

11 mai 2022

Réponse rapide

COVID-19 et Fluvoxamine

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

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé 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. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91871-4 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2022

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Fluvoxamine. Québec, Qc : INESSS; 2022. 26 p.

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

COVID-19 et fluvoxamine

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire 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. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

CONSTATS DE L'INESSS À CE JOUR [11 MAI 2022]

En se basant sur la documentation scientifique disponible et de ses incertitudes et tenant compte de l'adaptation de la démarche habituelle, l'INESSS estime que :

L'état actuel des connaissances scientifiques et l'incertitude quant aux bénéfices et aux risques potentiels associés à la prise de fluvoxamine chez les personnes non hospitalisées avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par un test RT-PCR ne permettent pas de soutenir l'usage de la fluvoxamine pour cette population en dehors d'un protocole de recherche et ce, compte tenu que:

- aucune différence statistiquement significative du taux d'hospitalisations dues à la COVID-19 spécifiquement n'a été observée entre le groupe traité avec la fluvoxamine et le groupe ayant reçu un placebo;
- le taux d'hospitalisation de toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec la fluvoxamine comparativement au placebo. Ce dernier résultat est toutefois associé à une marge d'erreur ou incertitude qui le rend fragile;
- aucune différence statistiquement significative du taux de mortalité (dans une analyse par intention de traiter) ou du taux de personnes ayant recours à la ventilation mécanique n'a été observée entre le groupe traité avec la fluvoxamine et le groupe ayant reçu un placebo;
- les limites importantes des études repérées réduisent la portée des conclusions qui peuvent en être tirées, notamment le fait qu'elles ont été effectuées uniquement chez des personnes non vaccinées et avant l'émergence du variant Omicron;
- d'autres études sont nécessaires pour valider le dosage et la durée de traitement de la fluvoxamine, qui variaient d'un ECRA à l'autre;
- bien qu'aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables n'ait été observée dans l'étude TOGETHER entre le groupe traité par la fluvoxamine et le groupe ayant reçu un placebo, une différence statistiquement significative du taux d'observance thérapeutique entre les deux groupes soulève un doute quant à la tolérance de la fluvoxamine;
- la majorité des sociétés savantes qui ont pris position sur le sujet ne recommandent pas l'usage de la fluvoxamine en milieu ambulatoire pour le traitement de la COVID-19 en raison de preuves jugées insuffisantes pour le moment, à l'exception d'un groupe d'experts de l'Ontario qui suggère que la fluvoxamine pourrait être considérée pour les personnes à haut risque de COVID-19 sévère.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

L'INESSS a rédigé cette réponse rapide à la suite de plusieurs publications sur l'efficacité de la fluvoxamine pour prévenir les risques de détérioration clinique et d'hospitalisation à la suite d'une infection à la COVID-19. La fluvoxamine est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) qui est bien connue, largement accessible et abordable. Selon certains chercheurs, la fluvoxamine posséderait toutefois d'autres propriétés pharmacologiques potentiellement intéressantes pour traiter l'infection à la COVID-19. D'abord, la sérotonine joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire et le recrutement de neutrophiles durant le processus de thrombose [Sukhatme *et al.*, 2021]. L'inhibition du captage de la sérotonine par les plaquettes peut ainsi augmenter le temps de saignement. Cependant, l'hypothèse la plus répandue réfère aux propriétés anti-inflammatoires de la fluvoxamine. Selon cette hypothèse, la fluvoxamine activerait le récepteur sigma-1 du réticulum endoplasmique et réduirait la production de cytokines médiée par l'enzyme nécessitant de l'inositol 1 α (IRE1) [Sukhatme *et al.*, 2021].

L'objectif est donc de réaliser une recension sommaire des données publiées sur l'efficacité de la fluvoxamine dans le traitement de la COVID-19. 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, 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.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que la fluvoxamine est efficace et sécuritaire pour :

- prévenir 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 ?

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 de la fluvoxamine dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 ?

Revue de littérature

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 : treatment, fluvoxamine, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2. 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. Il s'agit donc d'une revue rapide en continu.

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

Les autres sources consultées sont notamment le site du National Institutes of Health (NIH), l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

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.

Extraction des données et synthèse :

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques a été faite par un professionnel scientifique. La qualité méthodologique des études a été évaluée par un professionnel scientifique en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) (annexe B).

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide 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 rapide a été effectuée par la vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

État actuel des connaissances scientifiques

Données cliniques sur l'efficacité de la fluvoxamine 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 visée thérapeutique, 20 publications où l'intervention étudiée portait sur le fluvoxamine ont été recensées. Parmi celles-ci, une revue de littérature systématique (RS) avec méta-analyse publiée en avril 2022 a été retenue et analysée de façon critique ci-dessous [Lee *et al.*, 2022]. Les caractéristiques et les résultats des essais cliniques sont présentés respectivement dans les tableaux A-1 et A-2 de l'annexe A. Parmi les publications non retenues, les études observationnelles de cohorte ou de cas-témoins, les revues de littérature avec analyse de coûts et les revues narratives n'ont pas été jugées pertinentes ou de niveau de preuve suffisant pour la présente évaluation.

Revue systématique avec méta-analyse par [Lee *et al.*, 2022]

Pour réaliser cette méta-analyse, les auteurs ont compilé les données de 3 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA), portant les acronymes STOP COVID 1, STOP COVID 2 et TOGETHER, dans 3 modèles mathématiques différents, soit bayésien faiblement neutre, bayésien modérément optimiste et fréquentiste à effets aléatoires et à vraisemblance maximale restreinte (REML) [Lee *et al.*, 2022]. Les modèles bayésiens « faiblement neutre » et « modérément optimiste » ne montrent aucune différence statistiquement significative du taux d'hospitalisations toutes causes confondues entre les 2 groupes de traitement (RR : 0,78, IC 95 % [0,58-1,08] et RR : 0,73, IC 95 % [0,53-1,01], respectivement). Toutefois, le modèle fréquentiste montre une diminution du risque d'hospitalisations toutes causes confondues de 25 % avec la prise de fluvoxamine comparativement au placebo (RR : 0,75, IC 95 % [0,58-0,97] ; $I^2 = 0,2$ %). Le poids attribué à chacun des essais était alors de 1,51 %, 10,59 % et de 87,91 % pour STOP COVID 1, STOP COVID 2 et TOGETHER, respectivement. Toutefois, l'intervalle de confiance présenté est plutôt étendu, ce qui fait que la diminution du taux d'hospitalisations toutes causes confondues observée avec la fluvoxamine pourrait être aussi élevée que 42 %, mais pourrait également être aussi faible que 3 % selon le modèle fréquentiste. Le taux d'hospitalisations toutes causes confondues rapporté dans la méta-analyse pour le groupe traité avec la fluvoxamine était de 8,05 % (88/1093), comparativement à 10,97 % (121/1103) dans le groupe ayant reçu le placebo, ce qui représente une diminution absolue de 2,92 % et un nombre de personnes à traiter de 34,26 (IC 95 % 18,62 à 214,089). Par conséquent, selon ces résultats, il faudrait traiter environ 35 personnes à l'aide de la fluvoxamine pour prévenir une hospitalisation de toutes causes confondues.

Les auteurs ont également calculé les probabilités que la fluvoxamine possède une efficacité selon chacune des méthodes mathématiques utilisées. Ainsi, les probabilités que le risque relatif soit inférieur à 1 (ou les probabilités que la fluvoxamine réduise le risque d'hospitalisations, peu importe l'ampleur de l'effet) sont très élevées selon les 3 modèles (94,1 %, 97,2 % et 98,6 % pour le modèle bayésien faiblement neutre, modérément optimiste et fréquentiste, respectivement). Les probabilités que le risque relatif soit inférieur à 0,9 (ou les probabilités que la fluvoxamine réduise d'au moins 10 % le risque d'hospitalisation) varient de 81,6 à 91,8 %, selon le modèle mathématique utilisé. Sur la base de ces résultats, les auteurs de cette méta-analyse concluent que la fluvoxamine représente une option raisonnable pour les patients ambulatoires à haut risque qui n'ont pas accès aux anticorps monoclonaux du SRAS-CoV-2 ou aux antiviraux directs, ou qui ne peuvent faire partie de protocoles de recherche. Bien qu'aucune méta-analyse n'ait été effectuée sur les données d'innocuité, les auteurs de la RS indiquent que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés touchaient le système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée et anorexie) et le système nerveux central (céphalées, étourdissements, somnolence et nervosité). Ces affirmations correspondent aux informations contenues dans la monographie du produit, dans laquelle il est indiqué que les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt chez au moins 2 % des patients traités par la fluvoxamine étaient les suivants : nausées (9 %), insomnie (4 %), somnolence (4 %), céphalées (3 %) et asthénie, vomissements, nervosité, agitation et étourdissements (2 % chacun) [Association des Pharmaciens du Canada, 2022].

Quelques limites méthodologiques de l'étude doivent néanmoins être soulignées. Tout d'abord, il faut noter que l'essai STOP COVID 2 a été interrompu précocement pour futilité en raison du faible nombre d'événements et n'a été publié dans aucune revue scientifique. Les auteurs de la méta-analyse ont contacté directement les investigateurs pour obtenir les données. Par conséquent, les résultats de l'étude STOP COVID 2 n'ont pas été révisés par les pairs et doivent être considérés avec prudence. Ensuite, les auteurs de cette méta-analyse ont opté pour l'hospitalisation toutes causes confondues comme paramètre d'intérêt principal pour mieux combiner les résultats des différents ECRA, pour répondre aux préoccupations quant à la pertinence du paramètre d'intérêt principal utilisé dans l'étude TOGETHER, ainsi que pour tenir compte de l'utilisation des ressources de soins de santé. En effet, le paramètre principal de l'étude TOGETHER était un composite de visite à l'urgence d'une durée de 6 heures ou plus ou une orientation vers une hospitalisation en raison d'une progression de la COVID-19 dans les 28 jours suivant la randomisation. La pertinence clinique d'un séjour de plus de 6 heures à l'urgence est toutefois contestable puisque cela ne mène pas nécessairement à une hospitalisation. De plus, ce critère n'a pas été utilisé dans d'autres études d'interventions auprès de patients atteints de la COVID-19 non hospitalisés présentant un risque élevé d'hospitalisation et de décès. Bien que les hospitalisations de toutes causes confondues représentent un enjeu majeur du système de santé et soient une donnée plus accessible et pertinente pour la réalisation de cette méta-analyse, la proportion d'hospitalisations de toutes causes ne permet pas de répondre précisément à la question concernant l'efficacité de la fluvoxamine à combattre la COVID-19. Le choix de ce paramètre explique que les données présentées dans la méta-analyse pour les essais TOGETHER

et STOP COVID 1 diffèrent légèrement des données originales publiées. Par exemple, un participant dans le groupe traité avec la fluvoxamine et admis à l'hôpital à la suite d'une importante déshydratation a été considéré comme un événement dans la méta-analyse, alors que l'étude STOP COVID 1 ne rapportait aucun événement pour le paramètre d'intérêt combiné de dyspnée et d'hypoxémie.

Ensuite, cette méta-analyse combine les données de 3 ECRA comportant plusieurs limites importantes (voir l'évaluation de la qualité méthodologique selon la grille ASPC à l'annexe B). D'abord, les populations incluses dans ces essais au départ sont peu représentatives de la population québécoise vulnérable visée actuellement. En effet, les personnes âgées, plus vulnérables aux hospitalisations, n'étaient pas bien représentées dans les études retenues pour la méta-analyse alors que l'âge médian des participants dans les essais STOP COVID 1 et TOGETHER était de 46 et 50 ans, respectivement. Dans l'étude TOGETHER, les participants devaient avoir au moins un des facteurs de risque de la COVID-19 (p. ex. obésité, diabète, maladie cardiovasculaire), ils pouvaient avoir eu une transplantation d'organe ou recevoir un traitement immunosuppresseur, dont une dose de corticostéroïdes équivalente à 10 mg ou plus de prednisone par jour. Étant donné le poids considérable attribué à l'étude TOGETHER dans la méta-analyse, les résultats s'appliqueraient théoriquement à une population plus à risque, malgré les critères d'exclusion de l'étude STOP COVID 1, dans laquelle les participants ne devaient pas être immunocompromis, avoir une maladie pulmonaire sévère, une cirrhose décompensée ou une insuffisance cardiaque de stade III ou IV. Bien que la publication ne rapporte pas la proportion de personnes immunocompromises incluses dans l'étude TOGETHER, leur nombre semble plutôt faible puisqu'aucun participant parmi les 741 personnes dans le groupe traité avec la fluvoxamine n'avait de maladie auto-immune, un seul participant avait un désordre rhumatologique et 25 participants (3 %) avaient un facteur de risque ou une comorbidité non spécifiés. Par ailleurs, bien que les 3 études au départ excluaient les personnes vaccinées, ce qui peut influencer sur le risque d'hospitalisation, 86 des 1497 participants (6 % des participants des 2 groupes confondus) ont rapporté avoir reçu au moins une dose de vaccin à la fin de l'étude. Les auteurs n'ont toutefois pas précisé le nombre de participants vaccinés dans chacun des groupes, ce qui limite l'évaluation du risque de biais. Enfin, l'essai TOGETHER a été réalisé exclusivement au Brésil, où le système de santé n'est pas nécessairement comparable à celui du Québec.

Un autre élément à considérer est la faible observance au traitement et le nombre important de données manquantes qui pourraient avoir introduit un biais important dans chacun des essais. Dans STOP COVID 1, 22,5 % des participants du groupe fluvoxamine n'ont pas complété l'étude comparativement à 26,4 % des participants dans le groupe contrôle. De plus, les auteurs de l'essai TOGETHER rapportent une différence significative entre le taux de participants ayant reçu plus de 80 % des doses possibles dans le groupe fluvoxamine (74 %) et celui dans le groupe ayant reçu le placebo (82 %). Cette différence d'observance était significative malgré le fait que la proportion des effets indésirables était comparable entre les 2 groupes, peu importe leur sévérité. Les problèmes de tolérance ne pouvaient pas expliquer le faible taux d'observance dans le groupe traité avec la fluvoxamine : 11,3 % (84/741) des participants ont cessé la

fluvoxamine en raison de problèmes de tolérance, comparativement à 8,5 % (64/756) des participants dans le groupe ayant reçu le placebo (une différence statistiquement non significative). Ces résultats pourraient toutefois sous-estimer les problèmes de tolérance associés à l'usage de la fluvoxamine, la monographie du produit indiquant que dans des essais cliniques contrôlés menés en Amérique du Nord, 22 % des participants ont arrêté la fluvoxamine en raison d'un effet indésirable [Association des Pharmaciens du Canada, 2022]. Par ailleurs, certaines caractéristiques de base des participants n'ont pas été consignées dans l'essai TOGETHER, dont le délai depuis le début des symptômes (inconnu chez 24 % des participants), malgré un critère d'inclusion explicite à cet effet.

Enfin, les doses de fluvoxamine administrées divergent dans les 3 ECRA. Un dosage progressif jusqu'à l'atteinte de 300 mg par jour de fluvoxamine était prévu dans l'essai STOP COVID 1, alors que les participants recevaient 200 mg de fluvoxamine dès le premier jour dans l'essai TOGETHER. La durée de traitement prévue dans l'essai STOP COVID 1 était de 15 jours alors qu'elle était de 10 jours dans l'essai TOGETHER.

Autres études publiées

Une autre revue systématique avec méta-analyse parue en mars 2022 a combiné les résultats des mêmes 3 ECRA décrites ci-dessus [Guo *et al.*, 2022]. En attribuant à chacun des essais un poids similaire à celui utilisé dans l'étude de Lee et ses collaborateurs (0,8 % à l'étude STOP COVID 1, 11,8 % à l'étude STOP COVID 2 et 87,4 % à l'étude TOGETHER), cette méta-analyse montre une diminution de 31 % du risque de rencontrer le paramètre primaire défini dans l'étude originale (RR : 0,69, IC 95 % [0,54-0,88] ; $I^2 = 31,4$ % ; Cochrane's Q, 2.92). Tel que mentionné précédemment, le paramètre primaire des essais STOP COVID 1 et 2 était différent du paramètre primaire de l'essai TOGETHER et les auteurs de cette méta-analyse ont tenté de les combiner, mais l'interprétation de ce résultat est incertaine. Dans le même article, une seconde méta-analyse a été faite en attribuant à chacun des essais un poids légèrement différent (0,9 % à l'étude STOP COVID 1, 9,2 % à l'étude STOP COVID 2 et 89,9 % à l'étude TOGETHER) pour mesurer l'effet de la fluvoxamine sur les taux d'hospitalisations dues à la COVID-19. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes pour les taux d'hospitalisations dues à la COVID-19 (RR : 0,79, IC 95 % [0,60-1,03]). Cependant, les limites importantes des 3 ECRA réduisent la portée des conclusions qui peuvent être tirées des résultats de la méta-analyse. Les auteurs admettent par ailleurs que le faible nombre d'essais cliniques inclus dans l'analyse rend impossible de détecter une hétérogénéité, les effets de sous-groupe ou la présence d'effets méthodologiques [Guo *et al.*, 2022].

Au moins 2 autres méta-analyses ont été publiées en 2021 et en 2022 [Wen *et al.*, 2022; Kacimi *et al.*, 2021]. Ces méta-analyses ont inclus les études STOP COVID 1 et TOGETHER, ainsi qu'une ou deux études observationnelles de cohortes. Ces deux méta-analyses n'ont pas été analysées dans le cadre des présents travaux puisqu'elles reprenaient les mêmes ECRA que cité précédemment, en plus d'inclure des devis d'étude de plus faible niveau méthodologique.

Enfin, un ECRA supplémentaire, qui n'a pas été inclus dans les méta-analyses retenues, a également été repéré. Au total, seulement 52 personnes ont participé à cette étude monocentrique à simple insu réalisée à Séoul en Corée du Sud [Seo *et al.*, 2022]. Dans cet essai, les participants pouvaient être asymptomatiques, mais ils devaient présenter un test positif au SARS-CoV-2. De plus, les personnes souffrant de comorbidités sévères (p. ex. insuffisance cardiaque de stade III ou IV) ou immunocompromises étaient exclues. Une autre particularité de cet essai était que la dose pouvait être réduite en cas d'intolérance et qu'une réduction de dosage (50 mg 2 fois par jour pour une journée) était prévue à la fin du traitement pour sevrer la médication. L'étude a toutefois été interrompue prématurément en raison de problèmes administratifs, et aucune différence statistiquement significative entre la fluvoxamine et le placebo n'a été observée pour le paramètre principal, soit la détérioration clinique définie par l'un des critères suivants : 1) diminution de la saturation en oxygène de moins de 94 %, 2) une supplémentation en oxygène pour maintenir une saturation de plus de 94 %, 3) une progression de la pneumonie avec présence de dyspnée accompagnée d'une augmentation de l'infiltrat aux rayons X ou un rythme respiratoire de plus de 25 ou 4) une progression sur l'échelle de l'Organisation mondiale de la santé à 4 ou plus.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la fluvoxamine pour le traitement de la COVID-19 en milieu ambulatoire

Détérioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de 3 ECRA portant sur un total de 751 participants, suggère que le risque de détérioration clinique des personnes atteintes de la COVID-19 est similaire avec la fluvoxamine et le placebo.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Hospitalisations de toutes causes confondues

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une RS avec méta-analyse incluant 3 ECRA portant sur un total de 2196 participants, suggère que le risque d'hospitalisation de toutes causes confondues est soit similaire ou plus faible avec la fluvoxamine comparativement au placebo. Un seul des 3 modèles mathématiques utilisés montre une réduction du risque d'hospitalisation toutes causes confondues, alors que les 2 autres modèles ne montrent aucune différence statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Hospitalisations dues à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une RS avec méta-analyse incluant 3 ECRA portant sur un total de 2196 participants, suggère que le risque d'hospitalisation due à la COVID-19 est similaire pour la fluvoxamine et le placebo. Cette démonstration demeure toutefois peu robuste.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 1497 participants, suggère que le risque de mortalité des personnes atteintes de COVID-19 est similaire pour la fluvoxamine et le placebo. Bien qu'une analyse *per protocol* des résultats des 1166 participants ayant pris plus de 80 % des doses suggère que la fluvoxamine réduit le risque de mortalité, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité avec la fluvoxamine et le groupe ayant reçu le placebo dans l'analyse par intention de traiter.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Utilisation de la ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de 2 ECRA portant sur un total de 1649 participants, suggère que l'administration de la fluvoxamine ne permet pas de réduire le recours à la ventilation mécanique chez les personnes atteintes de COVID-19 en milieu ambulatoire. Cette démonstration demeure toutefois peu robuste.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Innocuité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA portant sur un total de 1497 participants, suggère que le risque d'effets indésirables de grades 1 à 5 est similaire entre la fluvoxamine et le placebo dans le traitement de la COVID-19. Toutefois, sur la base de cette même étude, l'observance au traitement, définie par la prise de plus de 80 % des doses, était statistiquement réduite dans le groupe traité avec la fluvoxamine comparativement au groupe ayant reçu le placebo.

Niveau de preuve scientifique : Faible

Positions des autres organisations en santé et instances gouvernementales

Au Canada, un organisme de la Colombie-Britannique a publié une mise à jour de ses recommandations le 12 avril 2022, dans laquelle il est indiqué que la fluvoxamine n'est pas recommandée en raison de l'incertitude du bénéfice et du risque d'effets indésirables associés à la dose évaluée, en particulier chez les personnes vulnérables et âgées [BC COVID Therapeutics Committee, 2022]. Toutefois, un groupe d'experts de l'Ontario suggère que la fluvoxamine pourrait être considérée pour les personnes à haut risque de maladie sévère de la COVID-19, soit les personnes ayant un risque de 5 % ou plus d'hospitalisation ou les personnes immunocompromises [Ontario COVID-19 Science Advisory Table, 2022]. Cependant, le groupe ne précise pas ce qu'il considère comme un risque de 5 % ou plus et il spécifie que cette recommandation présente un équilibre entre la très faible certitude des preuves d'un bénéfice pour la prévention de l'hospitalisation et le besoin d'options de gestion pour une maladie légère avec un profil de sécurité raisonnable.

Pour le moment, la fluvoxamine n'est pas recommandée pour le traitement de la COVID-19 par les autorités scientifiques américaines. Le National Institutes of Health (NIH) a évalué les 3 ECRA susmentionnées et a jugé les preuves insuffisantes pour le moment. L'organisme Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande l'usage de fluvoxamine uniquement dans le cadre d'études cliniques, sur la base des données de STOP COVID 1 et TOGETHER. Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France ne recommande pas l'usage de la fluvoxamine dans le traitement de la COVID-19 dans son avis émis le 5 avril 2022, principalement en raison des limites méthodologiques des essais cliniques disponibles à ce jour [ANSM, 2022]. Enfin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'a émis aucune recommandation concernant l'usage de la fluvoxamine dans la plus récente version de son guide clinique paru en mars 2022 [World Health Organization (WHO), 2022].

CONCLUSION

L'état des connaissances est insuffisant à ce jour pour conclure sur l'efficacité de la fluvoxamine pour traiter la COVID-19 en milieu communautaire et prévenir ses complications. Des études de plus grandes envergures sont en cours pour tenter de répondre à cette question et les résultats devraient apparaître au début de 2023 (voir annexe C). Jusqu'à présent, les essais cliniques ont exclu les personnes vaccinées, ce qui limite grandement la généralisabilité et la transférabilité des résultats au contexte québécois actuel où la majorité de la population adulte québécoise est vaccinée. Or, environ 25 % des participants considérés à risque dans l'étude TOGETHER (soit l'ensemble des personnes diabétiques de type 2 et des personnes hypertendues non contrôlées) pourraient répondre adéquatement à la vaccination et ainsi réduire significativement leur risque d'hospitalisation. L'impact des nouveaux variants sur les résultats des essais cliniques est également inconnu. L'étude TOGETHER a été réalisée entre janvier et août 2021, période où le variant Delta émergeait au Brésil alors que l'étude STOP COVID 1 a été réalisée entre avril et août 2020, dès le début de la pandémie. De plus, les études ont soulevé un enjeu important d'observance à la

fluvoxamine. L'usage de fluvoxamine est associé à des effets anticholinergiques, des effets extrapyramidaux et de l'hyponatrémie, potentiellement néfastes chez la population plus âgée [Association des Pharmaciens du Canada, 2022]. Enfin, la consommation de grandes quantités de caféine peut provoquer une agitation, une stimulation excessive, des tremblements, des palpitations, des nausées ou de l'insomnie chez les personnes traitées avec la fluvoxamine [Association des Pharmaciens du Canada, 2022]. Aucun ECRA n'a rapporté avoir contrôlé la prise de caféine chez les participants, cependant ils excluaient pour la plupart les personnes à risque d'interactions médicamenteuses majeures.

RÉFÉRENCES

- ANSM. Utilisation de la fluvoxamine dans la maladie Covid-19. 2022 ;
- Association des Pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques [site Web]. Association pharmaceutique canadienne ; 2022. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search>.
- BC COVID Therapeutics Committee. Clinical Practice Guide for the Use of Therapeutics in Mild-Moderate COVID-19 [site Web]. BC Centre for Disease Control; 2022. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/treatments> (consulté le 2022-04-19).
- Guo CM, Harari O, Chernecki C, Thorlund K, Forrest JI. Fluvoxamine for the Early Treatment of COVID-19: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Trop Med Hyg 2022;
- Kacimi SEO, Greca E, Haireche MA, Sallam ElHawary A, Ould Setti M, Caruana R, et al. The Place of Fluvoxamine in the Treatment of Non-critically ill Patients with COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis. medRxiv 2021:2021.12.19.21268044.
- Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2022;5(4):e226269.
- Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv 2021:2021.12.17.21268008.
- Lenze EJ. Fluvoxamine for early treatment of covid-19: a fully-remote, randomized placebo controlled trial. [site Web]. ClinicalTrials.gov; 2021. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668950> (consulté le 2022-04-12).
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;
- Ontario COVID-19 Science Advisory Table. Fluvoxamine: What prescribers and pharmacists need to know. [site Web]. Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, University of Waterloo School of Pharmacy; 2022. Disponible à : <https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.54.1.0> (consulté le 2022-04-14).
- Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. Lancet Glob Health 2021;

- Seo H, Kim H, Bae S, Park S, Chung H, Sung HS, et al. Fluvoxamine Treatment of Patients with Symptomatic COVID-19 in a Community Treatment Center: A Preliminary Result of Randomized Controlled Trial. *Infect* 2022;54(1):102-13.
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021:763.
- Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Annals of Medicine* 2022;54(1):516-23.
- World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19 [site Web]. World Health Organization; 2022. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2> (consulté le 2022-04-19).

ANNEXE A

Tableau A-1 Caractéristiques des essais contrôlés à répartition aléatoire

Auteurs (date) Acronyme		[Lenze <i>et al.</i> , 2020] STOP COVID 1	[Lenze, 2021] STOP COVID 2	[Reis <i>et al.</i> , 2021] TOGETHER
Pays		É.-U.	É.-U., Canada	Brésil
Période de recrutement		10 avril au 5 août 2020	22 décembre 2020 au 28 septembre 2021	20 janvier au 5 août 2021
Devis d'études		ECRA à double insu	ECRA à double insu	ECRA à double insu
N				
Total		n = 152	n = 547	n = 3323
Groupe intervention		n = 80	n = 272	n = 741
Groupe comparateur		n = 72	n = 275	n = 756
Caractéristique de la population incluse	Critères d'inclusion	Adultes de plus de 18 ans, vivant dans la communauté et souffrant d'une infection par le SARSCoV-2 confirmée par PCR, et qui ont présenté des symptômes dans les 7 jours précédant la première dose du médicament à l'étude. <u>Durée médiane des symptômes avant randomisation (interquartile) [intervalle] :</u> Groupe fluvoxamine : 4 (3-5) [1-7] Groupe placebo : 4 (3-5) [1-7] <u>Saturation en oxygène (interquartile) [intervalle] :</u> Groupe fluvoxamine : 97 (96-98) [93-99] Groupe placebo : 97 (96-98) [92-99]	Adultes de plus de 30 ans, vivant dans la communauté et souffrant d'une infection par le SARSCoV-2 confirmée par PCR, qui ont présenté des symptômes dans les 6 jours précédant la première dose du médicament à l'étude et qui avaient des facteurs de haut risque. <u>Durée médiane des symptômes avant randomisation :</u> Groupe fluvoxamine : 5 jours Groupe placebo : n.d.	Adultes de plus de 18 ans, vivant dans la communauté et souffrant d'une infection par le SARSCoV-2 confirmée par PCR, et qui ont présenté des symptômes dans les 7 jours précédant la première dose du médicament à l'étude et qui avaient au moins un facteur de haut risque. <u>Durée moyenne des symptômes avant randomisation :</u> Groupe fluvoxamine : 3,8 jours* *Donnée manquante pour 23 % des participants Groupe placebo : n.d.* *Donnée manquante pour 24 % des participants

Auteurs (date) Acronyme		[Lenze <i>et al.</i> , 2020] STOP COVID 1	[Lenze, 2021] STOP COVID 2	[Reis <i>et al.</i> , 2021] TOGETHER
	Âge	Âge médian (interquartile) [intervalle] : Groupe fluvoxamine : 46 (35-58) [20-75] Groupe placebo : 45 (36-54) [21-69]	Âge médian : Groupe fluvoxamine : 47 Groupe placebo : n.d.	Âge médian (interquartile) : Groupe fluvoxamine : 50 (39–56) Groupe placebo : 49 (38–56)
	Homme	Groupe fluvoxamine : 30 % Groupe placebo : 26 %	Groupe fluvoxamine : 38 % Groupe placebo : n.d.	Groupe fluvoxamine : 45 % Groupe placebo : 40 %
	Comorbidités	<u>Asthme (%)</u> Groupe fluvoxamine : 21 % Groupe placebo : 13 % <u>Hypertension (%)</u> Groupe fluvoxamine : 19 % Groupe placebo : 21 % <u>Diabète (%)</u> Groupe fluvoxamine : 11 % Groupe placebo : 11 % <u>Cholestérol élevé (%)</u> Groupe fluvoxamine : 9 % Groupe placebo : 10 % <u>Hyperthyroïdie (%)</u> Groupe fluvoxamine : 8 % Groupe placebo : 8 % <u>Anxiété (%)</u> Groupe fluvoxamine : 6 % Groupe placebo : 1 % <u>Ostéoarthrite ou arthrite rhumatoïde (%)</u> Groupe fluvoxamine : 5 % Groupe placebo : 4 % <u>Dépression (%)</u> Groupe fluvoxamine : 1 % Groupe placebo : 6 % <u>IMC égal ou supérieur à 30 (%)</u> Groupe fluvoxamine : 54 % Groupe placebo : 58 %	<u>Hypertension (%)</u> Groupe fluvoxamine : 21 % Groupe placebo : n.d. <u>Diabète (%)</u> Groupe fluvoxamine : 9 % Groupe placebo : n.d. <u>IMC égal ou supérieur à 30 (%)</u> Groupe fluvoxamine : 44 % Groupe placebo : n.d.	<u>Maladie cardiaque chronique (%)</u> Groupe fluvoxamine : 1 % Groupe placebo : 1 % <u>Hypertension non contrôlée (%)</u> Groupe fluvoxamine : 14 % Groupe placebo : 12 % <u>Maladie pulmonaire chronique (%)</u> Groupe fluvoxamine : 1 % Groupe placebo : <1 % <u>Désordre rhumatologique (%)</u> Groupe fluvoxamine : <1 % Groupe placebo : 0 % <u>Désordre neurologique chronique (%)</u> Groupe fluvoxamine : 1 % Groupe placebo : 1 % <u>Diabète type 1 (%)</u> Groupe fluvoxamine : 3 % Groupe placebo : 3 % <u>Diabète type 2 (%)</u> Groupe fluvoxamine : 14 % Groupe placebo : 12 % <u>Maladie auto-immune (%)</u> Groupe fluvoxamine : 0 % Groupe placebo : <1 % <u>Tout autre facteur de risque ou comorbidité (%)</u> Groupe fluvoxamine : 3 % Groupe placebo : 3 %

Auteurs (date) Acronyme		[Lenze <i>et al.</i> , 2020] STOP COVID 1	[Lenze, 2021] STOP COVID 2	[Reis <i>et al.</i> , 2021] TOGETHER
				<u>IMC égal ou supérieur à 30 (%)</u> Groupe fluvoxamine : 51 % Groupe placebo : 50 %
Critères d'exclusion de l'essai		- Déjà hospitalisé - Début des symptômes plus de 7 jours - Pas de symptômes de COVID-19 au moment de la participation - Incapable de faire les procédures de l'étude - N'habite pas dans la région - Maladie pulmonaire interstitielle - Immunocompromis - Suicidaire ou psychotique - Déficit cognitif (démence ou Alzheimer) - Cancer métastatique - Insuffisance cardiaque terminale - Médication exclue : Prednisone plus de 20 mg/jour, azithromycine, hydroxychloroquine, agent biologique immunosuppresseur (belimumab). - Test négatif à la COVID-19 - Participation à une autre étude	- Maladie sévère nécessitant hospitalisation - Comorbidités instables (cirrhose décompensée) - Immunocompromis (transplantation d'organe, BMT, stéroïdes haute dose plus de 20 mg par jour, tocilizumab) - Participation à une autre étude clinique - Incapable de suivre les consignes de l'étude - Médication exclue : donepezil, sertraline, warfarine, phénytoïne, clopidogrel, millepertuis, ISRS, IRSN, ATC, alprazolam ou diazépam, théophylline, tizanidine, clozapine, olanzapine. - Maladie bipolaire - Vacciné	- Diagnostic pour SARS-CoV-2 négatif (test rapide négatif) - Condition respiratoire aiguë compatible avec COVID-19 et ayant nécessité hospitalisation antérieurement - Condition respiratoire aiguë autre cause - Vacciné contre SARSCoV-2 - Dyspnée secondaire à autres causes infectieuses ou maladies chroniques - Utilisation ISRS - Suicidaire ou psychotique - Incapable de suivre les consignes de l'étude
Intervention		Fluvoxamine 50 mg au jour 1, 100 mg 2 fois par jour aux jours 2 et 3, 100 mg 3 fois par jour (jours 4 à 15)	Fluvoxamine 50 mg au jour 1, puis 100 mg 2 fois par jour (jours 2 à 15)	Fluvoxamine 100 mg 2 fois par jour pour 10 jours
Comparateur		Placébo même posologie	Placébo même posologie	Placébo même posologie
Paramètres d'intérêt		<u>Paramètre primaire</u> Détérioration clinique Définition : 1) Dyspnée ou hospitalisation pour dyspnée ou pneumonie et	<u>Paramètre primaire</u> Détérioration clinique Définition : 1) Dyspnée ou hospitalisation pour dyspnée ou pneumonie et	<u>Paramètre primaire</u> Composite de visite à l'urgence d'une durée de 6 heures ou plus ou une orientation vers une hospitalisation en raison d'une progression de la COVID-19 dans les 28 jours suivant la randomisation.

Auteurs (date) Acronyme	[Lenze <i>et al.</i> , 2020] STOP COVID 1	[Lenze, 2021] STOP COVID 2	[Reis <i>et al.</i> , 2021] TOGETHER
	2) Saturation en oxygène de moins de 92 % <u>Paramètres secondaires</u> Détérioration clinique sur une échelle Nombre de jours sous oxygène, nécessitant hospitalisation ou ventilation. Changement dans le symptôme le plus sévère entre la randomisation et le jour 15 Événements dans la période d'observation de 30 jours après la fin du traitement (visite à l'urgence, hospitalisation)	2) Saturation en oxygène de moins de 92 % <u>Paramètres secondaires</u> Auto-évaluation aux jours 15 et 90 en utilisant l'échelle de Santé globale PROMIS	<u>Paramètres secondaires</u> Élimination du virus Hospitalisation reliée à la COVID-19 Hospitalisation toute cause Délai avant hospitalisation (jours) Nombre de jours d'hospitalisation Visite à l'urgence d'au moins 6 heures Mortalité (intention de traiter) Délai avant mortalité (jours) Ventilation mécanique Durée de la ventilation (jours) Observance Mortalité (per protocole) Effets secondaires, grades 1 à 5
Limites et biais	Paramètre d'intérêt principal combiné Exclusion des personnes à risque Petits nombres de participants et d'événements, un seul centre Les participants mesuraient eux-mêmes leur saturation en oxygène Plus de 20 % des participants n'ont pas répondu au sondage au jour 15. Bien qu'aucune hospitalisation dans le groupe fluvoxamine n'a été documentée, les auteurs mentionnent qu'une hospitalisation ou une visite aux urgences en dehors de la région pourrait avoir eu lieu. Suivi court de 30 jours.	Arrêt prématuré de l'étude en raison du faible nombre d'événements	Paramètre d'intérêt principal combiné Observance estimée à 74 % dans le groupe fluvoxamine (vs 82 % pour le placebo), la différence est statistiquement significative. Aucune différence significative dans les effets secondaires rapportés entre les 2 groupes, mais 84 participants ont cessé la fluvoxamine et 64 participants ont cessé le placebo en raison de problèmes de tolérance. Suivi court de 28 jours.

Tableau A-2 Résultats des essais contrôlés à répartition aléatoire

Auteur Année	Paramètres d'intérêt	Résultats Intervention	Résultats comparateur	RR (IC 95 %)	P	Conclusions des auteurs
[Lenze et al., 2020]	<u>Paramètre primaire</u> Détérioration clinique (les 2 critères)	0/80 (0 %)	6/72 (8,3 %)	Différence absolue : 8,7 % (1,8-16,4) RR ¹ : 0,07 (0,004-1,21)	0,009 0,07	<i>In this preliminary study of adult outpatients with symptomatic COVID-19, patients treated with fluvoxamine, compared with placebo, had a lower likelihood of clinical deterioration over 15 days. However, the study is limited by a small sample size and short follow-up duration, and determination of clinical efficacy would require larger randomized trials with more definitive outcome measures.</i>
	<u>Paramètre secondaire</u> Nombre de jours sous oxygène, nécessitant hospitalisation ou ventilation.	0/80 (0 %)	4/72 (5,6 %)	RR : 0,1 (0,01-1,83)	0,12	
[Lenze, 2021]	<u>Paramètre primaire</u> Détérioration clinique (les 2 critères)	13/272 (4,8 %)	15/275 (5,5 %)	RR : 0,88 (0,42-1,81)	0,72	<i>The STOP COVID 2 trial was stopped for futility in May 2021 after an interim analysis found that the low event rate seen in the trial was associated with a less than 10% conditional probability of demonstrating efficacy within an attainable sample size based on recruitment rate.</i>
	<u>Paramètre secondaire</u> Hospitalisation pour la COVID	9/272	10/275	RR : 0,91 (0,38-2,20)	0,83	
[Reis et al., 2021]	<u>Paramètre primaire</u> Composite de visite à l'urgence d'une durée de 6 heures ou plus ou une orientation vers une hospitalisation en raison d'une progression de la COVID-19 dans les 28 jours suivant la randomisation.	Intention-to-treat: 79/741 (10,7%) Modified intention-to-treat: 78/740 (10,5%)	Intention-to-treat: 119/756 (15,7%) Modified intention-to-treat: 115/752 (15,3%)	RR : 0,68 (0,52-0,88) RR : 0,69 (0,53-0,90)	0,004 0,007	<i>We found a clinically important absolute risk reduction of 5,0%, and 32% RR reduction, on the primary outcome of hospitalisation defined as either retention in a COVID-19 emergency setting or transfer to tertiary hospital due to COVID-19, consequent on the administration of fluvoxamine for 10 days.</i> <i>Given fluvoxamine's safety, tolerability, ease of use, low cost, and widespread availability, these findings might influence national and international guidelines on the clinical management of COVID-19.</i>
	<u>Paramètre secondaire</u> Hospitalisation pour la COVID	75/741 (10 %)	97/756 (13 %)	OR: 0,77 (0,55-1,05)	0,1	

¹ Le RR n'était pas présenté dans l'article original, il a été calculé à partir du nombre d'événements rapportés, à l'aide de l'outil suivant : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

Auteur Année	Paramètres d'intérêt	Résultats Intervention	Résultats comparateur	RR (IC 95 %)	P	Conclusions des auteurs
	<u>Paramètre secondaire</u> Ventilation mécanique	26	34	RR : 0,77 (0,45-1,30)	0,33	
	<u>Paramètre secondaire</u> Mortalité	Intention-to-treat 17/741 (2%)	Intention-to-treat 25/756 (3%)	Intention-to-treat OR: 0,80 (0,43-1,51)	Intention -to-treat 0,24	
		Per protocol 1/548 (<1%)	Per protocol 12/618 (2)	Per protocol OR: 0,09 (0,01-0,47)	Per protocol 0,022	
	<u>Paramètre secondaire</u> Adhésion au traitement	548/741 (74 %)	618/738 (82 %)	OR : 0,62 (0,48–0,77)	0,000 3	
	<u>Paramètre secondaire</u> Effets indésirables					
	Grade 1	20/741 (3 %)	11/756 (1 %)	OR : 1,88 (0,91–4,09)	0,096	
	Grade 2	72/741 (10 %)	81/756 (11 %)	OR : 0,91 (0,64–1,25)	0,52	
	Grade 3	38/741 (5 %)	50/756 (7 %)	OR : 0,76 (0,49–1,18)	0,22	
	Grade 4	21/741 (3 %)	20/756 (3 %)	OR : 1,07 (0,58–2,01)	0,82	
	Grade 5	18/741 (2 %)	26/756 (3 %)	OR : 0,70 (0,37–1,28)	0,25	

Auteur Année	Paramètres d'intérêt	Résultats Intervention	Résultats comparateur	RR (IC 95 %)	P	Conclusions des auteurs
[Seo <i>et al.</i> , 2022]	<u>Paramètre primaire</u> Détérioration clinique définie par l'un des critères suivants : • diminution de la saturation en oxygène de moins de 94 % • supplémentation en oxygène pour maintenir une saturation de plus de 94 % • une aggravation de la pneumonie avec présence de dyspnée et une augmentation de l'infiltrat aux rayons X ou un rythme respiratoire de plus de 25 • progression sur l'échelle de l'Organisation mondiale de la santé à 4 ou plus.	2/26 (7,7 %)	2/26 (7,7 %)	Différence absolue : 0 (-17,37-17,37)	>0,99	<i>In this study, fluvoxamine was not associated with a reduction in clinical deterioration in adult patients with mild to moderated COVID-19 who were admitted to the CTC.</i>

ANNEXE B

Tableau B-1 Évaluation de la qualité méthodologique de l'essai STOP COVID 1 selon la grille ASPC

Population de l'étude et méthode d'échantillonnage	Validité interne	Contrôle de la confusion	Analyse	Applicabilité	Niveau de preuve
Cet ECRA de phase II à double insu unicentrique portant sur 152 participants non vaccinés, suggère que la fluvoxamine à raison de 50 mg au jour 1, 100 mg BID aux jours 2 et 3, suivi de 100 mg TID des jours 4 à 15, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de dyspnée et d'hypoxémie liées à la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.					
Faible à modérée Population : COVID-19, non hospitalisée, 18 ans et plus, en bonne santé. Échantillon non représentatif de la population à risque (p. ex. exclusion des personnes immunocompromises, cancer métastatique, insuffisance cardiaque terminale) Méthode d'échantillonnage acceptable Taux de participation faible	Faible à modérée Plus de 20 % de données manquantes Les participants se sont autoévalués en utilisant l'équipement fourni. Les investigateurs suivaient les patients à distance par téléphone uniquement.	Modérée à forte Les groupes étaient semblables. L'évaluation des symptômes de COVID pourrait avoir été biaisée.	Forte Les tests statistiques conviennent.	Faible à modérée Les caractéristiques de la population à l'étude n'étaient pas semblables à celles du groupe auprès duquel on souhaite généraliser les résultats.	Modérée

Tableau B-2 Évaluation de la qualité méthodologique de l'essai TOGETHER selon la grille ASPC

Population de l'étude et méthode d'échantillonnage	Validité interne	Contrôle de la confusion	Analyse	Applicabilité	Niveau de preuve
Cet ECRA de phase III à double insu unicentrique portant sur 1497 participants non vaccinés, atteints de COVID-19, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, suggère que la fluvoxamine à raison de 100 mg BID pour 10 jours, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de séjour à l'urgence de 6 heures ou plus ou une orientation vers une hospitalisation en raison d'une progression de la COVID-19 dans les 28 jours suivants la randomisation.					
Forte Population : COVID-19, non hospitalisée, 18 ans et plus, 11 villes au Brésil, avec au moins un facteur de risque parmi : diabète, HTA, maladie cardiaque, maladie pulmonaire, asthme, fumeur, obésité, transplanté, insuffisance rénale stade IV, immunosupprimé ou plus de 10 mg/jr de prednisone, histoire de cancer dans les 6 derniers mois ou traité pour un cancer ou plus de 50 ans, non vaccinés. Méthode d'échantillonnage acceptable	Faible à modérée Plus de 20 % des participants dans chacun des groupes n'ont pas reçu plus de 80 % des doses per protocole.	Modérée Les groupes étaient semblables, mais différence statistiquement significative de l'observance entre les 2 groupes. Délai depuis le début des symptômes à la randomisation : 24 % de données manquantes.	Forte Les tests statistiques conviennent.	Faible à modérée Les caractéristiques de la population à l'étude étaient quelque peu semblables à celles du groupe auprès duquel on souhaite généraliser les résultats, à l'exception de la vaccination. Étude effectuée uniquement au Brésil.	Modérée

Tableau B-3 Appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt

Population : Adultes infectés par le SARS-CoV-2 Intervention : Fluvoxamine Comparaison : Placébo						
Paramètres d'intérêt	Nombre d'études (nombre de patients)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Détérioration clinique *Définition variable dans les études	3 ECRA (751 patients) [Lenze, 2021; Lenze <i>et al.</i> , 2020]	Le risque de détérioration clinique est similaire avec la fluvoxamine et le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Devis approprié, risque de biais modéré, petits échantillons de patients, peu de centres, proportion importante de données manquantes dans une des études.	Faible
			Cohérence	Élevée	Aucune différence significative dans les 3 ECRA.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est insuffisant, les résultats ne montrent aucun effet de la fluvoxamine sur la détérioration clinique.	
			Généralisabilité	Faible	Études menées avant l'apparition des variants et de la vaccination et qui excluaient certains groupes de personnes à risque (immunocompromis)	
Hospitalisation toutes causes confondues	1 RS qui inclut 3 ECRA (2196 patients) [Lee <i>et al.</i> , 2021]	Le risque d'hospitalisation est similaire ou plus faible avec la fluvoxamine comparativement au placebo.	Qualité méthodologique	Faible	Le nombre d'ECRA inclus dans la RS est très petit, la taille d'échantillonnage est potentiellement insuffisante pour détecter de petits effets. L'un des ECRA pèse beaucoup plus que les 2 autres dans la méta-analyse.	Faible
			Cohérence	Sans objet		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'effet minimal espéré est de 3 %.	
			Généralisabilité	Faible	Exclusion des patients vaccinés. Très peu de personnes immunocompromises.	
Hospitalisation due à la COVID-19	1 RS qui inclut 3 ECRA (2196 patients) [Guo <i>et al.</i> , 2022]	Le risque d'hospitalisation due à la COVID-19 est similaire pour la fluvoxamine et le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Le nombre d'ECRA inclus dans la RS est très petit, la taille d'échantillonnage est potentiellement insuffisante pour détecter de petits effets. L'un des ECRA pèse beaucoup plus que les 2 autres dans la méta-analyse.	Faible
			Cohérence	Sans objet		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucune différence significative n'a été observée.	
			Généralisabilité	Faible	Exclusion des patients vaccinés. Très peu de personnes immunocompromises.	

Population : Adultes infectés par le SARS-CoV-2 Intervention : Fluvoxamine Comparaison : Placébo						
Paramètres d'intérêt	Nombre d'études (nombre de patients)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Mortalité	1 ECRA (1497 patients) [Reis <i>et al.</i> , 2021]	Le risque de mortalité est similaire pour la fluvoxamine et le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Devis approprié, risque de biais modéré, proportion importante de données manquantes.	Faible
			Cohérence	Sans objet		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucune différence significative n'a été observée.	
			Généralisabilité	Faible	Exclusion des patients vaccinés. Très peu de personnes immunocompromises.	
Ventilation assistée	2 ECRA (1649 patients) [Reis <i>et al.</i> , 2021 ; Lenze <i>et al.</i> , 2020]	Le risque de nécessiter une ventilation est similaire pour la fluvoxamine et le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Devis approprié, risque de biais modéré	Faible
			Cohérence	Faible	Les critères d'exclusion entre les 2 ECRA très différents.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucune différence significative n'a été observée.	
			Généralisabilité	Faible	Étude menée avant l'apparition des variants et de la vaccination ou exclusion des patients vaccinés.	
Observance thérapeutique	1 ECRA (1497 patients) [Reis <i>et al.</i> , 2021]	L'observance est statistiquement réduite dans le groupe traité avec la fluvoxamine comparativement au groupe ayant reçu le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Devis approprié, risque de biais modéré, proportion importante de données manquantes.	Faible
			Cohérence	Sans objet		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	Moins de 75 % des participants ont pris au moins 80 % des doses.	
			Généralisabilité	Faible	Étude effectuée au Brésil (population et système de santé pas nécessairement comparable)	
Apparition d'effets indésirables de grades 1 à 5	1 ECRA (1497 patients) [Reis <i>et al.</i> , 2021]	Le risque d'apparition d'effets indésirables de grade 1 à 5 est similaire pour la fluvoxamine et le placebo.	Qualité méthodologique	Modérée	Devis approprié, risque de biais modéré, proportion importante de données manquantes.	Faible
			Cohérence	Sans objet		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucune différence significative n'a été observée.	
			Généralisabilité	Faible	Étude effectuée au Brésil (population et système de santé pas nécessairement comparable)	

ANNEXE C

Tableau C-1 Études cliniques en cours

Identificateur (s)	Devis	Population	Pays	n (ciblé)	Intervention	Comparateur	Date de début	Date de fin	Statut	Financement
NCT04510194	ECRA	Adultes âgés entre 30 et 85 ans Test positif pour SARS-CoV-2 au moment du screening	É.-U.	1350	Plusieurs groupes expérimentaux dont : Fluvoxamine 50 mg au jour 1 puis 50 mg 2 fois par jour (jours 2 à 14) Fluvoxamine 50 mg au jour 1 puis 50 mg 2 fois par jour (jours 2 à 14) et metformine 500 mg au jour 1, 500 mg 2 fois par jour du jour 2 à 5, puis 500 mg le matin et 1000 mg le soir (jour 6 à 14)	Placébo	1 ^{er} janvier 2021	Février 2023	En cours	Université du Minnesota
NCT04885530	ECRA	Adultes de plus de 30 ans Test positif pour SARS-CoV-2 au moment du screening	É.-U.	15 000	Plusieurs groupes expérimentaux dont : Fluvoxamine 50 mg 2 fois par jour pendant 10 jours	Placébo	8 juin 2021	Mars 2023	En cours	Susanna Naggie, MD National Center for Advancing Translational Science (NCATS) Vanderbilt University Medical Center

*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

