 heures dans les 30 derniers jours Personne vaccinée contre la COVID-19 Usage passée d'anticorps en prophylaxie contre la COVID-19 (plasma ou sérum convalescent, anticorps monoclonaux, immunoglobulines) Voir liste complète en annexe.
Intervention		REGEN-COV : 2,4 g ou 8,0 g en une injection IV sur 1 heure environ dans une solution saline de 250 ml	REGEN-COV : 2,4 g ou 1,2 g en une injection IV sur 1 heure environ dans une solution saline de 250 ml	REGEN-COV Dose unique de 1 200 mg SC
Comparateur		Placebo Une injection IV sur 1 heure environ d'une solution saline de 250 ml	Placebo Une injection IV sur 1 heure environ d'une solution saline de 250 ml	Placebo Selon le même mode opératoire que la combinaison REGEN-COV
Paramètres d'intérêts		Variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7 (paramètre primaire) Une visite médicale ou plus liée à la COVID-19 à l'intérieur des 29 de suivi (comprend la téléconsultation, une consultation physique,	Hospitalisation due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 (Paramètre principal) Hospitalisation due à la COVID-19 ou mortalité toute cause du jour 4 au jour 29	Proportion de participants qui ont développé des symptômes de la COVID-19 dans les 14 jours suivant un test RT-PCR positif (Paramètre principal) Durée d'infection symptomatique

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence	Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich et al., 2020]	Weinreich et coll. Septembre 2021 [Weinreich et al., 2021]	O'Brien et coll. Juin 2021 [O'Brien et al., 2021b]
	une visite aux urgences ou une hospitalisation) Effets indésirables	Durée avant la résolution des symptômes Effets indésirables	Durée avec une charge virale supérieure à 10 ⁴ copies/mL Hospitalisation ou visite aux urgences Innocuité
Limites et biais	Le placebo ne contient pas d'immunoglobuline, uniquement de la saline Analyse intermédiaire des phases 1-2 d'un essai clinique en cours de phase 1-3 Multiples paramètres principaux, car pas d'hypothèse prédéfinie pour la définition d'un paramètre d'intérêt principal et analyse combinant plusieurs phases de l'essai clinique Multiples amendements au protocole (liste en annexe) Paramètre d'intérêt principal de la phase 2 peu pertinent d'un point de vue clinique Seulement 83 % des participants ont pu être inclus dans l'analyse sur le paramètre principal du fait de l'absence de résultats PCR au départ de l'étude pour les 17 % restants Manque d'information sur les facteurs de risques des participants Absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les intervalles de confiance Puissance statistique inconnue Paramètre secondaire sur les visites médicales liée à la COVID-19 au jour 29 très vaste. Manque de détails sur les raisons des consultations et la proportion qui se sont soldés par une hospitalisation	Risque de base du paramètre principal surestimé Manque de détails sur ce qui est considéré comme une hospitalisation (durée de séjour, sur les étages ou à l'urgence...)	Population très largement vaccinée aujourd'hui alors qu'aucune donnée n'est disponible sur l'usage d'une telle thérapie chez des personnes vaccinées Légers déséquilibres entre les groupes (âge, comorbidités) Paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique Pas de détails sur les raisons des consultations aux urgences

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence	Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich et al., 2020]	Weinreich et coll. Septembre 2021 [Weinreich et al., 2021]	O'Brien et coll. Juin 2021 [O'Brien et al., 2021b]
	Déséquilibre entre les groupes au début de l'étude (charge virale)		

Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV) chez des patients hospitalisés

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence		Horby et coll. Juin 2021 [Horby et al., 2021]	Somersan-Karakaya et coll. Novembre 2021 [Somersan-Karakaya et al., 2021]
Journal, plateforme		MedRxiv	Medrxiv
Pays		Royaume-Uni	International (États-Unis, Brésil, Chili, Mexique, Moldavie et Roumanie)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		18 septembre 2020 au 22 mai 2021	Juin 2020 à Avril 2021
Devis, design et NCT#		Analyse intermédiaire d'un ECRA ouvert multicentrique 127 établissements NCT04381936	ECRA multicentrique de phase I/II/III à double insu 103 établissements NCT04426695
N	Total	9 785 Séronégatifs = 3 153	1 197
	Groupe intervention	4 839 Séronégatifs = 1 633	REGEN-COV 2,4 g : 406 REGEN-COV 8 g : 398
	Groupe comparateur	4 946 Séronégatifs = 1 520	Placébo : 393
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Personnes de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée ou cliniquement suspectée Les femmes enceintes ou qui allaitaient étaient éligibles.	Patients adultes hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dans les 72 heures avant la randomisation Symptômes depuis 10 jours ou moins Hospitalisés depuis 72 heures ou moins sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)			
Auteurs, année, référence		Horby et coll. Juin 2021 [Horby et al., 2021]	Somersan-Karakaya et coll. Novembre 2021 [Somersan-Karakaya et al., 2021]
	Âge	Moyenne (ET) REGEN-COV : 61,9 ans (14,6) Standards de soins : 61,9 ans (14,4)	Médiane (étendue) REGEN-COV 2,4 g : 60 ans (20-97) REGEN-COV 8 g : 62 ans (20-98) Placébo : 64 ans (20-97)
	Homme %	REGEN-COV : 63 % Standards de soins : 63 %	REGEN-COV 2,4 g : 54,4 % REGEN-COV 8 g : 54,3 % Placébo : 53,4 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Traitement avec des immunoglobulines par IV durant l'admission à l'hôpital Enfants de moins de 12 ans ou moins de 40 kg.	Décès probable dans les 48 heures suivant la visite d'éligibilité Besoin d'oxygénation à haut débit, de ventilation non invasive ou invasive, d'ECMO ou de vasopresseur lié à un choc circulatoire à l'amorce du traitement AVC ou trouble épileptique durant l'hospitalisation Thérapie de remplacement rénale initiée en raison de la COVID-19 Usage de plasma convalescent, immunoglobuline IV ou autre anticorps monoclonal dirigé contre le SRAS-CoV-2 dans les cinq mois précédant la randomisation, ou usage prévu durant la période d'étude pour n'importe quelle autre indication Participation à un autre essai clinique à double insu dans les 30 derniers jours ou il y a moins que cinq demi-vies du médicament étudié Femme enceinte, qui allaite ou en âge de procréer sans utiliser un moyen de contraception
Intervention		REGEN-COV: 8g (casirivimab 4g + imdevimab 4g) Une injection IV sur 1 heure (± 15 minutes) dans une solution saline de 250 ml	REGEN-COV: 2,4 g (casirivimab 1,2 g + imdevimab 1,2 g) Une injection IV 8 g

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGEN-COV)		
Auteurs, année, référence	Horby et coll. Juin 2021 [Horby et al., 2021]	Somersan-Karakaya et coll. Novembre 2021 [Somersan-Karakaya et al., 2021]
		(casirivimab 4 g + imdevimab 4 g) Une perfusion IV
Comparateur	Standards de soins	Placébo Une perfusion IV
Paramètres d'intérêts	Mortalité au jour 28 (Paramètre principal) Durée d'hospitalisation Sortie d'hôpital Ventilation mécanique invasive ou décès Innocuité	Besoin de ventilation mécanique ou décès (Paramètre principal) Mortalité toute cause Durée entre la sortie et une réadmission éventuelle à l'hôpital Innocuité
Limites et biais	Devis ouvert Modification du protocole en cours d'étude Possible inclusion des participants dans un autre bras (autre intervention) de l'essai clinique Absence de justification de la dose d'anticorps utilisée	Modifications au protocole en cours d'étude Absence de justification de la dose d'anticorps utilisée pour le groupe ayant reçu 8,0 g

Regdanvimab (CT-P59) chez des patients non hospitalisés

Traitement –Regdanvimab		
Auteurs, année, référence		Joong et coll. Mars 2021
Journal, plateforme		Research Square
Pays		International (États-Unis, Corée du sud, Espagne et Roumanie)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		07 octobre 2020 au 18 décembre 2020
Devis, design et NCT#		ECRA multicentrique à double insu 23 établissements (NCT04602000)
N	Total	327
	Groupe intervention	CT-P59 40 mg/kg : N = 105 CT-P59 80 mg/kg : N = 111
	Groupe comparateur	Placébo N = 111
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygénothérapie - Apparition des symptômes suivants depuis 7 jours ou moins avant l'amorce du traitement : fièvre, toux, essoufflement, maux de gorge, douleur musculaire, maux de tête, frissons, congestion nasale, perte d'odorat ou de goût, diarrhée. Voir liste complète en annexe.
	Âge	Médiane (EIQ) CT-P59 40 mg/kg : 51,0 ans (42-60) CT-P59 80 mg/kg : 51,0 ans (40-60) Placébo : 52,0 ans (41-61)
	Homme %	CT-P59 40 mg/kg : 56,2 % CT-P59 80 mg/kg : 53,2 %

Traitement –Regdanvimab		
Auteurs, année, référence		Joong et coll. Mars 2021
		Placébo : 43,2 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		État de santé nécessitant une hospitalisation (incluant hospitalisation due à la COVID-19) Prise actuelle ou planifiée d'un autre traitement potentiel contre la COVID-19 Allergie ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux Infection sévère (active ou dans les 30 jours précédents la randomisation) nécessitant un traitement systémique Voir liste complète en annexe
Intervention		CT-P59 40 mg/kg ou 80 mg/kg IV + standards de soins pouvant inclure des solutions de réhydratation, antipyrétiques ou antitussifs
Comparateur		Placébo IV + standards de soins pouvant inclure des solutions de réhydratation, antipyrétiques ou antitussifs
Paramètres d'intérêts		Durée avant négativation de la RT-PCR (paramètre principal) Durée avant rétablissement jusqu'au jour 14 (paramètre principal) Hospitalisation Besoin d'oxygénothérapie Mortalité Innocuité
Limites et biais		Étude non révisée par les pairs Paramètre d'intérêt principal sur la charge virale est peu pertinent d'un point de vue clinique Paramètre principal sur le rétablissement basé sur la réponse des participants à un questionnaire (rétablissement) Pas d'ajustement pour la multiplicité des analyses

Sotrovimab chez des patients non hospitalisés

Traitement –Sotrovimab			
Auteurs, année, référence		Gupta et coll. Octobre 2021 [Gupta A. <i>et al.</i> , 2021]	Gupta et coll. Novembre 2021 [Gupta Anil <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	MedRxiv
Pays		International (États-Unis, Canada, Brésil, Espagne)	International (États-Unis, Canada, Brésil, Espagne, Pérou)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		27 août 2020 au 19 janvier 2021	Août 2020 à Mars 2021
Devis, design et NCT#		Analyse intermédiaire préspecifiée d'un ECRA multicentrique à double insu – phase III 37 établissements (NCT04545060)	ECRA multicentrique à double insu – phase III 57 établissements (NCT04545060)
N	Total	583	1 057
	Groupe intervention	Sotrovimab 500 mg N = 291	Sotrovimab 500 mg N = 528
	Groupe comparateur	Placébo N = 292	Placébo N = 529
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par un test diagnostique validé - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygénothérapie - Apparition des symptômes suivants depuis 5 jours ou moins avant l'amorce du traitement. - Haut risque de développer des complications de la COVID-19 (diabète, obésité, ClCr<60ml/min, insuffisance cardiaque, MPOC, asthme modéré à sévère) ou âge ≥55ans Voir liste complète dans le protocole.	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par un test diagnostique validé - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygénothérapie - Apparition des symptômes suivants depuis 5 jours ou moins avant l'amorce du traitement. - Haut risque de développer des complications de la COVID-19 (diabète avec médication, obésité avec IMC > 30, maladie rénale chronique avec ClCr<60ml/min, insuffisance cardiaque, MPOC, asthme modéré à sévère) ou âge ≥55ans Voir liste complète dans le protocole
	Âge	Médiane (étendue) Sotrovimab : 53,0 ans (18-96) Placébo : 52,5 ans (18-88)	Médiane (étendue) Sotrovimab : 53 ans (18-96) Placébo : 53 ans (17-88)
	Homme %	Sotrovimab 46 %	Sotrovimab 43 %

Traitement –Sotrovimab			
Auteurs, année, référence		Gupta et coll. Octobre 2021 [Gupta A. et al., 2021]	Gupta et coll. Novembre 2021 [Gupta Anil et al., 2021]
		Placébo : 45 %	Placébo : 48 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		État de santé nécessitant une hospitalisation ou susceptible de requérir une hospitalisation dans les 24 heures Symptômes évoquant une forme sévère de la COVID-19 (par ex. besoin d'oxygénothérapie) Décès probable dans les 7 prochains jours selon le clinicien Immunodéficience sévère Enrôlement dans une étude sur un vaccin dans les 180 derniers jours ou un autre médicament dans les 30 derniers jours Voir liste complète dans le protocole	État de santé nécessitant une hospitalisation ou susceptible de requérir une hospitalisation dans les 24 heures Symptômes évoquant une forme sévère de la COVID-19 (par ex. besoin d'oxygénothérapie) Décès probable dans les 7 prochains jours selon le clinicien Immunodéficience sévère Enrôlement dans une étude sur un vaccin dans les 180 derniers jours ou un autre médicament dans les 30 derniers jours Voir liste complète dans le protocole
Intervention		Sotrovimab + standards de soins selon protocoles locaux Perfusion unique de 500 mg IV sur 1 heure	Sotrovimab + standards de soins selon protocoles locaux Perfusion unique de 500 mg IV sur 1 heure Suivi post-perfusion d'environ 2 heures
Comparateur		Placébo + standards de soins selon protocoles locaux Saline en IV sur 1 heure	Placébo + standards de soins selon protocoles locaux Saline en IV sur 1 heure Suivi post-perfusion d'environ 2 heures
Paramètres d'intérêts		Hospitalisation de plus de 24h ou décès toute cause au jour 29 (Paramètre principal) Visites à l'urgence, hospitalisations >24h ou décès Besoin d'oxygénothérapie Mortalité Innocuité	Hospitalisation de plus de 24h ou décès toute cause au jour 29 (Paramètre principal) Visites à l'urgence, hospitalisations toute durée ou décès Besoin d'oxygénothérapie Mortalité Innocuité

Traitement –Sotrovimab		
Auteurs, année, référence	Gupta et coll. Octobre 2021 [Gupta A. <i>et al.</i> , 2021]	Gupta et coll. Novembre 2021 [Gupta Anil <i>et al.</i> , 2021]
Limites et biais	Étude réalisée chez des personnes non vaccinées et avant l'apparition des principaux variants d'intérêts	Étude réalisée chez des personnes non vaccinées Pas d'information sur la proportion de participants infectés avec un des principaux variants d'intérêt

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 participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (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 ↑ ↓)	
Casirivimab/Imdevimab en prophylaxie													
Isa 2021 États- unis	ECRA multice ntrique de phase I à double insu	Juillet 2020 à octobre 2021	969	Personnes âgées de 18 à 90 ans en bonne santé ou avec une condition médicale stable (depuis 6 mois ou plus) et bien contrôlée qui ne devrait pas nécessiter d'interventi on médicale	REGEN- COV 729	Placébo 240	Incidence de COVID-19 pendant la période de traitement (24 semaines) – n/tot (%)	3/729 (0.4)	13/240 (5.4)	<0.001	RC : 0.07 (0.01; 0.27)	↑ (en faveur)	Repeated monthly administration of 1200 mg SC REGEN-COV was well- tolerated with low immunogenicity, and showed a substantial risk reduction in COVID-19 occurrence

				jusqu'à la fin de l'essai clinique, selon le clinicien. Aucun signe ou symptôme de la COVID-19 et RT-PCR négative au SRAS-CoV-2 dans les 72 heures précédant la randomisation. Arrêt de l'étude et transfert dans la période de suivi pour les personnes qui en cours d'étude rapportent : test positif pour le SRAS-CoV-2, COVID-19 symptomatique, effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement, vaccination contre la COVID-19, perte de l'insu pour																															
				<table><tr><td>Incidence de COVID-19 pendant la période de suivi complète (28 semaines) – n/tot (%)</td><td>3/729 (0.4)</td><td>14/240 (5.8)</td><td><0.001</td><td>RC : 0.07 (0.01; 0.24)</td><td>↑ (en faveur)</td></tr><tr><td>Effets indésirables – n/tot (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>- EI graves</td><td>5/729 (0.7)</td><td>2/240 (0.8)</td><td>n.d</td><td>n.d</td><td>Φ</td></tr><tr><td>- Réactions au site d'injection</td><td>266/729 (36.5)</td><td>40/240 (16.7)</td><td>n.d</td><td>n.d</td><td>↓ (en défaveur)</td></tr><tr><td>- EI post vaccination</td><td>39/256 (15.2)</td><td>18/98 (18.4)</td><td>n.d</td><td>n.d</td><td>Φ</td></tr></table>	Incidence de COVID-19 pendant la période de suivi complète (28 semaines) – n/tot (%)	3/729 (0.4)	14/240 (5.8)	<0.001	RC : 0.07 (0.01; 0.24)	↑ (en faveur)	Effets indésirables – n/tot (%)						- EI graves	5/729 (0.7)	2/240 (0.8)	n.d	n.d	Φ	- Réactions au site d'injection	266/729 (36.5)	40/240 (16.7)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)	- EI post vaccination	39/256 (15.2)	18/98 (18.4)	n.d	n.d	Φ	
Incidence de COVID-19 pendant la période de suivi complète (28 semaines) – n/tot (%)	3/729 (0.4)	14/240 (5.8)	<0.001	RC : 0.07 (0.01; 0.24)	↑ (en faveur)																														
Effets indésirables – n/tot (%)																																			
- EI graves	5/729 (0.7)	2/240 (0.8)	n.d	n.d	Φ																														
- Réactions au site d'injection	266/729 (36.5)	40/240 (16.7)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)																														
- EI post vaccination	39/256 (15.2)	18/98 (18.4)	n.d	n.d	Φ																														

				recevoir un vaccin contre la COVID-19 lorsque les personnes étaient éligibles à recevoir les vaccins nouvellement approuvés.									
O'Brien 2021 International	Partie A d'un ECRA multicentrique à double insu	13 juillet 2020 au 28 janvier 2021	1 505	Personne de 12 ans et plus, séronégative et asymptomatique, vivant avec une personne diagnostiquée positive au SRAS-CoV-2 dans les 96 dernières heures Les participants devaient vivre à la même adresse que la personne infectée	REGEN-COV 753	Placébo 752	Proportion de personnes symptomatiques avec infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au jour 28 – n/tot (%)	11/753 (1.5)	59/752 (7.8)	< 0.001	RC : 0.17 (0.09; 0.33)	↑ (en faveur)	Subcutaneous REGEN-COV prevented symptomatic Covid-19 and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in previously uninfected household contacts of infected persons. Among the participants who became infected, REGEN-COV reduced the duration of symptomatic disease and the duration of a high viral load.
							Proportion de participants avec une charge virale supérieure à 10 ⁴ copies/mL – n/tot (%)	12/745 (1.6)	85/749 (11.3)	< 0.001	RC : 0.13 (0.07; 0.24)	↑ (en faveur)	
							Proportion de participants avec une infection confirmée par RT-PCR (symptomatique ou asymptomatique) – n/tot (%)	36/753 (4.8)	107/752 (14.2)	< 0.001	RC : 0.31 (0.21; 0.46)	↑ (en faveur)	
							Durée d'infection symptomatique – nombre de semaines total	12.9	187.7	< 0.001	Réduction : 93.1 %	↑ (en faveur)	
							Durée d'infection confirmée par RT-PCR (symptomatique ou asymptomatique) – nombre de semaines total	41.0	231.0	< 0.001	Réduction : 82.3 %	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables observés chez 2 % ou plus des participants – n/tot (%)						

				par le SRAS-CoV-2 pendant au moins 28 jours			- Céphalées	24 / /1 311 (1.8)	46 / /1 306 (3.5)	n.d	n.d	↑ (en faveur)
							- Réactions au site d'injection	55 / /1 311 (4.2)	19 / /1 306 (1.5)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs		
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)			
Casirivimab/Imdevimab chez patients hospitalisés															
Somers an- Karakay a 2021	ECRA multice ntrique de phase I/II/III à double insu	Juin 2020 à Avril 2021	1 197	Patients adultes hospitalisé s pour une infection au SRAS- CoV-2 confirmée dans les 72 heures avant la randomisa tion Symptôme s depuis 10 jours ou moins Hospitalisé s depuis 72 heures ou moins san s oxygénoth érapie ou sous	REGEN- COV 2,4 g : 406 REGEN- COV 8 g : 398	Placébo 493	Besoin de ventilation mécanique ou décès entre les jours 1 à 29 – n/tot (%) - population globale - séronégatifs Sortie d'hôpital entre les jours 1 à	2,4g 32/406 (7.9) 8,0 g 50/398 (12.6) Combiné 82/804 (10.2)	Placébo 58/393 (14.8) Placébo 31/160 (19.4)	n.d n.d n.d n.d n.d n.d	RR de réduction en % 46.6 (19.6; 64.5) 14.9 (-21.0; 40.1) 30.9 (5.4; 49.5) 58.0 (24.0; 76.8) 36.9 (-3.7; 61.6) 47.0 (17.7; 65.8)	↑ (en faveur) Φ ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) Φ ↑ (en faveur)	In hospitalized patients with Covid-19 on low-flow or no oxygen, REGEN-COV treatment reduced viral load and the risk of death or mechanical ventilation as well as all-cause mortality in the overall population, with the benefit driven by seronegative patients and no harm observed in seropositive patients		

oxygène à faible débit

29 – n/tot (%)					
- population globale	2,4g 366/406 (90.1)	Placébo 330/393 (84.0)	n.d	-7.4 (-13.0; -1.7)	↑ (en faveur)
	8,0 g 348/398 (87.4)		n.d	-4.1 (-10.2; 1.6)	Φ
	Combiné 712/804 (88.8)		n.d	-5.8 (-11.1; -0.6)	↑ (en faveur)
- séronégatifs	2,4g 155/172 (90.1)	Placébo 130/160 (81.2)	n.d	-10.9 (-21.0; -1.4)	↑ (en faveur)
	8,0 g 169/188 (89.9)		n.d	-10.6 (-20.9; -1.3)	↑ (en faveur)
	Combiné 324/360 (90.0)		n.d	-10.8 (-20.2; -2.0)	↑ (en faveur)
Mortalité au jour 28 – n/tot (%)					
- population globale	2,4g 22/406 (5.4)	Placébo 45/393 (11.5)	n.d	52.7 (23.0; 71.0)	↑ (en faveur)
	8,0 g 37/398 (9.3)		n.d	18.8 (-22.6; 46.2)	Φ
	Combiné 59/840 (7.3)		n.d	35.9 (7.3; 55.7)	↑ (en faveur)
- séronégatifs	2,4g 9/172 (5.2)	Placébo 24/160 (15.0)	n.d	65.1 (27.0; 83.3)	↑ (en faveur)
	8,0 g 15/188 (8.0)		n.d	46.8 (2.1; 71.1)	↑ (en faveur)
	Combiné 24/360 (6.7)		n.d	55.6 (24.2; 74.0)	↑ (en faveur)
Effets indésirables dans la population sous oxygène à faible débit à					

							l'amorce – n/tot (%) El graves d'intérêt particulier liés au traitement 2,4g 4/470 (0.9) 8,0 g 6/471 (1.3) Combiné 10/941 (1.1)		Placébo 2/469 (0.4)	n.d n.d n.d	n.d n.d n.d	Φ Φ Φ		
							Effets indésirables dans la population sans oxygénothérapie à l'amorce – n/tot (%) El graves d'intérêt particulier liés au traitement 2,4g 1/202 (0.5) 8,0 g 3/197 (1.5) Combiné 4/399 (1.0)		Placébo 1/198 (0.5)	n.d n.d n.d	n.d n.d n.d	Φ Φ Φ		
Horby 2021 Royaume-Uni	Analyse primaire d'un ECRA ouvert multicentrique	18 septembre 2020 au 22 mai 2021	9 785 Séronégatifs = 3 153	Personnes de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg hospitalisées pour une infection au SRAS-CoV-2 confirmée ou cliniquement suspectée Les femmes enceintes ou qui allaient étaient éligibles.	REGEN-COV 4 839 Séronégatifs = 1 633	Standards de soins 4 946 Séronégatifs = 1 520	Mortalité au jour 28 – n/tot (%) - Séronégatifs - population globale Durée médiane d'hospitalisation – jours (EIQ) - Séronégatifs Sortie d'hôpital au jour 28 – n/tot (%) - Séronégatifs Ventilation mécanique invasive ou décès chez les	396 / 1 633 (24) 944 / 4 839 (20) 13 (7 à > 28) 1 046 / 1 633 (64) 487 / 1 599 (30)	451 / 1 520 (30) 1 026 / 4 946 (21) 17 (7 à > 28) 878 / 1 520 (58) 542 / 1 484 (37)	0.0010 0.17 n.d n.d n.d	RT : 0.80 (0.70; 0.91) RT : 0.94 (0.86; 1.03) n.d RT : 1.19 (1.08; 1.30) RR : 0.83 (0.75; 0.92)	↑ (en faveur) Φ ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	In patients hospitalised with COVID-19, the monoclonal antibody combination of casirivimab and imdevimab (REGEN-COV) reduced 28-day mortality among patients who were seronegative at baseline	

séronégatifs non ventilés à l'amorce du traitement – n/tot (%)					
Ventilation chez les séronégatifs non ventilés à l'amorce du traitement – n/tot (%)					
- ventilation non invasive	341 / 1 267 (27)	360 / 1 143 (31)	n.d	RR : 0.85 (0.75; 0.97)	↑ (en faveur de la ventilation non invasive)
- ventilation mécanique invasive	89 / 1 267 (7)	119 / 1 143 (10)	n.d	RR : 0.67 (0.52; 0.88)	↑ (en faveur de la ventilation mécanique invasive)
Arrêt de la ventilation mécanique invasive chez les séronégatifs ventilés à l'amorce du traitement – n/tot (%)	9 / 34 (26)	12 / 36 (33)	n.d	RT : 0.86 (0.36; 2.03)	Φ
Thérapie de remplacement rénal – n/tot (%)					
- Séronégatifs	68 / 1 616 (4)	64 / 1 498 (4)	n.d	RR : 0.98 (0.71; 1.38)	Φ
Effets indésirables dans la population globale– n/tot (%)					
- Arythmies cardiaques majeures	186 / 4 839 (4)	215 / 4 946 (4)	n.d	n.d	Φ
- Évènements thrombotiques	249 / 4 839 (5)	248 / 4 946 (5)	n.d	n.d	Φ
- Saignements majeurs	72 / 4 839 (1)	90 / 4 946 (2)	n.d	n.d	Φ

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Casirivimab/Imdevimab chez patients non hospitalisés													
O'Brien 2021 Internati onal	Partie B d'un ECRA multice ntrique à double insu	13 juillet 2020 au 28 janvier 2021	207	Personne de 12 ans et plus avec une infection au SRAS- CoV-2 confirmée par RT- PCR, mais séronégati ve et asymptom atique. Doit vivre avec une autre personne diagnostiq uée positive au SRAS- CoV-2 dans les 96 dernières heures Les participant s devaient vivre à la même adresse	REGEN- COV 101	Placébo 106	Proportion de participants qui ont développé des symptômes de la COVID-19 – n/tot (%) (Paramètre principal)	29/100 (29.0)	44/104 (42.3)	0.0380	RC : 0.54 (0.30; 0.97)	↑ (en faveur)	Subcutaneous REGEN-COV 1200mg prevented progression from asymptomatic to symptomatic infection, reduced the duration of high viral load and symptoms, and was well tolerated.
							Durée d'infection symptomatique – nombre de semaines total	89.6	170.3	0.0273	Réduction : 45.3 %	↑ (en faveur)	
							Durée moyenne d'infection symptomatique par participant - jours	21.7	27.3	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Durée avec une charge virale supérieure à 10 ⁴ copies/mL – nombre de semaines total	48	82	0.0010	Réduction : 39.7 %	↑ (en faveur)	
							Durée moyenne avec une charge virale supérieure à 10 ⁴ copies/mL par participant - jours	3.4	5.7	n.d	n.d	↑ (en faveur)	

				que la personne contact infectée par le SRAS- CoV-2 pendant au moins 28 jours			Hospitalisation ou visite aux urgences – n/tot (%)	0/100 (0.0)	6/104 (5.8)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables observés chez 2 % ou plus des participants – n/tot (%) - Réactions au site d'injection	6/155 (3.9)	1/156 (0.6)	n.d	n.d	↓ (en défave ur)	
Weinrei ch 2021 États- Unis	Analyse primaire de la phase III d'un ECRA multice ntrique à double insu	24 septem bre 2020 au 17 janvier 2021	4 180	Adultes : - Non hospitalisé s à la répartition aléatoire - Présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'évolution vers une COVID-19 sévère - Confirmati on de l'infection au SRAS- CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - Apparition d'un symptôme ≤ 7 jours avant la	REGEN- COV 2,4 g 1 355 REGEN- COV 1,2 g 736	Placébo 2,4 g 1 341 Placébo 1,2 g 748	Hospitalisation due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%) Paramètre principal	REGEN-COV 2,4 g 18 / 1 355 (1.3) REGEN-COV 1,2 g 7 / 736 (1.0)	Placébo 2,4 g 62 / 1 341 (4.6) Placébo 1,2 g 24 / 748 (3.2)	< 0.001 0.002	RR de réduction : 71.3 % (51.7; 82.9) RR de réduction : 70.4 % (31.6; 87.9)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	REGEN-COV reduced the risk of Covid-19-related hospitalization or death from any cause, and it resolved symptoms and reduced the SARS-CoV-2 viral load more rapidly than placebo
							Hospitalisation due à la COVID-19 ou mortalité toute cause du jour 4 au jour 29 – n/tot (%)	REGEN-COV 2,4 g 5 / 1 351 (0.4) REGEN-COV 1,2 g 5 / 735 (0.7)	Placébo 2,4 g 46 / 1 340 (3.4) Placébo 1,2 g 18 / 748 (2.4)	< 0.001 0.010	RR de réduction : 89.2 % (73.0; 95.7) RR de réduction : 71.7 % (24.3; 89.4)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	
							Durée médiane avant la résolution des symptômes – jours (EIQ)	REGEN-COV 2,4 g 10 (9-10) REGEN-COV 1,2 g 10 (9-12)	Placébo 2,4 g 14 (13-16) Placébo 1,2 g 14 (13-16)	< 0.001 < 0.001	n.d n.d	↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	
							Hospitalisation due à la COVID-19 au jour 29 – n/tot (%)	REGEN-COV 2,4 g 17 / 1 355 (1.3) REGEN-COV 1,2 g 6 / 736 (0.8)	Placébo 2,4 g 59 / 1 341 (4.4) Placébo 1,2 g 23 / 748 (3.1)	n.d n.d	RR de réduction : 71.5 % (51.3; 83.3) RR de réduction :	↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	

							- EI de grade 3 ou 4	REGEN-COV 2,4 g 18 / 1 849 (1.0)	Placébo 62 / 1 843 (3.4)	n.d	n.d	Φ	
								REGEN-COV 1,2 g 11 / 827 (1.3)		n.d	n.d	Φ	
Weinreich 2020 États-Unis	Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase I-II	16 juin au 131 août 2020	275	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec une première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - <u>Cohorte symptomatique</u> : Avoir des symptômes de la COVID-19 ≤ 7 jours avant la répartition aléatoire OU - <u>Cohorte asymptomatique</u> : Pas de symptômes de la COVID-19 dans les 2 mois avant la répartition aléatoire	REGN-COV2 2,4 g (n=92) REGN-COV2 8,0 g : (n=90)	Placébo : (n=93)	Variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7 – log10 copies/mL (IC 95 %) (Paramètre primaire)	REGN-COV2 - 2,4 g -1.60 (-1.87; -1.32) REGN-COV2 - 8,0 g : -1.90 (-2.18; -1.62) REGN-COV2 Combiné : -1.74 (-1.95; -1.53)	-1.34 (-1.60; -1.08)	n.d n.d n.d	Diff. : -0.25 (-0.60; 0.10) Diff. : -0.56 (-0.91; -0.21) Diff. : -0.41 (-0.71; -0.10)	Φ ↑ ↑	In this interim analysis, the REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral load, with a greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline. Safety outcomes were similar in the combined REGN-COV2 dose groups and the placebo group.
							Une visite médicale ou plus liée à la COVID-19 à l'intérieur des 29 de suivi (comprend la téléconsultation, une consultation physique, une visite aux urgences ou une hospitalisation)) – n/tot (%)	REGN-COV2 - 2,4 g 3/92 (3.3) REGN-COV2 - 8,0 g : 3/90 (3.3) REGN-COV2 Combiné : 6/182 (3.3)	6/93 (6.5)	n.d n.d n.d	Diff. : -3 (-18; 11) Diff. : -3 (-18; 11) Diff. : -3 (-16; 9)	Φ Φ Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI de grade 2 ou plus liés à une réaction d'hypersensibilité ou à l'injection	REGN-COV2 - 2,4 g 0/88 (0) REGN-COV2 - 8,0 g : 2/88 (2.3) REGN-COV2 Combiné : 2/176 (1.1)	2/93 (2.2)	n.d n.d n.d	n.d n.d n.d	Φ Φ Φ	
							- EI de grade 3 ou 4	REGN-COV2 - 2,4 g 1/88 (1.1)	1/93 (1.1)	n.d n.d n.d	n.d n.d n.d	Φ Φ Φ	

				Pas de résultats positifs d'infection au SRAS-CoV-2 d'un échantillon prélevé > 7 jours avant la répartition aléatoire Pas de contact avec une personne COVID-19 confirmée ou avec un résultat positif au test > 14 jours avant la répartition aléatoire - Saturation en O2 ≥ 93 %		REGN-COV2 - 8,0 g : 0/88 (0) REGN-COV2 Combiné : 1/176 (0.6)					
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	Conclusion des auteurs
Bamlanivimab en prophylaxie													
Cohen 2021 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu – phase III	2 août au 20 novembre 2020	966	Adultes : - Résident ou membre du personnel d'un centre d'hébergement et de soins de longue durée dans lequel au moins un cas de COVID-19 a été confirmé dans les 7 jours précédant la randomisation - Aucun historique d'infection au SRAS-CoV-2	Bamlanivimab 4 200 mg (N = 484)	Placébo (N = 482)	COVID 19 symptomatique de stade léger ou plus sévère au jour 57 - %						Among residents and staff in skilled nursing and assisted living facilities, treatment during August-November 2020 with bamlanivimab monotherapy reduced the incidence of COVID-19 infection. Further research is needed to assess preventive efficacy with current patterns of viral strains with combination monoclonal antibody therapy
							Paramètre principal						
							- population globale	8.5	15.2	< 0.001	RC : 0.43 (0.28; 0.68)	↑ (en faveur)	
							- résidents	8.8	22.5	< 0.001	RC : 0.20 (0.08; 0.49)	↑ (en faveur)	
							- personnel	8.4	12.2	0.06	RC : 0.58 (0.33; 1.02)	Φ	
							Infection confirmée par RT-PCR au jour 29 - %						
							- population globale	17.9	23.3	0.02	RC : 0.66 (0.46; 0.94)	↑ (en faveur)	
							- résidents	15.1	31.9	n.d	RC : 0.24 (0.12; 0.51)	↑ (en faveur)	
							- personnel	19.3	19.8	n.d	RC : 0.96 (0.62; 1.49)	Φ	
							Mortalité liée au COVID-19 au jour 57 – (n/tot) %						
							- population globale	0/484 (0)	4/482 (0.8)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI graves	22/588 (3.7)	19/587 (3.2)	n.d	n.d	Φ	
							- réaction d'hypersensibilité dans les premières 24 h	3/588 (0.5)	0/587 (0)	n.d	n.d	↓ (en défaveur)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
Dougan 2021 (États- Unis)	ECRA multice ntrique à double insu – phase III	9 décemb re 2020 au 7 janvier 2021	769	12 ans et plus atteint s de COVID-19 légère à modérée : - Non hospitalisé s à la répartition aléatoire - À risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévere ⁷⁶ - Avec un prélèveme nt d'échantill on pour la première déterminat ion positive de l'infection au SRAS- CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.	bam/ete (700/1400) 511	Placébo : 258	Hospitalisation ou prise en charge de 24 heures ou plus due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%) Paramètre principal	4/511 (0.8)	15/258 (5.8)	<0.001	Diff.: -5.0 % (-8.0 à -2.1)	↑ (en faveur)	These data support the use of bamlanivimab and etesevimab (700mg/1400mg) for ambulatory patients at high risk for severe COVID-19. Evolution of SARS-CoV-2 variants will require continued monitoring to determine the applicability of this treatment.
							Mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%)	0/511 (0)	4/258 (1.6)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation due à la COVID-19, visite aux urgences ou mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%)	6/511 (1.2)	15/258 (5.8)	<0.001	Diff.: -4.6 % (-7.6 à -1.6)	↑ (en faveur)	
							Durée médiane avant la résolution des symptômes – jours (IC à 95 %)	8 (7-9)	9 (9-10)	0.13	RRI : 1.1	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%) - EI graves	6/511 (1.2)	2/258 (0.8)	n.d	n.d	Φ	

⁷⁶ Facteurs de risque : obésité, maladie rénale chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous traitement immunosupresseur. Pour les adultes, uniquement : âge de 65 ans et plus, âge minimal de 55 ans et maladie cardiovasculaire ou hypertension ou maladie respiratoire chronique. Pour les adolescents uniquement : drépanocytose, cardiopathie congénitale ou acquise, troubles neurodéveloppementaux, besoin de trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive indépendant de la COVID-19, asthme, maladie respiratoire.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
Dogan 2021 (États- Unis)	ECRA multice ntrique à double insu – phase III	4 septem bre au 8 décemb re 2020	1 035	12 ans et plus atteint s de COVID-19 légère à modérée : - Non hospitalisé s à la répartition aléatoire - À risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévere ⁷⁷ - Avec un prélèveme nt d'échantill on pour la première déterminat ion positive de l'infection au SRAS- CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement.	bam/ete 2800 518	Placébo : 517	Hospitalisation ou prise en charge de 24 heures ou plus due à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%) Paramètre principal	11/518 (2.1)	36/517 (7.0)	<0.001	Diff. de risque absolue : -4.8 % (-7.4 à -2.3)	↑ (en faveur)	Among high-risk ambulatory patients, bamlanivimab plus etesevimab led to a lower incidence of Covid-19- related hospitalization and death than did placebo and accelerated the decline in the SARS-CoV-2 viral load.
							Mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%)	0/518 (0)	10/517 (1.9)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation due à la COVID-19 au jour 29 – n/tot (%)	11/518 (2.1)	33/517 (6.4)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Durée moyenne d'hospitalisation – jours (ET)	7.3 (6.4)	11.2 (10.1)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation due à la COVID-19, visite aux urgences ou mortalité toute cause au jour 29 – n/tot (%)	12/518 (2.3)	37/517 (7.2)	<0.001	Diff.: -4.8 % (-7.4 à -2.3)	↑ (en faveur)	
							Durée médiane avant la résolution des symptômes – jours (IC à 95 %)	8 (7-8)	9 (8-10)	0.007	n.d	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables						

⁷⁷ Facteurs de risque : obésité, maladie rénale chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie immunosuppressive, sous traitement immunosuppresseur. Pour les adultes, uniquement : âge de 65 ans et plus, âge minimal de 55 ans et maladie cardiovasculaire ou hypertension ou maladie respiratoire chronique. Pour les adolescents uniquement : drépanocytose, cardiopathie congénitale ou acquise, troubles neurodéveloppementaux, besoin de trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive indépendant de la COVID-19, asthme, maladie respiratoire.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs							
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)								
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés																				
							- n/tot (%) - EI graves	7/518 (1.4)	5/517 (1.0)	n.d	n.d	Φ								
Gottlieb 2020 (États- Unis)	ECRA multice ntrique à double insu – phase II/III	17 juin au 3 septem bre 2020	577	Adultes : - Non hospitalisé s à la répartition aléatoire - Avec un prélèveme nt d'échantill on pour la première déterminat ion positive de l'infection au SRAS- CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement. - Avec un ou plusieurs symptôme s léger(s) à modéré(s) : fièvre, toux, maux de gorge, malaise,	Bamlanivim ab 700 mg : (n=101) Bamlanivim ab 2 800 mg : (n=107) Bamlanivim ab 7 000 mg : (n=101) Combinaiso n = Bamlanivim ab 2 800 mg + Etesevimab 2 800 mg : (n=112)	Placébo : (n=156)	Évolution de la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) – moyenne en log	700 mg : -3.72 2 800 mg : -4.08 7 000 mg : -3.49 Combinaison : - 4.37	-3.80	0.69 0.21 0.16 0.01	Diff : 0.09 (-0.35; 0.52) Diff : -0.27 (-0.71; 0.16) Diff : 0.31 (-0.13; 0.76) Diff : -0.57 (-1.00; - 0.14)	Φ Φ Φ ↑	Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 illness, treatment with bamlanivimab and etesevimab, compared with placebo, was associated with a statistically significant reduction in SRAS-CoV-2 viral load at day 11; no significant difference in viral load reduction was observed for bamlanivimab monotherapy. Further ongoing clinical trials will focus on assessing the clinical benefit of antispike neutralizing antibodies in patients with COVID-19 as a primary end point.							
							Hospitalisation ou consultation aux urgences au jour 29 – n/tot (%)	700 mg : 1/101 (1.0) 2 800 mg : 2/107 (1.9) 7 000 mg : 2/101 (2.0) Combinaison : 1/112 (0.9)	9/156 (5.8)	0.09 0.21 0.21 0.049	% Diff : -4.8 (-8.9; -0.6) % Diff : -3.9 (-8.4; 0.6) % Diff : -3.8 (-8.3; 0.8) % Diff : -4.9 (-8.9; -0.8)	Φ Φ Φ ↑								
							Hospitalisation ou consultation aux urgences parmi les sujets ≥ 65 ans ou IMC ≥ 35 – n/tot (%)	700 mg : 1/37 (2.7) 2 800 mg : 1/30 (3.3) 7 000 mg : 2/34	7/52 (13.5)	0.13 0.25 0.31	% Diff : - 10.8 (-21.4; -0.1) % Diff : - 10.1 (-21.4; 1.2)	Φ Φ Φ								
							Analyse post-hoc	7 000 mg : 2/34												

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
				céphalées, douleur musculaire , symptôme s gastro- intestinaux , essoufflem ent à l'effort				(5.9)		0.042	% Diff : -7.6 (-19.8; 4.6)	↑	
							Combinaison : 0/31 (0.0)				% Diff : - 13.5 (-22.7; -4.2)		
						Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	0/421 (0.0)	1/156 (0.6)	n.d	n.d	Φ		
						Évolution des symptômes ⁷⁸ – score moyen (ET)	Combinaison bamlanivimab/ete sevimab						
						- jour 7	2.14 (2.98)	2.43 (2.67)	0.37	Diff : -0.31 (-0.98; 0.37)	Φ		
						- jour 11	1,28 (2.48)	1.88 (2.50)	0.04	Diff : -0.60 (-1.18; - 0.03)	↑		
						- jour 15	1.04 (2.43)	1.24 (2.05)	0.35	Diff : -0.25 (-0.78; 0.28)	Φ		
						- jour 22	0.76 (2.00)	0.77 (1.67)	0.89	Diff : 0.03 (-0.38; 0.44)	Φ		
						Amélioration des symptômes † – n/tot (%)	Combinaison bamlanivimab/ete sevimab						
					- jour 7	50/109 (45.9)	62/152 (40.8)	0.45	% Diff : 5.1 (-7.1; 17.3)	Φ			

⁷⁸ Score de 0 à 24 comprenant 8 domaines classés de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères).
* Stratifié selon le temps entre le début des symptômes et la répartition aléatoire (≤ 8 jours contre > 8 jours)
† L'amélioration des symptômes ayant été définie comme le passage de symptômes modérés ou sévères à légers ou absents, ou de symptômes légers à absents
†† Tous les symptômes du questionnaire sont notés comme absents (sauf la perte d'appétit et la perte d'odorat ou de goût)

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs										
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)											
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés																							
							- jour 11	58/109 (53.2)	66/152 (43.4)	0.13	% Diff : 5.1 (-7.1; 17.3)	Φ											
							- jour 15	69/109 (63.3)	83/152 (54.6)	0.17	% Diff : 8.7 (-3.3; 20.7)	Φ											
							- jour 22	78/109 (71.6)	96/152 (63.2)	0.18	% Diff : 8.4 (-3.0; 19.8)	Φ											
							Résolution des symptômes au jour 22 †† – n/tot (%)	Combinaison bamlanivimab/ete sevimab															
							- jour 7							38/109 (34.9)	48/152 (31.6)	0.60	% Diff : 3.3 (-8.3; 14.9)	Φ					
							- jour 11							50/109 (45.9)	56/152 (36.8)	0.16	% Diff : 9.0 (-3.1; 21.1)	Φ					
							- jour 15							63/109 (57.8)	70/152 (46.1)	0.08	% Diff : 11.7 (-0.5; 23.9)	Φ					
							- jour 22							75/109 (68.8)	88/152 (57.9)	0.09	% Diff : 10.9 (-0.8; 22.6)	Φ					
							Effets indésirables – n/tot (%)																
							- EI graves non liés à la covid-19												Monothérapie 0/309 (0.0)	1/156 (0.6)	n.d	n.d	Φ
																			Combinaison 1/112 (0.9)		n.d	n.d	Φ
							- EI liés à l'injection												Monothérapie 6/309 (1.9)	1/156 (0.6)	n.d	n.d	Φ
																			Combinaison 2/112 (1.8)		n.d	n.d	Φ

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
Chen 2020 (États- Unis)	Analyse intermé diaire d'un ECRA multice ntrique à double insu – phase II	17 juin au 21 août 2020	452	Adultes non hospitalisé s avec infection au SRAS- CoV-2 confirmée par RT- PCR et un ou plusieurs symptôme s léger(s) à modéré(s)	Bamlanivim ab 700 mg : (n=101) Bamlanivim ab 2 800 mg : (n=107) Bamlanivim ab 7 000 mg : (n=101)	Placébo : (n=143)	Évolution de la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) Paramètre primaire	700 mg : -3.67	-3.47	0.38	Diff : -0.20 (-0.66; 0.25)	Φ	In this interim analysis of a phase 2 trial, one of three doses of neutralizing antibody LY-CoV555 appeared to accelerate the natural decline in viral load over time, whereas the other doses had not by day 11.
								2 800 mg : -4.00		0.02	Diff : -0.53 (-0.98; - 0.08)	↑	
								7 000 mg : -3.38		0.70	Diff : 0.09 (-0.37; 0.55)	Φ	
								Toutes doses : - 3.70		n.d	Diff : -0.22 (-0.60; 0.15)	Φ	
							Évolution de la charge virale au jour 3	700 mg : -1.27	-0.85	n.d	Diff : -0.42 (-0.89; 0.06)	Φ	
								2 800 mg : -1.50		n.d	Diff : -0.64 (-1.11; - 0.17)	↑	
								7 000 mg : -1.27		n.d	Diff : -0.42 (-0.90; 0.06)	Φ	
								Toutes doses : - 1.35		n.d	Diff : -0.49 (-0.87; - 0.11)	↑	
							Évolution de la charge virale au jour 7	700 mg : -2.82	-2.56	n.d	Diff : -0.25 (-0.73; 0.23)	Φ	
								2 800 mg : -3.01		n.d	Diff : -0.45 (-0.92; 0.03)	Φ	
								7 000 mg : -2.85		n.d	Diff : -0.28 (-0.77; 0.20)	Φ	
								Toutes doses : - 2.90		n.d	Diff : -0.33 (-0.72; 0.06)	Φ	
							Hospitalisation ou consultation aux urgences au jour 29 – n/tot (%)	Toutes doses : 5/309 (1.6)	9/143 (6.3)	n.d	n.d	↑	
								700 mg : 1/101					

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
								(1.0) 2 800 mg : 2/107 (1.9) 7 000 mg : 2/101 (2.0)					
							Hospitalisation au jour 29 – n/tot (%) <i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>	Toutes doses : 5/309 (1.6) 700 mg : 1/101 (1.0) 2 800 mg : 2/107 (1.9) 7 000 mg : 2/101 (2.0)	7/143 (4.9)	n.d	n.d	↑	
							Hospitalisation ou consultation aux urgences parmi les sujets ≥ 65 ans ou IMC ≥ 35 – n/tot (%)	4/95 (4.2)	7/48 (14.6)	n.d	n.d	↑	
							Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	0/309 (0.0)	1/143 (0.7)	n.d	n.d	Φ	
							Évolution des	n.d	n.d	n.d	-0.79 (-1.35; - 0.23)	↑	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab ou Bamlanivimab + Etesevimab chez patients non hospitalisés													
							symptômes ⁷⁹ au jour 6						
							Durée médiane avant amélioration des symptômes † – jours (IC 95 %) <i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>	700 mg : 6.0 (5.0; 7.0)	8.0 (6.0; 9.0)	0.113	RRI * : 1.220	Φ	
								2 800 mg : 6.0 (5.0; 7.0)		0.357	RRI * : 1.136	Φ	
								7 000 mg : 6.0 (5.0; 7.0)		0.158	RRI * : 1.192	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI graves	0/309 (0.0)	1/143 (0.7)	n.d	n.d	Φ	
							- EI liés à l'injection	7/309 (2.3)	2/143 (1.4)	n.d	n.d	Φ	

⁷⁹ Score de 0 à 24 comprenant 8 domaines classés de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères).
* Stratifié selon le temps entre le début des symptômes et la répartition aléatoire (≤ 8 jours contre > 8 jours)
† L'amélioration des symptômes ayant été définie comme le passage de symptômes modérés ou sévères à légers ou absents, ou de symptômes légers à absents.
†† Tous les symptômes du questionnaire sont notés comme absents (sauf la perte d'appétit et la perte d'odorat ou de goût)

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Bamlanivimab chez patients hospitalisés													
Lundgre n (2021) Internati onal	Analyse finale d'un ECRA multice ntrique à double insu	5 août au 13 octobre 2020	314	Adultes dont l'état de santé requiert une hospitalisa tion Infection au SRAS- CoV-2, document ée par PCR ou autre test d'acide nucléique (TAN) dans les 3 jours précédant la randomisa tion OU document ée par NAT plus de 3 jours avant la randomisa tion, mais progressio n de la maladie évocatrice d'une infection au SRAS- CoV-2 en cours	Bamlanivim ab 7 000 mg : (N = 163)	Placébo : (N = 151)	Guérisons prolongées – n/tot %						Sustained recovery after administration of bamlanivimab versus placebo differed by presence of neutralizing antibodies at study entry, especially if participants had markers of elevated viral replication.
							- population globale	144/163 (88)	136/151 (90)	0.89	RT : 0.99 (0.79; 1.22)	Φ	
							- séropositifs (anticorps neutralisants)	72/83 (87)	66/69 (96)	0.051	RT : 0.74 (0.54; 1.00)	Φ	
							- séronégatifs (anticorps neutralisants)	67/74 (91)	67/79 (85)	0.19	RT : 1.24 (0.90; 1.70)	Φ	
							- séropositifs (anticorps anti- nucléocapside)	81/93 (87)	81/87 (93)	n.d	RT : 0.81 (IC 95 % n.s)	Φ	
							- séronégatifs (anticorps anti- nucléocapside)	58/64 (91)	52/61 (85)	n.d	RT : 1.27 (IC 95 % n.s)	Φ	
							Paramètre primaire au jour 90						
Mortalité au jour 90 – n/tot (%)													
- population globale	13/163 (8)	11/151 (7)	0.84	RRI : 1.09 (0.49; 2.43)	Φ								
- séropositifs (anticorps	8/83 (10)	2/69 (3)	0.11	RRI : 3.52 (0.75; 16.58)	Φ								

				selon le clinicien responsable			neutralisants)						
				Durée des symptômes attribuables au COVID-19 ≤ 12 jours selon le clinicien responsable			- séronégatifs (anticorps neutralisants)	4/74 (5)	9/79 (11)	0.19	RRI : 0.45 (0.14; 1.48)	Φ	
							Effets indésirables sur la population globale au jour 90 – n/tot (%)						
							- Décès, défaillance d'organe, infection ou EI graves	45/163 (28)	41/151 (27)	0.85	RRI : 1.04 (0.68; 1.59)	Φ	
							- EI graves	9/163 (6)	12/151 (8)	0.41	RRI : 0.70 (0.29; 1.65)	Φ	
							- Défaillance d'organe	37/163 (23)	31/151 (21)	0.60	RRI : 1.14 (0.71; 1.83)	Φ	
ACTIV-3/TICO LY-CoV555 study group 2020 (International)	Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu (31 sites)	5 août au 13 octobre 2020	314	Adultes dont l'état de santé requiert une hospitalisation	Bamlanivimab 7 000 mg : (n=163)	Placébo : (n=151)	Guérisons prolongées en date du 26 octobre 2020 – n/tot %	71/87 (82)	64/81 (79)	n.a	RT : 1.06 (0.77; 1.47)	Φ	Monoclonal antibody LY-CoV555, when coadministered with remdesivir, did not demonstrate efficacy among hospitalized patients who had Covid-19 without end-organ failure.
				Infection au SRAS-CoV-2, documentée par PCR ou autre test d'acide nucléique (TAN) dans les 3 jours précédant la			Paramètre primaire						
							Sorties d'hôpital en date du 26 octobre 2020 – n/tot %	143/163 (88)	136/151 (90)	n.a	RT : 0.97 (0.78; 1.20)	Φ	
							Mortalité en date du 26 octobre 2020 – n/tot %	9/163 (6)	5/151 (3)	0.22	RRI : 2.00 (0.67; 5.99)	Φ	
							Évaluation de futilité						
							Être dans une catégorie favorable sur l'échelle	n.a	n.a	0.45	RC : 0.85 (0.56; 1.29)	Φ (futile)	

				randomisa tion OU document ée par NAT plus de 3 jours avant la randomisa tion, mais progressio n de la maladie évocatrice d'une infection au SRAS- CoV-2 en cours selon le clinicien responsabl e			pulmonaire ⁸⁰ ordinaire au jour 5						
				Durée des symptôme s attribuable s au COVID-19 ≤ 12 jours selon le clinicien responsabl e			Évaluation de futilité Être dans une catégorie favorable sur l'échelle pulmonaire + ⁸¹ ordinaire au jour 5	n.a	n.a	0.50	RC : 0.87 (0.57; 1.31)	Φ (futile)	
							Effets indésirables – n/tot (%) - EI liés à l'injection	23/163 (14)	14/151 (9)	0.19	RC : 1.64 (0.79; 3.44)	Φ	

⁸⁰ Échelle à 7 niveaux : 1 = peut entreprendre indépendamment les activités habituelles avec peu ou pas de symptômes; 2 = symptomatique et actuellement incapable d'entreprendre indépendamment les activités habituelles mais pas besoin d'oxygène (ou pas au-dessus des exigences pré morbides); 3 = oxygène supplémentaire (<4 litres/min ou <4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides); 4 = oxygène supplémentaire (≥4 litres/min ou ≥4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides, mais pas d'oxygène à haut débit); 5 = ventilation non invasive ou oxygène à haut débit; 6 = ventilation invasive, ECMO, support circulatoire mécanique ou nouvelle thérapie de remplacement rénal; 7 = Mort.

⁸¹ Échelle à 7 niveaux : 1 = peut entreprendre indépendamment les activités habituelles avec peu ou pas de symptômes; 2 = symptomatique et actuellement incapable d'entreprendre indépendamment les activités habituelles mais pas besoin d'oxygène (ou pas au-dessus des exigences pré morbides); 3 = oxygène supplémentaire (<4 litres/min ou <4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides); 4 = oxygène supplémentaire (≥4 litres/min ou ≥4 litres/min au-dessus des besoins pré morbides, mais pas d'oxygène à haut débit) ou une des condition suivantes : AVC ≤14 sur l'échelle du NIH, méningite, encéphalite, myélite, infarctus du myocarde, myocardite, péricardite, nouvelle insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV ou détérioration vers classe III ou IV, thrombose veineuse profonde ou artérielle) ; 5 = ventilation non invasive ou oxygène à haut débit ou signes et symptômes d'AVC aigu (>14 sur l'échelle du NIH) ; 6 = ventilation invasive, ECMO, support circulatoire mécanique ou nouvelle thérapie de remplacement rénal; 7 = Mort.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Regdanvimab chez patients non hospitalisés													
Joong 2021 (Internat ional)	ECRA multice ntrique à double insu	07 octobre 2020 au 18 décemb re 2020	N = 327	Adultes : - Non hospitalisé s à la répartition aléatoire - Infection au SRAS- CoV-2 confirmée par RT- PCR - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygénot hérapie - Apparition des symptôme s suivants depuis 7 jours ou moins avant l'amorce du traitement	CT-P59 40 mg/kg : N = 105 CT-P59 80 mg/kg : N = 111	Placébo N = 111	Durée médiane avant négativati on de la RT-PCR jusqu'au jour 28 – jours (IC 95 %)	CT-P59 40 mg/kg 12.8 (9.0; 12.8)	Placébo 12.9 (12.8;14.0)	0.048	RT ⁸² : 1.35 (1.00; 1.81)	↑	In summary, CT-P59 accelerated viral and clinical recovery from COVID-19 and was well tolerated in patients with mild-to- moderate infection.
							Paramètre principal	CT-P59 80 mg/kg 11.9 (8.9; 12.9)		0.198	RT ⁸³ : 1.22 (0.90; 1.63)	Φ	
								CT-P59 combiné 12.7 (9.0; 12.8)		0.063	RT ⁸⁴ : 1.28 (0.99; 1.65)	Φ	
							Durée médiane avant rétablissement jusqu'au jour 14 – jours (IC 95 %)	CT-P59 40 mg/kg 5.4 (4.0; 6.8)	Placébo 8.8 (6.7;11.7)	0.010	Ratio ⁸⁵ : 1.56 (1.11; 2.20)	↑	
								CT-P59 80 mg/kg 6.2 (5.5; 7.9)		0.039	Ratio ⁸⁶ : 1.43 (1.02; 2.01)	↑	
								CT-P59 combiné 5.7 (5.2; 7.0)		0.008	Ratio ⁸⁷ : 1.49 (1.11; 2.01)	↑	
							Symptômes nécessitant une hospitalisation ou une oxygénothérapie jusqu'au jour 28 – n/tot (%)	CT-P59 40 mg/kg 4/101 (4.0)	Placébo 9/103 (8.7)	n.d	n.d	n/a	
								CT-P59 80 mg/kg 5/103 (4.9)		n.d	n.d	n/a	
								CT-P59 combiné					

⁸² RT = Rapport de taux d'amélioration

⁸³ RT = Rapport de taux d'amélioration

⁸⁴ RT = Rapport de taux d'amélioration

⁸⁵ Ratio = Ratio de rétablissement clinique

⁸⁶ Ratio = Ratio de rétablissement clinique

⁸⁷ Ratio = Ratio de rétablissement clinique

[illegible]

							Mortalité – n/tot (%)	CT-P59 40 mg/kg 0/101 (0.0)	Placébo 0/103 (0.0)	n.d	n.d	n/a
								CT-P59 80 mg/kg 0/103 (0.0)		n.d	n.d	n/a
								CT-P59 combiné 0/204 (0.0)		n.d	n.d	n/a
							Effets indésirables – n/tot (%)					
							- EI liés à l'injection	1/215 (<1.0)	2/110 (1.8)	n.d	n.d	Φ

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Populatio n (adulte, enfant, condition particulier e, sévérité)	Interventio n (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusion des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Directi on de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Sotrovimab chez patients non hospitalisés													
Gupta 2021 (Internat ional)	ECRA multice ntrique à double insu – phase III	Août 2020 à Mars 2021	1 057	Adultes : - Non hospitalisés - Infection au SRAS- CoV-2 confirmée par RT- PCR - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygénéto hérapie - Apparition des symptôme s depuis 5 jours ou moins - Haut risque de développe r des complicati ons de la COVID-19 ou âge ≥55ans	Sotrovimab 500 mg IV N= 528	Placébo : N=529	Hospitalisation de plus de 24h ou décès toute cause au jour 29 – n/tot (%) Paramètre principal	6/528 (1)	30/529 (6)	< 0.001	RRa : 0.21 (IC95 % : 0.09 à 0,50) % de réduction = 79 % (IC95 % : 50 à 91)	↑ (en faveur)	Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19, a single 500-mg intravenous dose of sotrovimab prevented progression of COVID-19, with a reduction in hospitalization and need for supplemental oxygen. Sotrovimab is a well- tolerated, effective treatment option for patients at high risk for severe morbidity and mortality from COVID-19.
							Hospitalisation de plus de 24h au jour 29 – n/tot (%)	6/528 (1)	29/529 (5)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Décès toute cause au jour 29 – n/tot (%)	0/528 (0)	2/529 (<1)	n.d	n.d	Φ	
							Visites à l'urgence, hospitalisations de plus de 24h ou décès au jour 29 – n/tot (%)	13/528 (2)	39/529 (7)	< 0.001	RR : 0.34 (IC95 % : 0.19 à 0,63) % de réduction = 66 % (IC95 % : 37 à 81)	↑ (en faveur)	
							Besoin nouveau d'oxygénothérapie au jour 29 – n/tot (%)	7/528 (1)	28/529 (5)	0.002	RR : 0.26 (IC95 % : 0.12 à 0,59) % de réduction = 74 % (IC95 % : 41 à 88)	↑ (en faveur)	
							- faible débit	7/528 (1)	12/529 (2)	n.d	n.d		

							- haut débit ou ventilation non invasive	0/528 (0)	10/529 (2)	n.d	n.d		
							- ventilation mécanique invasive ou ECMO	0/528 (0)	4/529 (<1)	n.d	n.d		
							Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	0/528 (0)	10/529 (2)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Innocuité – n/tot (%)						
							- EI graves	11/523 (2)	32/526 (6)	n.d	n.d	Φ	
							- EI liés à l'injection	6/523 (1)	6/526 (1)	n.d	n.d	Φ	
Gupta 2021 (International)	Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase III	27 août 2020 au 19 janvier 2021	583	Adultes : - Non hospitalisés - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - SpO2 > 94 %, sans besoin d'oxygène thérapeutique - Apparition des symptômes depuis 5 jours ou moins - Haut risque de développer des complications de la COVID-19	Sotrovimab 500 mg IV N= 291	Placébo : N=292	Hospitalisation de plus de 24h ou décès toute cause au jour 29 – n/tot (%)	3/291 (1)	21/292 (7)	0.002	RR : 0.15 (IC97,24 % : 0.04 à 0,56) % de réduction = 85 % (IC97,24 % : 44 à 96)	↑	Among high-risk patients with mild-to-moderate Covid-19, sotrovimab reduced the risk of disease progression. No safety signals were identified.
							Paramètre principal						
							Visites à l'urgence, hospitalisations de plus de 24h ou décès – n/tot (%)	6/291 (2)	28/292 (10)	n.d.	n.d.	↑	
							Besoin nouveau d'oxygénothérapie – n/tot (%)	2/291 (0.7)	18/292 (6)	n.d.	n.d.	↑	
							Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	0/291 (0)	5/292 (2)	n.d.	n.d.	↑	
							Mortalité – n/tot (%)	0/291 (0)	1/292 (0.3)	n.d.	n.d.	Φ	
							Innocuité – n/tot (%)						

				ou âge ≥55ans			- El graves	7/430 (2)	26/438 (6)	n.d.	n.d	↑	
							- El liés à l'injection	6/430 (1)	5/438 (1)	n.d	n.d.	Φ	

El : Effets indésirables; ElQ : Écart interquartile; IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traiter; IV : Intraveineuse; n.d. : Non disponible; n.e. : Non estimable; NSS : Non statistiquement significatif; PP : Per protocol; RC : Rapport de cote; RCa : Rapport de cote ajusté; RRI : Rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : Sans objet;

Tableau B-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique

Bamlanivimab/etesevimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation, prise en charge de 24 heures ou plus ou mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de plusieurs bras d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 804 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo) ou a raison de 700 mg / 1 400 mg (n = 511 contre n = 258 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation, de prise en charge de 24 heures ou plus ou de mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.							
Bamlanivimab/etesevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras bamlanivimab/etesev imab = 1 029 N bras Placébo = 775 Devis : 2 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = 90 %	Modéré e	Élevée Diminution SS avec les deux doses d'anticorps évaluées	Modéré Diminution du taux d'évènement statistiquement significative	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 035 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.							
Bamlanivimab/etesevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras bamlanivimab/etesevimab = 518 N bras Placebo = 517 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites:	Modéré e	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution du taux d'évènement	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés						
		Modéré				
		Précision : Puissance statistique = inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée avant résolution des symptômes des sujets COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 035 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée médiane avant la résolution des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 769 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 700 mg / 1 400 mg (n = 511 contre n = 258 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée médiane avant la résolution des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.						
Bamlanivimab/etesevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras bamlanivimab/etesevimab = 1 029 N bras Placébo = 775 Devis : 2 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible	Faible Diminution statistiquement significative d'ampleur modeste avec une seule dose	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de plusieurs bras d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 804 participants non vaccinés, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison bamlanivimab/etesevimab à raison de 2 800 mg (n = 518 contre n = 517 dans le groupe placebo) ou à raison de 700 mg / 1 400 mg (n = 511 contre n = 258 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 65 ans et plus.							
Bamlanivimab/etesevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :2 N bras bamlanivimab/etesevimab = 1 029 N bras Placébo = 775 Devis : 2 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible	Faible Diminution numérique mais taux d'évènement très faible dans les deux études	Aucun à faible Taux d'évènement très faible	Faible Taux d'évènement très faible	Insuffisant

Bamlanivimab en monothérapie en prophylaxie post-exposition

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
COVID-19 symptomatique en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 966 participants, suggère qu'une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique en prophylaxie post-exposition.							
Bamlanivimab	Prophylaxie post-exposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable	Faible à modéré	Modéré	Modéré
		N bras bamlanivimab = 484					
		N bras Placébo = 482					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance inconnue							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Infection confirmée par RT-PCR en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 966 participants, suggère qu'une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'infection par le SRAS-CoV-2 en prophylaxie post-exposition.							
Bamlanivimab	Prophylaxie post-exposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable	Faible à modéré	Modéré	Modéré
		N bras bamlanivimab = 484					
		N bras Placébo = 482					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance inconnue							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 966 participants, ne permet pas d'établir un lien entre une perfusion IV de bamlanivimab à raison de 4,2 g et la mortalité des personnes en prophylaxie post-exposition.							
Bamlanivimab	Prophylaxie post-exposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Modéré Contexte, population	Faible
		N bras bamlanivimab = 484					
		N bras Placébo = 482					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance inconnue					

Bamlanivimab en monothérapie chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Guérison prolongée des sujets COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique arrêté prématurément pour futilité, avec 314 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de 7 000 mg de bamlanivimab, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la guérison prolongée chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé, causé par l'infection au SRAS-CoV-2, requiert une hospitalisation.						
Bamlanivimab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras bamlanivimab = 163 N bras Placébo = 151 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modéré Contexte, population Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique arrêté prématurément pour futilité, avec 314 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion IV de 7 000 mg de bamlanivimab, comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé causé par l'infection au SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation.						
Bamlanivimab	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras bamlanivimab = 163 N bras Placébo = 151 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modéré Contexte, population Faible

Bamlanivimab/etesevimab ou bamlanivimab en contexte de COVID-19

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité en prophylaxie ou chez des sujets COVID-19 non hospitalisés ou hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de trois ECRA à double insu, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab ou de la combinaison bamlanivimab/etesevimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà de la période de suivi des études.							
Bamlanivimab/etesevimab ou bamlanivimab en monothérapie	Prophylaxie ou COVID-19 Non hospitalisée ou hospitalisée	Quantité d'études :3 N bras bamlanivimab/etesev imab = 1 780 N bras Placébo = 2 031 Devis : 2 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré

Casirivimab/Imdevimab en prophylaxie post exposition

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
COVID-19 symptomatique en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique en prophylaxie post-exposition.							
Casirivimab/Imdevimab	Prophylaxie pos-exposition	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 753 N bras Placébo = 752 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = 90 %	Modérée	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution du taux d'évènement statistiquement significative	Modérée Pays, population, contexte clinique	Modéré (sous réserve de la publication)

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
COVID-19 symptomatique ou asymptomatique en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de contracter une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique en prophylaxie post-exposition.							
Casirivimab/Imdevimab	Prophylaxie pos-exposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable	Modéré	Modérée	Modéré (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 753					
		N bras Placébo = 752					
		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	
Évolution de la charge virale en prophylaxie post-exposition							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 505 participants non vaccinés, suggère que quatre injections SC d'un total de 1 200 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'avoir une charge virale élevée (c.-à-d. supérieure à 10 ⁴ copies/mL) en prophylaxie post-exposition.							
Casirivimab/Imdevimab	Prophylaxie pos-exposition	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable	Modéré	Modérée	Modéré (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 753					
		N bras Placébo = 752					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique inconnue					

Casirivimab/Imdevimab chez des sujets asymptomatiques mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
COVID-19 symptomatique des sujets asymptomatiques non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants non vaccinés, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'évoluer vers une COVID-19 symptomatique chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution du taux d'évènement sans démonstration robuste que la différence est statistiquement significative	Faible à modérée Pays, population, contexte clinique, ampleur de l'étude	Faible (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 101					
		N bras Placébo = 106					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = 90 %					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée de COVID-19 symptomatique des sujets asymptomatiques non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants non vaccinés, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, permet de réduire la durée de COVID-19 symptomatique chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.						
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 101 N bras Placébo = 106 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution du taux d'évènement sans démonstration robuste que la différence est statistiquement significative	Faible à modérée Pays, population, contexte clinique, ampleur de l'étude Faible (sous réserve de la publication)

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Consultation aux urgences ou hospitalisation des sujets asymptomatiques non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 207 participants non vaccinés, suggère qu'une injection SC de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1 200 mg, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de consulter aux urgences ou d'être hospitalisé chez des personnes atteintes de la COVID-19 et asymptomatiques dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection.						
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 101 N bras Placébo = 106 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique inconnue	Faible (Paramètre exploratoire)	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution numérique avec une faible prévalence	Faible à modérée Pays, population, contexte clinique, ampleur de l'étude Faible (sous réserve de la publication)

Casirivimab/Imdevimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation ou mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation ou de mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Modérée (Analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution du taux d'évènement statistiquement significative	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 2 091					
		N bras Placébo = 2 089					
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = 90 %					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée avant la résolution des symptômes des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée médiane avant la résolution des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Modérée (Analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution d'ampleur modérée statistiquement significative	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 2 091					
		N bras Placebo = 2 089					
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée avant la résolution des symptômes des sujets COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée médiane avant la résolution des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.						
		Précision : Puissance statistique = inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 2 091 N bras Placebo = 2 089 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée (Analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution d'ampleur modérée statistiquement significative	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré (sous réserve de la publication)

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo) ou de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée médiane d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Faible	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution d'ampleur modeste	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Faible (sous réserve de la publication)
		N bras casirivimab/imdevimab = 2 091					
		N bras Placébo = 2 089					
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = inconnue					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Admission aux soins intensifs des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 2 091 N bras Placebo = 2 089 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré	Faible	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution d'ampleur modeste ou pas d'effet	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Faible (sous réserve de la publication)

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Admission aux soins intensifs des sujets COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 1 355 contre n = 1 341 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 1,2 g (n = 736 contre n = 748 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.						
		Précision : Puissance statistique = inconnue				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Besoin de ventilation mécanique invasive des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab et le besoin en ventilation mécanique invasive des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1	Faible	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Taux d'évènement très faible	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant
		N bras casirivimab/imdevimab = 2 091					
		N bras Placébo = 2 089					
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance statistique = inconnue							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse primaire d'un ECRA de phase III à double insu portant sur 4 180 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 50 ans.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Faible	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Taux d'évènement très faible	Modérée Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant
		N bras casirivimab/imdevimab = 2 091					
		N bras Placébo = 2 089					
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance statistique = inconnue							

Casirivimab/Imdevimab chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Sortie d'hôpital des sujets COVID-19 hospitalisés et séronégatifs à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, augmente le taux de sortie d'hôpital chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée et séronégative à l'amorce du traitement	Quantité d'études :2 N bras casirivimab/imdevimab = 1 993 N bras Placébo = 1 680 Devis : 1 ECRA à devis ouvert (analyse intermédiaire) 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Élevée Augmentation du taux de sortie d'hôpital dans les deux études (n=3673)	Modéré Augmentation SS de l'incidence de sortie d'hôpital après 28 jours	Modérée Population, contexte clinique, enjeux organisationnel	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés et séronégatifs à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert portant sur 3 153 participants séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g (n = 1 633 contre n = 1 520 dans le groupe standards de soins), comparativement aux standards de soins, diminue la durée médiane d'hospitalisation chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée et séronégative à l'amorce du traitement	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution de la durée médiane d'hospitalisation	Modérée Étude réalisée au Royaume-Uni, enjeux organisationnel	Modéré
		N bras casirivimab/imdevimab = 1 633					
		N bras Placébo = 1 520					
		Devis : 1 ECRA à devis ouvert (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
Précision : Puissance statistique = inconnue							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Besoin de ventilation des sujets COVID-19 hospitalisés et séronégatifs à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase III à devis ouvert portant sur 3 153 participants séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8 g (n = 1 267 contre n = 1 143 dans le groupe standards de soins), comparativement aux standards de soins, diminue le risque de recourir à une ventilation non invasive ou invasive chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation à l'amorce du traitement.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée et séronégative à l'amorce du traitement	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 1 633 N bras Placébo = 1 520 Devis : 1 ECRA à devis ouvert (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Modéré Diminution SS des nouveaux besoins en ventilation non invasive ou invasive	Modérée Étude réalisée au Royaume-Uni, enjeux organisationnel	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Nouveau besoin en ventilation mécanique invasive ou décès des sujets COVID-19 hospitalisés et séronégatifs à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, diminue le risque de recourir à une ventilation mécanique invasive ou de décès chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et qui ne sont pas sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée et séronégative à l'amorce du traitement	Quantité d'études :2 N bras casirivimab/imdevimab = 1 993 N bras Placébo = 1 680 Devis : 1 ECRA à devis ouvert (analyse intermédiaire) 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Élevée	Élevée Diminution des évènements dans les deux études (n=3673)	Modéré Diminution SS de l'incidence des évènements	Modérée Population, contexte clinique, enjeux organisationnel	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 hospitalisés et séronégatifs à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de deux ECRA multicentriques de phase III portant sur 3 673 participants séronégatifs à l'amorce du traitement, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g ou de 8 g, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, diminue le risque de mortalité chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée et séronégative à l'amorce du traitement	Quantité d'études :2 N bras casirivimab/imdevimab = 1 993 N bras Placébo = 1 680 Devis : 1 ECRA à devis ouvert (analyse intermédiaire) 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Élevée	Élevée Diminution de la mortalité dans les deux études (n=3673)	Modéré Diminution SS de l'incidence de mortalité	Modérée Population, contexte clinique, enjeux organisationnel	Modéré

Casirivimab/Imdevimab en contexte de COVID-19

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité en contexte COVID-19 (hospitalisés, non hospitalisés et prophylaxie post-exposition)						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de deux ECRA multicentriques à double insu et d'un ECRA multicentrique à devis ouvert, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert, ou non, une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà de la période de suivi des études. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les données de deux ECRA multicentrique à double insu, suggère que l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab par voie SC semble sécuritaire en prophylaxie pré- ou post-exposition ou chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, des risques de réactions aux sites d'injection ont été rapportés et on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà de la période de suivi des études.						
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Hospitalisée ou non et prophylaxie post-exposition	Quantité d'études : 5 N bras casirivimab/imdevimab = 10 111 N bras Placébo = 9 323 Devis : 4 ECRA à double insu 1 ECRA à devis ouvert (Analyses intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Aucune différence SS entre les groupes dans les 5 études (n = 19 434) Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude Risques de réactions aux sites d'injections en prophylaxie par voie SC	Modérée	Modéré (sous réserve des publications)

Sotrovimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation ou décès des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.							
Sotrovimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras sotrovimab = 528 N bras Placébo = 529 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Non applicable Une seule étude	Modéré à Élevé Diminution de 79 % du risque d'hospitalisation ou de mortalité	Modérée Étude internationale; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Besoins en oxygénothérapie des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de recourir à une oxygénothérapie chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.							
Sotrovimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Modéré à Élevé Diminution de 74 % du risque d'oxygénothérapie	Modérée Étude internationale; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Modéré
		N bras sotrovimab = 528					
		N bras Placébo = 529					
		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	
Admissions aux soins intensifs des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, suggère qu'une perfusion de sotrovimab à raison de 500 mg, comparativement à un placebo, pourrait réduire le risque de recourir à une admission aux soins intensifs, sans démonstration que la différence est statistiquement significative, chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.							
Sotrovimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras sotrovimab = 528 N bras Placébo = 529 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution numérique avec une faible prévalence (N = 0 vs 10)	Modérée Étude internationale; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication de l'analyse finale d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1 057 participants non vaccinés, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de sotrovimab et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont plus de 55 ans.							
Sotrovimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1	Faible	Non applicable Une seule étude	Aucun Nombre d'évènement très faible	Modérée Étude internationale; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant
		N bras sotrovimab = 528					
		N bras Placébo = 529					
		Devis : 1 ECRA à double insu					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité des sujets COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA à double insu, suggère qu'une injection IV de 500 mg de sotrovimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique						
Sotrovimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude	Modérée Étude internationale; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada
		N bras sotrovimab = 523				
		N bras Placébo = 526				
		Devis : 1 ECRA à double insu				
		Biais/limites: Modéré				
		Précision : Pas de puissance statistique				

Regdanvimab chez des sujets avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution de la charge virale des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu portant sur 327 sujets, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg (n = 101 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée avant négativation de la RT-PCR après 28 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu portant sur 327 sujets, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 80 mg (n = 103 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, n'influence pas favorablement la durée avant négativation de la RT-PCR après 28 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
Regdanvimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras regdanvimab = 204 N bras Placébo = 103 Devis : 1 ECRA à double insu (prépublication) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = 80 %	Faible (Prépublication)	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution pour laquelle il n'est pas possible de déterminer si la différence observée est cliniquement significative	Faible Étude réalisée aux États-Unis, en Corée du sud et en Europe; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Rétablissement clinique des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu portant sur 327 sujets, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la durée avant un rétablissement clinique après 14 jours chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
Regdanvimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1	Faible (Prépublica-tion)	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution pour laquelle il n'est pas possible de déterminer si la différence observée est cliniquement significative	Faible Étude réalisée aux États-Unis, en Corée du sud et en Europe; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant
		N bras regdanvimab = 204					
		N bras Placébo = 103					
		Devis : 1 ECRA à double insu (prépublication)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Puissance statistique = 80 %					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu portant sur 327 sujets, suggère qu'une injection IV de regdanvimab à raison de 40 mg ou 80 mg (n = 204 contre n = 103 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, pourrait réduire le taux d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.							
Regdanvimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras regdanvimab = 204 N bras Placébo = 103 Devis : 1 ECRA à double insu (prépublication) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible (Prépublica-tion)	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution pour laquelle il n'est pas possible de déterminer si la différence observée est cliniquement significative	Faible Étude réalisée aux États-Unis, en Corée du sud et en Europe; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu portant sur 327 sujets, ne permet pas d'établir un lien entre une injection de regdanvimab et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
Regdanvimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras regdanvimab = 204 N bras Placébo = 103 Devis : 1 ECRA à double insu (prépublication) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible (Prépublication)	Non applicable Une seule étude	Aucun évènement	Faible Étude réalisée aux États-Unis, en Corée du sud et en Europe; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II-III à double insu, suggère qu'une injection IV de 40 ou 80 mg de regdanvimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique.							
Regdanvimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras regdanvimab = 215 N bras Placébo = 110 Devis : 1 ECRA à double insu (prépublication) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible (Prépubl ication)	Non applicable Une seule étude	Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude	Faible Étude réalisée aux États-Unis, en Corée du sud et en Europe; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

XAV-19 chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des sujets COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la prépublication d'un ECRA de phase II à double insu, suggère qu'une injection IV de XAV-19 semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendraient au-delà du suivi de l'essai clinique							
XAV-19	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras XAV-19 = 12 N bras Placébo = 5	Faible (Prépublication)	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible Population, contexte clinique	Insuffisant

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
Australie – 21 décembre 2021 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]	Prophylaxis Consider using subcutaneous casirivimab plus imdevimab as prophylaxis in seronegative or PCR-negative close household contacts of individuals with confirmed COVID-19 Outpatients Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in adult outpatients with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression Consider using casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in pregnant or breastfeeding women who are outpatients with mild COVID-19 and who have one or more risk factors for disease progression. Based on inclusion criteria of the trial, risk factors for disease progression include: • Age $\geq$ 50 years • Obesity (BMI $\geq$ 30 kg/m²) • Cardiovascular disease (including hypertension) • Chronic lung disease (including asthma) • Type 1 or 2 diabetes mellitus • Chronic kidney disease, including those that are on dialysis • Chronic liver disease • Immunocompromised patients (including individuals with rheumatoid arthritis, HIV/AIDS and systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive treatment) Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab within 7 days of symptom onset in children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg with mild COVID-19 who are at high risk of deterioration. Based on international cohorts potential factors to consider in mild patients at high risk of progression may include: • Paediatric Complex Chronic Conditions (PCCC): congenital and genetic, cardiovascular, gastrointestinal, malignancies, metabolic, neuromuscular, renal and respiratory conditions • Severe asthma • Obesity (above the 95th percentile on BMI for age growth chart) Do not use casirivimab plus imdevimab in children under 12 years of age without risk factors for deterioration who have mild or asymptomatic COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. Inpatients

JURIDICITION	RECOMMENDATIONS
	Consider using casirivimab plus imdevimab in <u>seronegative</u> patients hospitalised with moderate to critical COVID-19. Do not use casirivimab plus imdevimab in <u>seropositive</u> hospitalised patients with moderate to critical COVID-19. Consider using casirivimab plus imdevimab in pregnant or breastfeeding women who are <u>seronegative</u> patients hospitalised with moderate to critical COVID-19. Do not use casirivimab plus imdevimab in pregnant or breastfeeding women who are seropositive patients hospitalised with moderate to critical COVID-19. Consider using, in exceptional circumstances, casirivimab plus imdevimab in seronegative children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg with moderate to critical COVID-19 who are at high risk of disease progression. Do not use casirivimab plus imdevimab in seropositive children and adolescents hospitalised with moderate to critical COVID-19. Outpatients Consider using sotrovimab for the treatment of COVID-19 within five days of symptom onset in adults who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression. Consider using sotrovimab for the treatment of COVID-19 within five days of symptom onset in pregnant women in the second or third trimester who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression. Based on the inclusion criteria for this trial, risk factors for disease progression include the following: • Pre-gestational diabetes (requiring medication) • Obesity (BMI > 30 kg/m²) • Chronic kidney disease (i.e. eGFR < 60 by MDRD) • Congestive heart failure (NYHA class II or greater) • Chronic obstructive pulmonary disease (history of chronic bronchitis, chronic obstructive lung disease, or emphysema with dyspnoea on physical exertion) • Moderate-to-severe asthma (requiring an inhaled steroid to control symptoms or prescribed a course of oral steroids in the previous 12 months) Consider using, in exceptional circumstances, sotrovimab for the treatment of COVID-19 within 5 days of symptom onset in children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration. Based on international cohorts potential factors to consider in patients at high risk of progression may include: • Paediatric Complex Chronic Conditions (PCCC): congenital and genetic, cardiovascular, gastrointestinal, malignancies, metabolic, neuromuscular, renal and respiratory conditions • Severe asthma • Obesity Within the patient population for which sotrovimab is conditionally recommended for use (as listed above), decisions about the appropriateness of treatment with sotrovimab should be based on the patient's individual risk of severe disease, on the basis of age or multiple risk factors, and COVID-19 vaccination status.

JURIDICITION	RECOMMANDATIONS
	Consider using sotrovimab in unvaccinated or partially vaccinated patients and patients who are immunosuppressed regardless of vaccination status. Do not routinely use sotrovimab in fully vaccinated patients unless immunosuppressed. Do not use bamlanivimab for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. Do not use bamlanivimab plus etesevimab for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. Do not use the monoclonal antibody regdanvimab for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.
Belgique – décembre 2021 [Van Ierssel <i>et al.</i>, 2021]	<u>Confirmed mild or moderate COVID-19</u> Monoclonal antibodies (mAbs) should be proposed to patients at high risk for complications after balancing individual risks and benefits within a multidisciplinary team, provided these therapeutics are administered in a hospital setting within 10 days after COVID-19 symptom onset (Strong recommendation, moderate quality of evidence – 1B). There is currently little evidence on efficacy of this treatment among immunocompromised patients. Follow the algorithm to assess eligibility criteria for treatment with mAbs for adult patients with mild or moderate COVID-19 infection. Monoclonal antibodies • Bamlanivimab + etesevimab • Casirivimab + imdevimab • Regdanvimab • Sotrovimab

JURIDICITION	RECOMMANDATIONS
	Screening for criteria 2: Risk factors for severe COVID-19 disease • Immunocompromised, defined as: ○ Hematological malignancy ○ Solid cancer undergoing treatment ○ Solid organ or hematopoietic stem cell transplantation ○ Primary immune deficiency ○ HIV with CD4 <200/mm³ and/or detectable viral load ○ Prednisolone ≥20mg ≥14 days, or other immunosuppressive drugs: see Superior Health Council list of (potentially) immunosuppressive drugs (link) ○ Sickle-cell anemia ○ Major thalassemia OR • At least one comorbidity, defined as: ○ Age ≥65 years old ○ Obesity with BMI ≥30 kg/m² ○ Cardiovascular disease, including uncontrolled hypertension ○ Chronic lung disease, including asthma ○ Type 1 or type 2 diabetes mellitus ○ Chronic kidney disease (eGFR <30 ml/min), including hemodialysis ○ Chronic liver disease (Child Pugh B or C) ○ Chronic neurological disease
Canada – 22 décembre 2021 [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]	Mildly Ill Patients Sotrovimab 500 mg IV x 1 dose is recommended for mildly ill patients who present within 7 days of symptom onset and meet any one of the following criteria: • Symptomatic residents of long-term care facilities, retirement homes, and other congregate care living settings • Symptomatic inpatients with nosocomial infection • High-risk patients: (a) ≥70 years of age AND have at least one additional risk factor; or (b) ≥50 years of age AND First Nations, Inuit, or Métis, AND have at least one additional risk factor (e.g., obesity (BMI ≥30), dialysis or stage 5 kidney disease (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²), diabetes, cerebral palsy, intellectual disability of any severity, sickle cell disease, receiving active cancer treatment, solid organ or stem cell transplant recipients) Sotrovimab may be considered in patients who do not meet the above criteria if they present within 7 days of symptom onset and if, in the opinion of a physician, they have other important risk factors for disease progression (e.g., immunosuppression, receipt of immunosuppressants). Previous SARS-CoV-2 infection and vaccination status do not need to be considered. Serologic testing does not need to be done. It is recommended that monoclonal antibody therapy be administered to non-hospitalized individuals across Ontario using a hybrid network that includes, but is not limited to, mobile integrated healthcare services, community paramedicine, and outpatient infusion clinics.

JURIDICITION	RECOMMANDATIONS
	Recommended against : Casirivimab-imdevimab due to lack of neutralizing activity against the Omicron variant
Canada – 26 novembre 2021 [BCCDC, 2021]	Critically ill: Monoclonal antibodies (mAbs; Bamlanivimab/etesevimab, REGEN-COV, Sotrovimab, Regdanvimab) are NOT recommended. An RCT of REGENCOV in this population was halted due to signals of harm. Regdanvimab and REGEN-COV conditions for use state that it may be associated with worse outcomes in the critically ill. RECOVERY showed no benefit in the subgroup that required organ support. Various guidelines (IDSA, NIH, INESSS) recommend against mAbs in this setting. Severely ill: Monoclonal antibody combination REGEN-COV 2.4g (casirivimab 1.2g + imdevimab 1.2g) x 1 dose is recommended (RECOVERY trial) in seronegative patients if given within 10 days of symptom onset, irrespective of COVID-19 vaccine status to reduce mortality. Serology turn-around time must be considered when assessing the window of opportunity for REGEN-COV. If the patient is deteriorating to critically ill AND is very likely to be seronegative due to being unimmunized, partially immunized or have inadequate immune response (#), REGEN-COV can be given without serostatus results. Mildly ill: Monoclonal antibody Sotrovimab 500mg IV x 1 dose may be considered on a case-by-case basis in those unimmunized, partially immunized or who have inadequate immune response (#) with no prior COVID-19 history and mild disease AND who are at high risk of developing severe COVID19-related complications due to at least one co-morbidity (e.g. obesity, hypertension, kidney disease). Due to low drug availability, supplies may be prioritized to higher risk populations. Sotrovimab must be given within 7 days of symptom onset. In COMET-ICE, sotrovimab has shown to reduce hospitalization rates, although not mortality or length of stay. REGEN-COV has also been evaluated in this setting; however, it is currently being reserved for severely ill patients. Prophylaxis: Bamlanivimab/etesevimab IV has shown to reduce the development of symptomatic COVID-19 as prophylaxis in unvaccinated LTC residents, as has subcutaneous REGEN-COV2 given to unvaccinated, seronegative, PCR-negative household contacts if given within 96 hours of exposure. Due to lack of reliable rapid tests to identify the target population within the prophylaxis window, lack of impact on hospitalization rates or mortality and low generalizability of these studies, mAb administration is not recommended for post-exposure prophylaxis.

JURIDICITION	RECOMMANDATIONS
États-Unis (IDSA) – 18 novembre 2021 [IDSA, 2021]	Among ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab rather than no neutralizing antibody treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence) • Remarks: ○ Dosing for casirivimab/imdevimab is casirivimab 600 mg and imdevimab 600 mg IV. Subcutaneous injection is a reasonable alternative in patients for whom it cannot be given intravenously. ○ Dosing for sotrovimab is sotrovimab 500 IV once. ○ Dosing for bamlanivimab/etesevimab is bamlanivimab 700 mg and etesevimab 1400 mg IV or SC once. ○ Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, or sotrovimab. ○ Local variant susceptibility should be considered in the choice of the most appropriate neutralizing antibody therapy. Local availability of different monoclonal antibody combinations may be affected by predominance of local variants. Among hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against bamlanivimab monotherapy. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence) Figure 3. Risk factors for the progression to severe COVID-19 or hospitalization per FDA EUA ^{1,2,3} The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (age 12-17 years and weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19: • Older age (for example ≥65 years of age) • Obesity or being overweight (for example, adults with BMI >25 kg/m², or if age 12-17, have BMI ≥85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts) • Pregnancy • Chronic kidney disease • Diabetes • Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment • Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension • Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension) • Sickle cell disease • Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies) • Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation [not related to COVID-19])

JURIDICTION	RECOMMENDATIONS
États-Unis (NIH) – 16 décembre 2021 [NIH, 2021]	Recommendations The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends using one of the following anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody (mAb) products (listed alphabetically and not in order of preference) to treat nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of clinical progression, as defined by criteria in the Food and Drug Administration (FDA) Emergency Use Authorizations (EUAs) for the products: • Bamlanivimab 700 mg plus etesevimab 1,400 mg administered as an intravenous (IV) infusion in regions where the combined frequency of potentially resistant SARS-CoV-2 variants is low (see the FDA webpage Bamlanivimab and Etesevimab Authorized States, Territories, and U.S. Jurisdictions); <i>or</i> • Casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg administered as an IV infusion or as subcutaneous (SQ) injections; <i>or</i> • Sotrovimab 500 mg administered as an IV infusion • When using casirivimab plus imdevimab, the Panel recommends: ○ Casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg IV infusion (AIIa) ○ If IV infusions are not feasible or would cause a delay in treatment, casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg administered by four subcutaneous (SQ) injections (2.5 mL per injection) can be used as an alternative (BIII). • The use of bamlanivimab plus etesevimab is recommended in regions where the combined frequency of potentially resistant variants is low (see the EUA fact sheet). For more information on using bamlanivimab plus etesevimab in nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19, please see The Panel's Statement on Bamlanivimab Plus Etesevimab. • When using monoclonal antibodies, treatment should be started as soon as possible after the patient receives a positive result on a SARS-CoV-2 antigen or nucleic acid amplification test (NAAT) and within 10 days of symptom onset. • The use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies should be considered for patients with mild to moderate COVID-19 who are hospitalized for a reason other than COVID-19 if they otherwise meet the EUA criteria for outpatient treatment. • Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies are not currently authorized for use in patients who are hospitalized with severe COVID-19; however, they may be available through expanded access programs for patients who have not developed an antibody response or who are not expected to mount an effective immune response to SARS-CoV-2 infection.

JURISDICTION	RECOMMENDATIONS
	Figure 3. Risk factors for the progression to severe COVID-19 or hospitalization per FDA EUA ^{1,2,3,4} The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (age 12-17 years and weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19: • Older age (for example ≥65 years of age) • Obesity or being overweight (for example, adults with BMI >25 kg/m², or if age 12-17, have BMI ≥85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts) • Pregnancy • Chronic kidney disease • Diabetes • Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment • Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension • Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension) • Sickle cell disease • Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies) • Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation [not related to COVID-19]) Prophylaxis: Recommendation for Individuals With Symptoms That Are Consistent With COVID-19 • The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends that individuals who have recently been exposed to SARS-CoV-2 and have symptoms that are consistent with COVID-19 be evaluated for SARS-CoV-2 infection by either a nucleic acid amplification test (NAAT) or antigen testing (AIII). ○ Individuals with positive SARS-CoV-2 NAAT or antigen test results who meet the Emergency Use Authorization (EUA) criteria for therapeutic use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies should be referred for treatment (see Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies). ○ Those with negative test results should be considered for post-exposure prophylaxis (PEP) as discussed below. Recommendations for Post-Exposure Prophylaxis • The Panel recommends using one of the following anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies (listed alphabetically) as post-exposure prophylaxis (PEP) for people who are at high risk of progressing to severe COVID-19 if infected with SARS-CoV-2 AND who have the vaccination status AND exposure history outlined in the text below: ○ Bamlanivimab 700 mg plus etesevimab 1,400 mg administered as an intravenous (IV) infusion (BIII); <i>or</i> ○ Casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg administered as subcutaneous injections (AI) or an IV infusion (BIII). ○ <u>Vaccination Status:</u> ▪ Not fully vaccinated (defined as people who were never vaccinated or those who received the second vaccine dose in a two-dose series or a single-dose vaccine <2 weeks ago); <i>or</i>

JURIDICTION	RECOMMENDATIONS
	▪ Fully vaccinated, but not expected to mount an adequate immune response (e.g., those with immunocompromising conditions, including those who are taking immunosuppressive medications) AND ○ <u>Exposure History to SARS-CoV-2:</u> ▪ Had a recent exposure to an individual with SARS-CoV-2 infection that is consistent with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) close contact criteria;^b <i>or</i> ▪ At high risk of exposure to an individual with SARS-CoV-2 infection because of recent occurrence of SARS-CoV-2 infection in other individuals in the same institutional setting (e.g., nursing homes, prisons) Timing and Doses of Casirivimab Plus Imdevimab • The doses should be administered as soon as possible and preferably within 7 days of high-risk exposure (AIII). • Casirivimab 600 mg plus imdevimab 600 mg should be given as four SQ injections (2.5 mL per injection) at four different sites (AI) or as a single IV infusion (AIII). The patient should be observed for at least 1 hour after the injections or infusion. • There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against repeat dosing every 4 weeks for those who received PEP and who continue to have high-risk exposures.
Europe (EMA) – 21 mai 2021 [EMA, 2021b]	The Agency concluded that sotrovimab can be used to treat confirmed COVID-19 in adults and adolescents (aged 12 years and above and weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen therapy and who are at risk of progressing to severe COVID-19. Risk factors may include but are not limited to: • Advanced age • Obesity • Cardiovascular disease, including hypertension • Chronic lung disease, including asthma • Type 1 or type 2 diabetes mellitus • Chronic kidney disease, including those on dialysis • Chronic liver disease • Immunosuppressed, based on prescriber's assessment. Examples include: cancer treatment, bone marrow or organ transplantation, immune deficiencies, HIV (if poorly controlled or evidence of AIDS), sickle cell anaemia, thalassaemia, and prolonged use of immune-weakening medications.
Europe (EMA) – 26 février 2021 [EMA, 2021a]	The Agency concluded that the combination also known as REGN-COV2 can be used for the treatment of confirmed COVID-19 in patients who do not require supplemental oxygen and who are at high risk of progressing to severe COVID-19. Risk factors may include but are not limited to: • Advanced age • Obesity • Cardiovascular disease, including hypertension • Chronic lung disease, including asthma • Type 1 or type 2 diabetes mellitus • Chronic kidney disease, including those on dialysis • Chronic liver disease • Immunosuppressed, based on prescriber's assessment. Examples include: cancer treatment, bone marrow or organ transplantation, immune deficiencies, HIV (if poorly controlled or evidence of AIDS), sickle cell anaemia, thalassaemia, and prolonged use of immune-weakening medications.

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
Europe (EMA) – 11 novembre 2021 [EMA, 2021c]	Regdanvimab (Regkirona) was shown to be effective at reducing the risk of hospitalisation or death in patients with COVID-19 at increased risk of the disease becoming severe. The safety profile of Regkirona is considered favourable. The European Medicines Agency therefore decided that Regkirona's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.
France (HAS) – 6 août 2021 [HAS, 2021a]	Autorisation d'accès précoce au RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée du laboratoire ROCHE : - En prophylaxie pré exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non répondeurs, ou faiblement répondeurs) <u>ET</u> appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 : • 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 mycophenolate mofetil • Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif Ou les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination <u>et</u> qui présentent une immunodépression sévère <u>et</u> qui sont à haut risque de forme grave de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant chaque administration. - En prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non répondeurs, ou faiblement répondeurs) <u>ET</u> appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 : • 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 (<i>chimeric antigen receptor T cell</i>) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques, • patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (<i>Bruton Tyrosine Kinase</i>) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofetil,

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
	• sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ; <u>OU</u> chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination <u>et</u> qui présentent une immunodépression sévère <u>et</u> qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2. En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.
France (HAS) – 9 décembre 2021 [HAS, 2021b]	L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées dans l'indication « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus : Faiblement ou non répondeurs 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 : - o Receveurs de greffes d'organes solides ; - o Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; - o 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 ; - o Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ; - o Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif. <u>OU</u> non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique ». Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité : EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable
France – 27 février 2021 [Haut Conseil de la santé publique, 2021; Ministère de la Solidarité et de la Santé, 2021]	Anticorps spécifiques neutralisants monoclonaux et polyclonaux ayant une activité spécifique sur le SRAS-CoV-2 : Le HCSP recommande de ne pas utiliser ces molécules pour le traitement du Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés, en l'état actuel du niveau de leur développement. Toutefois le HCSP propose (recommandation conditionnelle) pour les AC monoclonaux, en attente d'éléments nouveaux, un accès à titre dérogatoire et après avis multidisciplinaire, à une population cible très restreinte (comme les greffés de cellules souches hématopoïétiques), en hospitalisation et sous réserve d'un monitoring virologique rapproché

JURIDICITION	RECOMMANDATIONS
	MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ Santé Publique France TRAITEMENT PAR ANTICORPS MONOCLONAUX ÉLIGIBILITE ET ORIENTATION VERS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS *Liste des situations concernées de déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements : - Chimiothérapie en cours - Transplantation d'organe solide - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse - Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunodépresseur - Traitement par corticoïde à forte dose - Traitement immunodépresseur incluant rituximab - Fibrose pulmonaire idiopathique - Pathologies rares du foie - Myopathies avec capacité vitale forcée <70% - Autres pathologies rares définies par les FSMR **Liste des pathologies chroniques concernées : - Obésité, - BPCO et insuffisance respiratoire chronique, - Hypertension artérielle compliquée - Insuffisance cardiaque - Diabète (de type 2) - Insuffisance rénale chronique - Cancers et maladies - hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans - Transplantations d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques - Trisomie 21 Informations sur la prophylaxie disponibles ici : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/20210817_antikorps_monoclonaux_parcours_pds-bithérapie_roche_prophylaxie.pdf
Royaume-Uni (MHRA) – 20 août 2021 [MHRA, 2021]	Ronapreve is indicated for the prophylaxis and treatment of acute Covid-19 infection <u>Risk factor for hospitalisation:</u> • Age ≥ 50 years • Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) • Cardiovascular disease (including hypertension) • Chronic lung disease (including asthma) • Chronic metabolic disease (including diabetes) • Chronic kidney disease, including those that are on dialysis • Chronic liver disease • Immunocompromised patients, immunosuppressed patients, patients taking immunosuppressive treatment) • https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-xevudy-sotrovimab
Royaume-Uni (NICE) – 15 décembre 2021 [NICE, 2021]	<u>Hospitalized patients :</u> Offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over in hospital with COVID-19 who have no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative). Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over in hospital with COVID-19: • who have detectable SARS-CoV-2 antibodies (seropositive), or • whose serostatus is unknown.

JURIDICTION	RECOMMANDATIONS
OMS – 6 décembre 2021 [OMS, 2021]	<u>Outpatients :</u> We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, conditional to those at highest risk of hospitalization. <u>Risk factor for hospitalisation:</u> • Older people • Lack of vaccination • Immunodeficiency • Chronic diseases such as diabetes <u>Hospitalized patients :</u> We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, under the condition that the patient has seronegative status.

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 quatrième mise à jour

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, 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 Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., 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 Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
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
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Michel Cauchon, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
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

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars, avril, mai 2020	Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril, mai 2020	Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars, avril, mai 2020	Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars	Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier-février 2021	Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Juin 2021	Dre Andrée-Anne Boisvert, MD, pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHUL), Québec
Mars, avril 2020	Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	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
Mars 2020 à février 2021	Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à janvier 2021	Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Juin 2021	Dr Michel Cauchon, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Mars 2020 à février 2021	Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020 à février 2021	Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars 2020 à février 2021	Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Mars à mai 2020	M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Octobre 2020 à février 2021	Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Mars à mai 2020	Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars à mai 2020	Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Mars 2020	Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars, avril 2020	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
Juin 2021	Dr Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil
Mars à mai 2020	Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020	Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars 2020 à février 2021	Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars à aout 2020	Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CIUSSS de la Montérégie-Centre
Mars 2020 à février 2021	M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars à aout 2020	Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Mars à mai 2020	Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Mars 2020 à février 2021	Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Octobre 2020	Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CIUSSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	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
Mars 2020	Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Octobre 2020 à février 2021	Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
Mars 2020 à février 2021	Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-3 Historiques des échanges avec les cliniciens

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
Semaine 23 mars 2020	• échanger sur les données actuelles sur plusieurs médicaments à visée thérapeutique actuellement étudiés dans le contexte de la COVID-19, • discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique	
Semaine du 8 décembre 2020	• Une douzaine de cliniciens sur les dix-sept sollicités ont accepté de partager par écrit et/ou de discuter lors d'une rencontre virtuelle de l'état actuel des connaissances sur les anticorps monoclonaux neutralisant le SRAS-CoV-2, en particulier le bamlanivimab, ainsi que les enjeux et les contraintes associés à l'usage de ces traitements en milieu ambulatoire.	BAMLANIVIMAB <u>Efficacité</u> De l'avis des cliniciens consultés, le paramètre principal de l'étude BLAZE-1, soit la charge virale à 11 jours, était cliniquement peu intéressant. En effet, il est difficile d'établir un lien clair entre la diminution de la charge virale et les hospitalisations ou la mortalité, des paramètres jugés cliniquement importants particulièrement en période de pandémie où la pression est grande sur le système de santé. D'ailleurs, les investigateurs de l'étude BLAZE-1 indiquent dans la publication de Chen et coll. que la méthode utilisée pour mesurer la charge virale, soit par prélèvement naso-pharyngé, n'a pas été validée comme un prédicteur de l'évolution de la maladie. De plus, plusieurs cliniciens ont mentionné que la mesure de la charge virale au jour 11 est tardive, puisque l'évolution naturelle de l'infection est très favorable chez la majorité des sujets avec symptômes légers à modérés. De ce fait, plus de 99 % de la charge virale était éliminée chez tous les sujets à l'étude au jour 11, rendant impossible l'identification d'un bénéfice potentiel du bamlanivimab. Il a été souligné qu'à des fins de prévention et contrôle des infections, il est considéré en pratique qu'une personne avec une maladie jugée non sévère est guérie de la COVID-19 (non contagieuse) 10 jours après le début des symptômes. Pour ce qui est du paramètre secondaire d'intérêt clinique, soit l'observation combinée des hospitalisations et des consultations aux urgences, certains cliniciens sont d'avis qu'il apparaît cliniquement significatif. Cependant, le faible nombre d'événements, la combinaison de deux paramètres qui n'ont pas la même portée clinique et le risque important de biais

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		incitent à la prudence quant à l'interprétation de ce résultat. De plus, le taux d'hospitalisation du groupe de référence pourrait être différent au Canada, avec une prévalence d'hospitalisation probablement plus faible, puisque les critères pour y hospitaliser une personne sont différents de ceux aux États-Unis. Bien que les résultats semblent plus intéressants chez la population à risque d'évolution défavorable, l'étude n'avait pas la puissance statistique pour ce sous-groupe. En ce qui a trait à la dose de bamlanivimab jugée efficace, il est possible que 700 mg soit suffisant pour avoir une saturation des épitopes et un plafonnement de l'effet. Toutefois, plusieurs cliniciens mentionnent que l'effet dose-indépendant observé pourrait être dû au faible nombre de sujets inclus dans chaque groupe et donc, lié au hasard. Enfin, il a été soulevé qu'en général, il est approprié de choisir des paramètres intermédiaires lors d'études de phase II, lesquelles sont généralement des essais de démonstration de faisabilité (<i>proof-of-concept</i>). Ce type d'études devrait, selon des cliniciens consultés, servir surtout à valider la plausibilité biologique, ou dans une moindre mesure, établir un effet dose-réponse et non à démontrer une efficacité clinique. Tous les cliniciens s'entendent pour dire qu'il serait prudent d'attendre d'avoir des données plus convaincantes sur des paramètres cliniques intéressants. <u>Innocuité</u> Certains cliniciens ont mentionné qu'il est attendu que des réactions anaphylactiques surviennent avec l'administration du bamlanivimab, à une prévalence similaire à ce qui est habituellement observé avec les anticorps monoclonaux recombinants. Toutefois, il a été rappelé que la pandémie a permis d'observer que l'utilisation d'un même médicament chez une population différente (par exemple l'hydroxychloroquine) ne permettait pas nécessairement de transposer les données d'innocuité. Ainsi, les données actuellement disponibles concernant l'innocuité du bamlanivimab ne permettent pas d'écarter la possibilité d'effets indésirables moins fréquents, mais graves. <u>Population ciblée</u> La majorité des cliniciens consultés sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour émettre une recommandation quant à la population qui pourrait bénéficier du bamlanivimab, même en contexte d'éclosion. D'un point de vue populationnel, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de positionner la molécule dans l'arsenal

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		thérapeutique. Plusieurs cliniciens soulignent qu'il serait intéressant d'évaluer les populations qui pourraient le plus bénéficier de ce médicament dans un essai clinique de phase III comprenant un plus grand nombre de sujets et réalisé en contexte canadien, mais qu'actuellement on ne pouvait présumer d'une niche où ce traitement pourrait être offert faute de données scientifiques sur lesquelles s'appuyer. Pour ce qui est de la population pédiatrique spécifiquement, il a été mentionné que bien que le taux de sujets à risque d'évolution défavorable liée à la COVID soit faible, ceux-ci sont moins bien définis que chez les adultes. Donc, il est encore plus difficile d'identifier les personnes qui pourraient bénéficier du bamlanivimab chez la clientèle pédiatrique. De façon unanime, les cliniciens consultés jugent que des données supplémentaires seraient requises pour bien définir la population cible et que le bamlanivimab ne devrait pas être administré en dehors d'un protocole de recherche. <u>Organisation des soins</u> Les cliniciens consultés ont mentionné qu'il y a des enjeux organisationnels majeurs associés avec l'identification de la clientèle visée et l'administration des anticorps monoclonaux en milieu ambulatoire dans le contexte de la COVID-19 au Québec. Actuellement, les personnes SRAS-CoV-2 positives avec symptômes légers, qui représentent une importante proportion des cas positifs, sont identifiées dans des cliniques de dépistage, sans évaluation médicale, et avec un délai d'obtention de résultat de test qui peut atteindre 24 à 48 heures. Il semble alors difficile de respecter les délais recommandés (dès que possible et moins de 10 jours) entre l'apparition des symptômes et l'administration du bamlanivimab. En ce qui a trait au professionnel de la santé qui pourrait prescrire ce médicament, le manque de connaissance de plusieurs cliniciens sur les anticorps monoclonaux pourrait poser un défi. De plus, puisque la population étudiée était en ambulatoire, l'administration du bamlanivimab provoquerait une circulation de personnes contagieuses au sein des établissements. De plus, par manque de personnel, ces établissements n'ont pas la capacité d'accueillir ces personnes afin de recevoir une injection IV nécessitant une surveillance minimale. Il est en effet jugé impensable de recruter des professionnels de la santé pour gérer et superviser les injections, puisqu'actuellement, en temps de pandémie, les hôpitaux mobilisent tout son personnel soignant et les visites en externe sont limitées. Ainsi, les cliniciens consultés sont d'avis qu'il serait très difficile d'établir une organisation des soins optimale, particulièrement pour un médicament dont les bénéfices potentiels sont encore très incertains et dont l'administration

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		pourrait, dans le contexte actuel, avoir un effet délétère sur l'organisation des soins et du système de santé. COMBINAISON CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB Tous les cliniciens consultés sont d'avis qu'il n'y a pas de données cliniques supportant actuellement l'efficacité et l'innocuité de cette association et que les résultats obtenus avec le bamlanivimab, une monothérapie, ne devraient pas être transposés à ce traitement qui combine deux anticorps monoclonaux. Il faudra attendre les résultats d'études publiées pour pouvoir apprécier ses effets. Lors de la rencontre du mois de décembre, les résultats de l'analyse intermédiaire de l'ECRA de phase I-II, multicentrique à double insu étudiant l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des sujets adultes COVID-19 non hospitalisés n'avaient pas été publiés.
Juin 2021	• Réviser les positions actuelles relatives aux anticorps neutralisants à la suite de la prépublication des résultats des études REGEN-COV-2, COMET-ICE et BLAZE-2 et de la consultation des principaux résultats non publiés de la partie C de l'étude BLAZE-1 • Se prononcer sur l'usage de ces produits en prophylaxie et chez les patients infectés avec des symptômes légers à modérés et à risque de complications mais non hospitalisés • Se prononcer sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 et séronégatifs, et ce, à la suite de la prépublication des résultats de RECOVERY.	Au cours de la semaine du 7 juin 2021, les cliniciens collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée prophylactique et thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à échanger sur la pertinence de réviser les positions actuelles relatives aux anticorps neutralisants à la suite de la prépublication des résultats des études REGEN-COV-2, COMET-ICE et BLAZE-2 et de la consultation des principaux résultats non publiés de la partie C de l'étude BLAZE-1. Par courriel, ils ont ensuite été invités à donner leur avis si ces produits pourraient être considérés, considérés au cas par cas ou déconseillés, et ce en fonction des populations. Une deuxième itération sur des positions reformulées à la suite des commentaires reçus au premier tour a été requise dans la semaine du 21 juin. Pendant cette deuxième itération, les cliniciens ont aussi été invités à se prononcer sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 et séronégatifs, et ce, à la suite de la prépublication des résultats de RECOVERY. Au-delà des données scientifiques, des éléments de contexte leur ont été exposés, notamment au regard du test sérologique inscrit au Répertoire québécois, lequel n'a pas été validé pour objectiver la réponse au vaccin ou encore le statut immunitaire des patients, mais plutôt pour le syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant ou l'adulte, les complications tardives associées à la COVID-19 et les études de séroprévalences. Brièvement, malgré que l'état actuel des connaissances scientifiques (BLAZE-2) suggère des bénéfices potentiels d'une perfusion de bamlanivimab en monothérapie en prophylaxie chez certaines populations à risque élevé de complications d'une infection par le SRAS-CoV-2, le contexte épidémiologique, la circulation des variants puis l'état d'avancement de la campagne de vaccination, combiné à l'absence d'une autorisation pour commercialisation sous condition

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		par Santé Canada et le coût du traitement ne soutiennent pas l'usage de cet anticorps neutralisant la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 en monothérapie en prophylaxie en dehors d'un protocole de recherche selon les cliniciens consultés. Par ailleurs, basé sur la comparaison naïve des résultats des essais cliniques disponibles chez des participants avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, présentant des symptômes d'intensité légère à modérée et un risque élevé de complication de la COVID-19 (essais réalisés avant l'apparition des principaux variants préoccupants actuellement en circulation et la vaccination), la majorité des cliniciens s'accorde à souligner la cohérence des résultats et la similarité de l'ampleur des effets rapportés. Ils retiennent ainsi que les anticorps neutralisants permettraient une réduction modérée des hospitalisations liées à la COVID-19, en nombre absolu. Certains ont toutefois regretté l'absence ou le peu de données disponibles sur la gravité des hospitalisations, soit sur la proportion de participants admis aux soins intensifs ou ayant eu recours à une ventilation mécanique invasive, voire la mortalité prise isolément ; bien que l'ampleur des bénéfices cliniques potentiels eut été difficile à apprécier du fait de la faible prévalence de ces événements dans les études. Certains des cliniciens consultés sont d'avis que la nature préliminaire des données disponibles (prépublications et données fournies par le fabricant) nécessite de les interpréter avec prudence, alors que tous s'accordent à dire que la validité externe des études est grandement affectée puisqu'elles ont été réalisées avant que les principaux variants actuels soient en circulation chez des participants non vaccinés. Il est par conséquent difficile d'apprécier l'impact clinique possible de l'administration des anticorps monoclonaux chez des personnes à risque élevé de développer des complications ayant reçu une ou deux doses de vaccin. Les cliniciens sont d'ailleurs unanimement d'avis que l'ampleur de l'effet serait moins importante chez ces populations que chez les patients non vaccinés des études (NST plus grand). Toutefois, bien que la divulgation de ces résultats survienne tardivement dans l'évolution de la pandémie, certains cliniciens soulignent que ces traitements présentent un intérêt potentiel si la protection vaccinale s'étiolait au fil des mois ou si une perte d'efficacité des vaccins actuels venait à survenir en raison de l'émergence de nouveaux variants. Dans une telle éventualité, il est souligné que le sotrovimab est l'anticorps neutralisant présentant immunologiquement la probabilité la plus importante d'efficacité contre d'éventuels variants en raison de la région hautement préservée du virus contre lequel il est dirigé (efficacité <i>in vitro</i> sur les principaux variants en circulation actuellement, NST le plus faible). Une préoccupation concernant le risque de perte de sensibilisation de la population à l'importance

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		de la vaccination (selon les paramètres recommandés par le CIQ) face à la disponibilité éventuelle de traitements ambulatoires a cependant été partagée. Pour les cliniciens consultés, les anticorps neutralisants pourraient pour l'instant être considérés chez certains patients sélectionnés notamment ceux présentant une immunosuppression importante répondant moins à la vaccination en raison des traitements qu'ils prennent ou par leur condition de santé sous-jacente. À cet effet, ils jugeraient intéressant d'avoir accès aux résultats d'efficacité de ces traitements chez les patients immunosupprimés ayant été inclus dans les études, bien que celle-ci représente une très faible proportion et que les cas sévères d'immunosuppression ont, dans certaines études, été exclus. Lorsqu'il a été demandé aux cliniciens s'il serait pertinent de faire une recherche plus approfondie afin d'être en mesure de préciser les conditions d'immunosuppression pour lesquelles l'usage d'anticorps neutralisants pourrait être considéré, les immunologues ont convenu qu'il n'était pas nécessaire d'être plus spécifique, alors qu'une majorité des sondés était favorable. Bien que cette question soit intéressante, la réponse n'est toujours pas disponible dans la littérature, et pourrait ne jamais l'être, du fait notamment que plusieurs des conditions couvertes par l'immunologie clinique soient rarissimes. Par ailleurs, une restriction trop importante pourrait nuire au jugement du clinicien et aboutir à une situation où un patient ne pourrait pas recevoir ce type de traitement. Chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque de complication, sans toutefois présenter un déficit immunitaire important, ayant contracté la COVID-19 malgré la vaccination selon les recommandations du CIQ, les cliniciens estiment par ailleurs que les anticorps neutralisants ne devraient pas être administrés d'emblée (p. ex. personne souffrant d'asthme, diabète, hypertension), tout en laissant une place au jugement du clinicien du fait du manque ou de l'absence de données chez des personnes à risque déjà pleinement vaccinées. Chez les enfants de 12 ans et plus, qui ne représentent qu'un pourcent de la population de la seule étude où ils ont été inclus, une majorité de cliniciens était en faveur de les considérer comme une population exclue des études et de laisser la décision de recourir, ou non, aux anticorps neutralisants à la discrétion du clinicien. Face au contexte épidémiologique actuel, à l'état d'avancement de la campagne de vaccination, à l'absence d'une autorisation pour commercialisation sous condition par Santé Canada pour cette indication, à l'absence de validation du test sérologique inscrit au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale pour objectiver la réponse au vaccin ou encore le statut immunitaire des patients et à la courte fenêtre disponible entre l'apparition des symptômes et la perfusion pour qu'en soit retiré les bénéfices il est difficile selon les cliniciens consultés d'appuyer l'usage de la combinaison

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		casirivimab/imdevimab si 7 jours ou moins séparent l'administration et l'apparition des premiers symptômes chez les personnes avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, hospitalisées dues à la COVID-19, présentant des symptômes et signes d'intensité modérée à sévère (échelon 4-5-6) et séronégatives, et ce, malgré les données scientifiques actuellement disponibles. Pour ces populations, à moins d'une contre-indication, d'autres options thérapeutiques avec moins de barrières à l'administration sont actuellement disponibles. Quelques cliniciens ont toutefois exposé le bénéfice potentiel des anticorps neutralisants pour de rares cas de patients hospitalisés présentant une infection par le SRAS-CoV-2 active et persistante en raison notamment d'une condition médicale sous-jacente, ou le traitement de celle-ci par des immunomodulateurs (p.ex. rituximab). Pour ces patients où aucune autre option ne semble fonctionner, l'immunité passive par le biais de l'administration d'anticorps neutralisants pourrait être considérée au cas par cas selon ses cliniciens, quoique cette indication diffère de la population pour laquelle Santé Canada a autorisé les traitements et que cette population n'a pas fait l'objet d'étude scientifique. Pour ces situations exceptionnelles, sous la recommandation d'un médecin spécialiste un comité de convenance pourrait être mis à contribution. D'autres cliniciens considèrent toutefois que l'état actuel des connaissances pour cette population particulière est insuffisant pour que l'INESSS formule une position à l'échelle provinciale sous la base d'opinions d'experts basés sur quelques rares cas, et ce, malgré la plausibilité biologique. Questionnés sur les résultats de la prépublication de RECOVERY, qui proviennent en fait d'une analyse de sous-groupe de l'ECRA (les participants n'ont pas été répartis aléatoirement selon leur statut d'immunoglobulines, mais plutôt en fonction de leur hospitalisation due à la COVID-19), la majorité des cliniciens consultés trouvait les résultats sur la mortalité intéressants, mais certains ont noté un manque de précision dans la prépublication. En effet, les caractéristiques des participants, notamment leur statut vaccinal et s'ils avaient un antécédent d'infection (expliquant la séropositivité) n'est pas documenté. Il a aussi été soulevé qu'il demeurerait de l'incertitude sur la validité du test sérologique pour des anticorps dirigés contre d'autres variants comme le delta puisque le test a probablement été développé avec un extrait d'antigène (protéine S1/S2) provenant du virus original, ou du variant alpha. De plus, la validation du test utilisé et développé au Royaume-Uni a aussi probablement été faite avec du sérum de patients infectés au début de la pandémie ou lors de la vague avec le variant alpha. Ainsi, sa validité pour l'infection par d'autres variants (avec mutations au sein de la protéine S) est questionnable. Enfin, le fait que des résultats différents ont été obtenus

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		avec le plasma convalescent pour la population séronégative, et ce par la même équipe (RECOVERY) peut paraître surprenant, bien qu'il soit plus facile de quantifier des doses standardisées d'anticorps monoclonaux à fort potentiel neutralisant lorsque des formes recombinantes sont générées en laboratoire. D'ailleurs, la dose utilisée de casirivimab/imdevimab dans RECOVERY est supérieure à celle utilisée dans les essais du fabricant pour d'autres populations et autorisée par Santé Canada (8 g vs 2,4g ou 1,2 g). Bref, considérant que les résultats sont prépubliés et qu'il soit possible que la révision par les pairs entraîne des analyses supplémentaires, une majorité de cliniciens était en faveur de demeurer prudent et de ne pas conseiller l'utilisation de la combinaison casirivimab/imdevimab pour l'instant pour les patients correspondants aux critères de RECOVERY surtout que le test sérologique actuellement disponible au Québec pour mesurer la présence d'anti-protéine S n'a pas été validé pour cette indication, qu'il n'est pas disponible partout et que cette indication n'est pas sur le formulaire de requête risquant ainsi que la demande soit refusée par les laboratoires. Certains trouvaient cependant intéressant de garder une certaine ouverture pour des cas exceptionnels où il n'y a que peu d'options alors qu'une minorité était au contraire favorable à permettre un usage au cas par cas pour les patients correspondants aux critères de l'essai basé sur le fait que RECOVERY est une bonne étude et que les données sur la mortalité sont convaincantes. Néanmoins, de façon générale, les cliniciens trouvent, l'impact sur les ressources financières très important en considérant l'estimation du nombre de patients à traiter pour éviter une hospitalisation dans les différentes études (population ambulatoire). Le nombre de patients vaccinés à traiter pour éviter une hospitalisation serait nécessairement plus important et jugé démesuré. En outre, la faisabilité de l'administration d'un tel traitement en ambulatoire semble difficile en raison des ressources humaines, organisationnelles et financières importantes auxquelles leur utilisation serait associée. Les centres de dépistage de la COVID-19 seraient potentiellement une avenue à explorer selon certains cliniciens, bien que ces structures soient fort possiblement appelées à disparaître une fois l'urgence sanitaire levée. En résumé, pour des raisons cliniques, économiques et organisationnelles, les cliniciens jugent qu'il ne serait pas approprié de recourir à ces traitements d'emblée chez des patients correspondant aux critères d'inclusion des études (avec symptômes d'intensité légère à modéré et à risque élevé de complication de la COVID-19) et ont une opinion mitigée quant à leur utilisation pour les mêmes motifs. Par contre, ils pourraient avoir une certaine place pour des personnes présentant des symptômes de la COVID-19 d'intensité légère à modérée et à

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		risque élevé de complication dans la mesure où ils souffrent d'une condition médicale sous-jacente pour laquelle une réponse immunitaire humorale et/ou vaccinale sous-optimale⁸⁸ a été documentée dans la littérature ou est anticipée par le médecin traitant. Des analyses pharmacoéconomiques tenant compte du coût des traitements et de la durée moyenne des hospitalisations pour les populations ciblées pourraient s'avérer utiles pour mieux apprécier les retombées potentielles des traitements considérant que les hospitalisations sont dispendieuses pour le système de santé et que les personnes ciblées séjournent souvent plus longtemps à l'hôpital.
Septembre 2021	• Place des anticorps neutralisants à différents stades de la maladie (prophylaxie, non hospitalisé, ou hospitalisé) • Équivalence d'une administration par voie IV vs SC	Avec la progression des cas menant à des hospitalisations (particulièrement chez les non immunisés adéquatement) et du variant delta, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire, ont été invités, le 1^{er} septembre dernier, à rediscuter de la place du sotrovimab et de la combinaison casirivimab/imdevimab (résultats qui n'ont toujours pas été publiés dans un journal révisé par les pairs). Ils ont réitéré leur appui aux positions antérieures publiées le 2 juillet à l'exception de celles sur la combinaison bamlanivimab/etesevimab qui est non disponible au Canada et qui ne devrait pas être nommée comme une des options possibles considérant la circulation du variant delta. Ils ont aussi été invités à échanger sur la possibilité d'offrir le sotrovimab ou la combinaison casirivimab/imdevimab aux personnes • à risque élevé de développer des complications de la COVID-19 menaçant le pronostic vital en raison d'une condition médicale sous-jacente qui pourrait interférer avec le développement d'une réponse immunitaire humorale anti-SRAS-CoV-2 ; • qui sont hospitalisées pour une autre raison que la COVID-19 ; • et qui développent des symptômes légers à modérés associés à l'infection par le SRAS-CoV-2, qui se confirme par RT-PCR, au cours de leur épisode de soins. Les opinions étaient partagées puisque cette population n'a pas été étudiée et que les avantages cliniques demeurent incertains, bien qu'elle possède plusieurs caractéristiques des participants aux essais cliniques. Pour la majorité des cliniciens consultés, ces options pourraient être envisagées au cas par cas dans des situations exceptionnelles alors que pour

⁸⁸ En raison de cette condition ou le traitement de celle-ci.

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		une minorité, l'usage en milieu hospitalier, pour cette population ciblée, serait à déconseiller faute de preuve scientifique. Les cliniciens ont aussi été invités à donner leur opinion sur les recommandations étatsuniennes mentionnant qu'il est raisonnable d'offrir une injection sous-cutanée (SC) de casirivimab/ imdevimab si un patient ne peut recevoir une injection IV, basé possiblement sur les résultats en prophylaxie post-exposition. Certains des cliniciens consultés avaient un grand malaise, bien qu'ils reconnaissant que ce soit plus pratique. Selon eux, la pharmacocinétique varie selon la voie d'administration et rien ne garantit que les avantages potentiels de la perfusion sur la prévention des hospitalisations de plus de 24 heures se reproduisent avec une injection SC. L'usage du casirivimab/imdevimab en prophylaxie post-exposition (injection sous-cutanée) a aussi été discuté. Malgré la publication des résultats favorables sur la symptomatologie dans un journal révisé par les pairs, le contexte actuel au Québec, l'absence d'un Arrêté d'urgence de Santé Canada pour cette indication, le coût et les enjeux organisationnels couplés à la rareté de la main-d'œuvre infirmière ne permettent pas de conseiller l'usage en dehors d'un protocole de recherche.
9 décembre 2021	Définir la place du sotrovimab et de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les patients non hospitalisés à risque d'évolution défavorable, ainsi que celle du casirivimab/imdevimab chez les patients hospitalisés	Avec la publication dans un journal révisé par les pairs des résultats de l'essai clinique sur la combinaison casirivimab/imdevimab chez les patients non hospitalisés à risque d'évolution défavorable, la disponibilité de doses d'anticorps neutralisants, la mise en place progressive d'une infrastructure permettant un usage optimal des anticorps neutralisants dans un contexte de COVID-19, ainsi que les nouvelles recommandations de l'OMS et de la table de l'Ontario, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été invités le 25 octobre dernier, à rediscuter de la place du sotrovimab et de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les patients non hospitalisés à risque d'évolution défavorable, ainsi que de la place de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les patients hospitalisés. Durant la semaine du 1^{er} novembre, des cliniciens de différentes expertises, collaborant avec l'INESSS depuis le début de la pandémie sur les traitements à visés thérapeutiques, ont aussi été invités à réagir, par courriel, aux propositions de positions de l'INESSS sur les critères d'éligibilité aux anticorps neutralisants pour les personnes non hospitalisées à risque d'évolution défavorable et non adéquatement vaccinées. Les échanges ont eu lieu AVANT la prépublication des résultats de l'essai NCT04426695 et l'apparition du variant Omicron. Par ailleurs, la prophylaxie n'a pas été rediscutée depuis la dernière mise à jour puisque les

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		mêmes enjeux identifiés en septembre 2021 persistent (détails tableau D-3, annexe D). Concernant les patients non hospitalisés, la majorité des cliniciens consultés était favorable à un élargissement des critères d'éligibilité et à suivre les critères d'inclusion utilisés dans les essais cliniques publiés. Leur opinion se justifie par le caractère convaincant des résultats publiés, le profil d'innocuité sécuritaire, le contexte épidémiologique actuel (moins de cas requérant une hospitalisation comparativement aux vagues précédentes en raison notamment du statut vaccinal des Québécois) et la disponibilité (bien que limitée) de doses d'anticorps neutralisants dans la réserve canadienne. Pour certains cliniciens, les critères actuels (personnes non immunisées adéquatement AVEC une immunodéficience) sont trop restrictifs et visent une population très peu étudiée du fait que les personnes présentant une immunodéficience sont toujours très minoritaires dans les études publiées à ce jour. D'un point de vue scientifique, il apparaît difficile pour ces cliniciens de justifier d'être plus restrictif que les critères d'études publiées, bien que cela puisse se comprendre par rapport aux enjeux organisationnels et à l'approvisionnement. À cet effet, il a été mentionné que tous les patients éligibles qui sont diagnostiqués dans les centres de dépistage n'auront pas nécessairement accès aux anticorps neutralisants, faute d'évaluation et de prescription par un médecin. Certains cliniciens ont également soulevé de possibles enjeux éthiques, craignant que l'élargissement des critères entraîne une pénurie chez les patients avec une immunodéficience, d'autant que beaucoup d'entre eux ne répondent pas aux vaccins pour diverses raisons. Il a en effet été mentionné que tous les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide qui avaient bénéficié d'un traitement avec des anticorps neutralisants dans un établissement de santé du Québec étaient vaccinés et âgés de moins de 40 ans. Des enjeux d'équité ont aussi été soulevés du fait que certains milieux de soins québécois sont déjà organisés pour l'administration d'anticorps neutralisants, alors que d'autres milieux ne sont pas prêts ou ne voient pas la pertinence à mettre en place une infrastructure du fait de la faible taille que représente la niche des personnes avec une immunodéficience. Il a également été mentionné qu'une absence ou un faible taux de mortalité avait été rapporté dans les études réalisées chez des patients à risque non hospitalisés et qu'il pourrait s'avérer plus pertinent d'ouvrir l'accès aux anticorps neutralisants chez les patients hospitalisés séronégatifs pour diminuer la mortalité. Certains cliniciens craignent en effet que face au nombre de patients non vaccinés présentant des facteurs de risque de complication, le stock d'anticorps neutralisant disponible au Québec soit rapidement épuisé dans un objectif de prévenir des hospitalisations, alors que les patients hospitalisés séronégatifs pourraient en bénéficier d'avantage considérant les bénéfices cliniques

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		rapportés sur la mortalité. Concernant les patients hospitalisés, bien que certains cliniciens consultés regrettent que les résultats de l'étude RECOVERY n'aient pas fait l'objet d'une publication dans un journal révisé par les pairs après plus de quatre mois, une majorité d'entre eux était favorable à ce que l'administration de la combinaison casirivimab/imdevimab puisse être considérée au cas par cas chez les patients hospitalisés séronégatifs à l'amorce du traitement (icône orange). Leur opinion se justifie par l'effet observé sur la mortalité, ainsi que par l'ouverture du LSPQ à faire la validation du test sérologique et au MSSS à le décentraliser. Ce dernier élément apparaît en effet primordial pour les cliniciens du fait de l'iniquité actuelle à travers la province en matière de disponibilité, mais aussi car la pertinence clinique du test sérologique anti-protéine S ne se limite pas à l'usage d'anticorps neutralisants chez les patients hospitalisés. Toutefois, les cliniciens consultés ont mentionné l'importance d'une synchronisation entre la publication à venir de l'outil clinique de l'INESSS et la disponibilité du test sérologique à l'échelle du Québec ; ou à minima de mentionner dans l'outil clinique que l'usage d'anticorps neutralisant chez les patients hospitalisés était soumis à la disponibilité du test sérologique dont la validation par le LSPQ est présentement en cours. Par ailleurs, un certain inconfort a été mentionné quant au fait d'écarter les patients séropositifs. En effet, outre les débats probables à venir sur la fiabilité du test sérologique, certains patients séropositifs pourraient ne pas être protégés pour autant en fonction de l'efficacité de leur système immunitaire. En outre, la perception de la directive ministérielle relative à l'usage des anticorps neutralisants, soit de suivre l'outil clinique de l'INESSS, fait craindre à certains cliniciens qu'il soit impossible d'ouvrir les discussions avec les comités de convenance, advenant qu'un clinicien juge pertinent d'administrer ce traitement à un cas particulier ne rencontrant pas les critères d'éligibilité de l'outil clinique à venir de l'INESSS. Toutefois, il a également été mentionné que l'ouverture des critères d'éligibilité à des patients pour lesquels il n'y a pas de littérature disponible dépasse le cadre du mandat de l'INESSS, particulièrement dans un contexte de stock limité, et que cela appartenait au jugement du clinicien. Par ailleurs, la dose de casirivimab/imdevimab administrée aux patients de l'étude RECOVERY (i.e. 4 g de chaque, soit 8 g) a également soulevé des interrogations du fait que la rationnelle d'une dose si élevée ne soit justifiée nulle part et que cela conduirait à un épuisement rapide des stocks disponibles.

		À la suite de la rencontre virtuelle du 25 octobre où une majorité des cliniciens était favorable à un élargissement des critères d'éligibilité chez les personnes non hospitalisées à risque d'évolution défavorable et non adéquatement vaccinées, l'INESSS a extrait des données tirées de la littérature sur les facteurs de risque de complication de la COVID-19 afin d'aider les cliniciens à prendre position par rapport aux nouvelles propositions de l'INESSS. Une majorité d'entre eux s'est ainsi exprimée en faveur de l'ouverture de l'usage des anticorps neutralisants chez les personnes de tout âge atteintes d'obésité avec un IMC de 35 ou plus, de diabète avec médication, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique chronique, de maladie pulmonaire chronique, de maladie cardiovasculaire ou hypertension avérée, d'hémoglobinopathie, d'immunosuppression ; ainsi que chez les personnes de plus de 55 ans particulièrement en présence d'au moins un autre facteur de risque énuméré ci-dessus. Bien qu'il ait été mentionné que certaines études avaient utilisé un IMC de 30 ou plus pour considérer les personnes comme à risque en raison d'une obésité, le grand nombre de personnes potentiellement éligibles dans un contexte de doses qui pourraient devenir limitées et l'approvisionnement difficile a conduit les cliniciens à se prononcer majoritairement en faveur d'une éligibilité des personnes avec un IMC de 35 ou plus et pour lequel le risque de mortalité semble supérieur à 10%. Concernant le diabète, alors qu'il avait été proposé d'ouvrir uniquement l'accès aux personnes avec un diabète non contrôlé ou avec complication, il a été mentionné qu'un tel critère serait difficilement applicable en pratique et que le diabète, sans notion de mauvais contrôle ou de complication, est un facteur de risque largement reconnu dans la littérature avec des catégories de personnes particulièrement à risque telles que les femmes enceintes et les personnes plus âgées. Alors que la mention d'un critère avec une clairance de créatinine (ClCr) inférieure à 60 mL/min n'a pas fait l'unanimité du fait que cela concerne beaucoup de personnes chez les personnes âgées ou car un tel seuil n'est pas toujours décrit dans la littérature, la majorité des cliniciens était favorable à inclure les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique avec une ClCr inférieure à 60 mL/min. Il a également été mentionné que les personnes hémodialysées devaient être éligibles aux anticorps neutralisants selon l'état actuel des connaissances sur le risque de mortalité accru associé à cette comorbidité. Par ailleurs, les cliniciens consultés étaient majoritairement favorables à l'éligibilité des personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique du fait de leur inclusion dans une partie de la littérature et des évidences démontrant que ce paramètre représente un facteur de risque de complication de la COVID-19. Concernant les personnes avec une maladie respiratoire chronique, bien que les avis étaient partagés en raison notamment de la disponibilité des corticostéroïdes par inhalation chez cette population, une
--	--	---

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		majorité de cliniciens était favorable à l'inclusion de ce critère indépendamment de l'âge, notamment du fait que les variants, plus spécifiquement le delta, induisent une plus grande morbidité chez une population plus jeune, comparativement au début de la pandémie. Considérant leur inclusion dans les principaux essais cliniques publiés et les évidences disponibles dans la littérature, les cliniciens consultés étaient également favorables à offrir les anticorps neutralisants aux personnes atteintes de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. Les désordres hématologiques étant considérés comme trop vagues, la grande majorité était d'accord pour ne pas ajouter ce paramètre aux conditions à risque élevé pour recevoir des anticorps neutralisants. Toutefois, il a été mentionné que les hémoglobinopathies représentaient un facteur de risque de mortalité très important et que ce critère devrait être ajouté à la liste des conditions d'éligibilité. Les cliniciens consultés étaient par ailleurs unanimes à maintenir l'accès aux anticorps neutralisants chez les personnes atteintes d'immunosuppression avec immunité cellulaire ou humorale compromise en raison d'une condition sous-jacente (p. ex. VIH non contrôlé ou SIDA, greffe, cancer actif, désordre immunitaire, maladie auto-immune) ou du traitement de celle-ci. Des échanges sur les propriétés immunomodulatrices versus immunosuppressives de certains traitements ont également permis de clarifier l'éligibilité des personnes en fonction du type de médication qu'elles reçoivent. Ainsi il a été convenu d'exclure de la catégorie des immunosuppresseurs, les biothérapies dirigées contre un médiateur spécifique de l'inflammation (p. ex. TNFα, IL-1α, IL-6 ou encore IL-17/23) ainsi que les immunomodulateurs (p. ex. hydroxychloroquine) utilisant en monothérapie puisqu'il n'y a pas d'évidence que la personne est incapable de produire une réponse immunitaire. D'ailleurs, ce sont aussi les conclusions d'un autre comité de travail mis en place par l'INESSS dans le cadre de l'identification des personnes considérées comme <u>immunosupprimées</u> présentant un risque accru de complications liées à la COVID-19. Néanmoins, les cliniciens étaient favorables au fait que les anticorps neutralisants puissent être offerts aux personnes dont le traitement pharmacologique nécessite l'usage d'un inhibiteur des Janus kinases ; d'un antimétabolite, d'un inhibiteur du protéasome, d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ou tout autre chimiothérapie ou agent néoplasique ; d'une immunothérapie ciblant l'activation ou la différenciation des lymphocytes B ou T ; d'un traitement antirejet ou d'un immunosuppresseur. Concernant les femmes enceintes, majoritairement exclues des études sur les anticorps neutralisants, il a été souligné que selon l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec, les femmes enceintes ont un risque d'hospitalisations aux soins intensifs cinq à six

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les cliniciens
		fois plus élevé que la population féminine en générale ainsi qu'un risque accru d'accouchement prématuré. En pratique, au Québec, il a été mentionné qu'aucun problème d'innocuité n'avait été associé à l'usage des anticorps neutralisants chez les femmes enceintes.

Tableau D-4 Historiques de échanges avec les décideurs

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
Été 2021	Vérifier la possibilité de valider et rendre accessible un test sérologique anti-protéine S dans les établissements	Pour la sérologie négative, qui serait un prérequis pour une administration de casirivimab/imdevimab à l'hôpital pour des populations particulières, le MSSS et le LSPQ ont été questionnés sur les plateformes sérologiques disponibles et les indications inscrites au formulaire de requête. Selon l'algorithme développé par le LSPQ, il y a deux principaux tests sérologiques utilisés au Québec soient celui qui détecte des anticorps contre la nucléocapside virale (test de dépistage) et celui qui détecte des anticorps contre la protéine S (test de confirmation). Ce dernier, qui est une plateforme sérologique à haut débit, est disponible au LSPQ et dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHU). Cependant, le test n'a pas été validé pour objectiver la non-réponse au vaccin ni le statut immunitaire du patient à la suite d'une infection (par le virus original ou les variants préoccupants qui circulent). Actuellement, les indications dans le formulaire de requête Sérologie COVID pour lesquelles le laboratoire consent à faire l'analyse sont, en soutien au diagnostic clinique, si l'usager a des complications tardives associées à la COVID-19 ou une maladie respiratoire sévère. Il est aussi possible de faire une demande en soutien aux enquêtes et surveillance épidémiologique sous réserve d'une approbation par le directeur de la santé publique ou son représentant. Par ailleurs, l'actuelle requête ne permet pas de choisir entre le test pour la nucléocapside ou la protéine S. Ainsi, dans le contexte actuel, au moment de la rédaction de cette réponse en continu, le recours à la sérologie pour les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 et qui ont une maladie respiratoire d'intensité légère à modéré, ne seraient pas une des indications permettant l'analyse sérologique avec la plateforme SPIKE. Le MSSS et le LSPQ pourraient procéder à la validation du test une fois les résultats de RECOVERY publiés dans un journal révisé par les pairs.
9 décembre 2021		Le LSPQ, après analyses et validations, a choisi le test sérologique anti-protéine S qui sera déployé dans les établissements au Québec. Ce test rapide permettra de déterminer le statut sérologique des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 en vue de potentiellement recevoir ou non le casirivimab/imdevimab selon le jugement du clinicien, et ce rapidement. L'information a été partagée aux différentes grappes d'Optilab dans la semaine du 29 novembre 2021.

**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

