

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

<sup>Pr</sup>Bamlanivimab pour injection  
Solution pour perfusion, 700 mg/20 mL (35 mg/mL)

Anticorps monoclonal dirigé contre la protéine spike (S) du SARS-CoV-2

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT DESTINÉ À COMBATTRE LA COVID-19 EN S'APPUYANT SUR LES RÉSULTATS D'ÉTUDES CLINIQUES LIMITÉES MENÉES CHEZ L'HUMAIN OU SUR LA QUALITÉ DE L'INFORMATION TRANSMISE.

Le bamlanivimab est indiqué pour :

Le traitement des formes légères ou modérées de la COVID-19 chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus, qui pèsent au moins 40 kg et dont l'état de santé présente un risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie et/ou de mener à une hospitalisation.

L'utilisation du bamlanivimab est permise en vertu d'une autorisation provisoire délivrée en application de l'article 5 de l'arrêté d'urgence\* relatif aux médicaments contre la COVID-19, en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. L'autorisation provisoire est assortie de conditions que le promoteur est tenu de respecter afin d'assurer en continu la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit. Pour un complément d'information sur ce mécanisme d'autorisation, veuillez consulter l'*Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19* publié par Santé Canada.

\* <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/arrete-urgence-vente-importation-medicaments-publicitaires.html>

Eli Lilly Canada Inc.  
Exchange Tower  
130, rue King Ouest, bureau 900  
C.P. 73  
Toronto (Ontario)  
M5X 1B1  
1-888-545-5972  
[www.lilly.ca/fr/](http://www.lilly.ca/fr/)

Date d'approbation initiale :  
20 Nov 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 244947

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections non applicables au moment où l'autorisation a été accordée ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	9
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants .....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	10
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données d'hématologie, de biochimie clinique et autres données quantitatives des études cliniques .....	10
8.5 Effets indésirables déclarés après la commercialisation du médicament .....	10
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>11</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	11
9.3 Interactions médicament-comportement .....	11
9.4 Interactions médicament-médicament .....	11
9.5 Interactions médicament-aliment .....	11

9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	11
9.7	Interactions médicament-analyses de laboratoire .....	11
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>11</b>
10.1	Mode d'action .....	11
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	12
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>12</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>13</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>13</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>13</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	13
14.2	Résultats de l'étude.....	14
14.3	Immunogénicité.....	16
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>16</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>		<b>18</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Le bamlanivimab est indiqué pour le traitement des formes légères ou modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus, qui pèsent au moins 40 kg et dont l'état de santé présente un risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie et/ou de mener à une hospitalisation.

Le terme « risque élevé » s'applique aux patients qui répondent à au moins un des critères suivants :

- être âgé de 65 ans ou plus;
- être âgé de 18 ans ou plus ET avoir un indice de masse corporelle égal ou supérieur à 35 (IMC  $\geq$  35);
- être atteint d'une néphropathie chronique;
- être atteint de diabète;
- être atteint d'une maladie immunodépressive;
- recevoir un traitement immunosuppresseur;
- être âgé de 55 ans ou plus **ET être atteint**
  - d'une maladie cardiovasculaire, OU
  - d'hypertension, OU
  - d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou autre maladie respiratoire chronique;
- avoir entre 12 et 17 ans **ET présenter**
  - un IMC  $\geq$  85<sup>e</sup> percentile (selon l'âge et le sexe), OU
  - une drépanocytose, OU
  - une cardiopathie congénitale ou acquise, OU
  - un trouble neurodéveloppemental, comme la paralysie cérébrale, OU
  - être dépendant d'une technologie médicale, comme une trachéostomie, une gastrostomie ou la ventilation en pression positive (non liée à la COVID-19), OU
  - souffrir d'asthme, d'une affection respiratoire réactionnelle ou d'une autre maladie respiratoire chronique dont la prise en charge requiert une médication quotidienne.

Le bamlanivimab ne doit pas être utilisé chez les patients hospitalisés présentant une maladie respiratoire grave attribuable à la COVID-19, puisqu'aucun bienfait thérapeutique n'a été observé dans ce contexte. Le bamlanivimab, un anticorps monoclonal, peut être associé à une aggravation de l'état clinique lorsqu'il est administré à des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation artificielle.

L'autorisation provisoire s'appuie sur une réduction du nombre d'hospitalisations ou de visites au service des urgences chez les patients présentant un risque élevé traités avec le bamlanivimab, comparativement aux patients traités par placebo (voir section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

#### 1.1 Enfants

**Enfants** : Les données présentées à Santé Canada et soumises à son examen dans le cadre de cette autorisation provisoire ne permettent pas d'établir l'innocuité et l'efficacité du bamlanivimab chez les enfants. Cela dit, comme le mode d'action du bamlanivimab, en tant qu'AcM neutralisant de type IgG1 dirigé contre la protéine S (protéine « spike ») du SARS-CoV-2, cible le virus et non la réponse de l'hôte à l'infection virale, on peut raisonnablement s'attendre à ce que son action chez les adolescents soit

similaire à celle chez les adultes. En outre, compte tenu du profil d'innocuité acceptable observé dans la population d'adultes pesant au moins 40 kg, les médecins traitants peuvent envisager d'utiliser le bamlanivimab chez les adolescents de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg et présentant des facteurs de risque élevé. Une surveillance étroite est fortement recommandée dans cette population de patients.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Le bamlanivimab est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le bamlanivimab doit être administré dans les milieux où les professionnels de la santé ont un accès immédiat à des médicaments pour traiter une réaction grave (p. ex., liée à la perfusion ou anaphylactique) et peuvent au besoin déclencher un protocole d'aide médicale urgente (AMU).

Le bamlanivimab doit être administré dès que possible aux patients dont le résultat à un test de dépistage de la COVID-19 est positif selon une méthode de détection directe et validée du SARS-CoV-2. Le médicament doit être administré au plus tard dans les 10 jours suivant les premiers signes et symptômes cliniques d'infection par le coronavirus.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée pour le bamlanivimab est constituée d'une dose unique de 700 mg de bamlanivimab administrée par perfusion intraveineuse (IV).

Utilisation au sein de populations particulières

- Le bamlanivimab n'est pas recommandé chez les patients pesant moins de 40 kg.

### 4.3 Reconstitution

Le bamlanivimab ne nécessite aucune reconstitution.

### 4.4 Administration

#### Préparation

Le bamlanivimab injectable doit être préparé par un professionnel de la santé qualifié et dans le respect des techniques d'asepsie.

- Sortir le flacon de bamlanivimab du réfrigérateur environ 20 minutes avant la préparation, le temps que son contenu atteigne la température ambiante. **Ne pas exposer le flacon à la chaleur directe.**
- Inspecter visuellement la solution de bamlanivimab afin d'y déceler la présence éventuelle de particules ou d'une altération de la couleur.
  - Le bamlanivimab se présente sous la forme d'une solution limpide ou opalescente, et incolore à légèrement jaunâtre ou brunâtre.

- Retourner le flacon manuellement (de bas en haut) et délicatement environ 10 fois. **Ne pas agiter le flacon.**

Deux méthodes peuvent être utilisées pour préparer la solution diluée (voir tableau 1) :

**Méthode 1 :** Dilution au moyen d'un sac pour perfusion PRÉREMPLI contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.

- Prélever du sac pour perfusion le volume requis de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, et le jeter.
- Extraire du flacon le volume requis de bamlanivimab à l'aide d'une seringue de taille appropriée.
- Transférer le bamlanivimab extrait du flacon dans le sac pour perfusion contenant la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

**OU**

**Méthode 2 :** Dilution au moyen d'un sac pour perfusion VIDE et stérile pouvant contenir 200 mL de solution.

- Ajouter le volume requis de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans un sac pour perfusion vide et stérile.
- Extraire du flacon le volume requis de bamlanivimab à l'aide d'une seringue de taille appropriée.
- Transférer le bamlanivimab dans le sac pour perfusion stérile.

Après avoir terminé la préparation de la solution diluée en suivant la méthode 1 **OU** 2 :

- Jeter toute quantité résiduelle de produit restée dans le flacon.
- Retourner le sac pour perfusion manuellement (de bas en haut) et délicatement environ 10 fois pour mélanger son contenu. **Ne pas agiter le sac pour perfusion.**
- Le produit ne contient pas d'agent de conservation; il est donc recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après sa dilution. Si elle ne peut être administrée immédiatement, la solution de bamlanivimab diluée pour perfusion peut être conservée jusqu'à 48 heures au réfrigérateur à une température située entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F) ou jusqu'à 14 heures à une température ambiante située entre 20 °C et 25 °C (68 °F à 77 °F), y compris le temps de perfusion. Si la solution pour perfusion a été réfrigérée, la sortir du réfrigérateur environ 20 minutes avant de l'administrer, le temps qu'elle atteigne la température ambiante.

**Tableau 1 – Recommandations relatives à la dilution et à l'administration du bamlanivimab**

Médicament	Nombre de flacons	Dose totale	Volume de chlorure de sodium à 0,9 %	Volume final pour perfusion IV	Débit de perfusion maximal	Temps de perfusion minimal
<b>Méthode 1 : Dilution au moyen d'un sac pour perfusion PRÉREMPLI contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP</b>						
Bamlanivimab (700 mg/20 mL)	1 flacon	700 mg/20 mL	<b>Jeter</b> 70 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion	200 mL	200 mL/h	60 minutes
<b>Méthode 2 : Dilution au moyen d'un sac pour perfusion VIDE et stérile</b>						
Bamlanivimab (700 mg/20 mL)	1 flacon	700 mg/20 mL	<b>Ajouter</b> 180 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion	200 mL	200 mL/h	60 minutes

### Administration

Le bamlanivimab injectable doit être administré par un professionnel de la santé qualifié.

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
  - Ensemble de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) muni d'un filtre de 0,20/0,22 micron composé de fibres de polyéthersulfone (PES).
- Insérer la fiche perforante de l'ensemble de perfusion dans le site d'insertion du sac contenant la solution IV.
- Préparer l'ensemble de perfusion en vue de l'administration IV.
- Administrer la solution pour perfusion sur une période d'au moins 60 minutes au moyen d'une pompe ou de la perfusion par gravité (voir **tableau 1**).
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure de perfusion pour assurer l'administration de la totalité de la dose requise.
- Jeter la quantité résiduelle de produit inutilisée.
- Assurer la surveillance clinique des patients pendant la perfusion et les observer une fois la perfusion terminée, conformément aux pratiques courantes.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, administrer un traitement de soutien. Il n'existe pas d'antidote connu au bamlanivimab.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, teneur et composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion	Solution, 700 mg/20 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-histidine</li> </ul>

intraveineuse	(35 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorhydrate de L-histidine monohydraté</li> <li>• Chlorure de sodium</li> <li>• Sucrose</li> <li>• Polysorbate 80</li> <li>• Eau pour injection</li> </ul>
---------------	------------	--

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les données cliniques limitées disponibles pour le bamlanivimab sont dérivées de patients auxquels des doses uniques de bamlanivimab ont été administrées par voie IV dans le cadre de l'étude en cours BLAZE-1, une étude clinique de phase II menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (protocole PYAB). Des effets indésirables graves ou inattendus non rapportés lors d'utilisations antérieures du bamlanivimab peuvent survenir.

### Sensibilité

#### *Hypersensibilité et anaphylaxie*

L'administration de bamlanivimab peut entraîner une réaction d'hypersensibilité sévère ou une réaction anaphylactique. Si des signes et symptômes d'une hypersensibilité ou d'une réaction anaphylactique d'importance clinique se manifestent, arrêter immédiatement la perfusion et administrer des médicaments ou des soins de soutien appropriés.

#### *Réactions liées à la perfusion*

Des réactions liées à la perfusion ont été observées lors de l'administration de bamlanivimab.

- Les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion peuvent inclure les suivants : dyspnée, fièvre, frissons, nausées, céphalées, bronchospasme, hypotension, angio-œdème, irritation de la gorge, éruption cutanée (y compris une urticaire), prurit, myalgie et étourdissements.

En présence d'une réaction liée à la perfusion, il convient de réduire le débit de perfusion ou de cesser la perfusion et d'administrer des médicaments ou des soins de soutien appropriés.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer les risques d'anomalies congénitales importantes, de fausse-couche ou d'effets néfastes pour la mère ou le fœtus associés au médicament. Le bamlanivimab ne doit être utilisé pendant la grossesse que dans la mesure où les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

Aucune étude non clinique sur la toxicité du bamlanivimab pour la reproduction n'a été réalisée. C'est un fait connu que les anticorps humains de type immunoglobuline G1 (IgG1) traversent la barrière placentaire; le bamlanivimab peut donc être transféré de la mère au fœtus en développement. Il n'est pas déterminé si le transfert potentiel du bamlanivimab entraîne des bienfaits thérapeutiques ou des risques quelconques pour le fœtus en développement.



### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Il n'existe aucune donnée sur la présence de bamlanivimab dans le lait maternel humain ou animal, ou sur les effets sur l'enfant nourri au sein ou la production de lait. On sait toutefois que le lait maternel humain contient des immunoglobulines G (IgG). Les bienfaits de l'allaitement maternel sur le plan du développement et de la santé doivent être considérés, parallèlement à la nécessité clinique d'administrer du bamlanivimab à la mère et aux effets indésirables que le bamlanivimab ou la maladie sous-jacente de la mère pourraient exercer sur l'enfant allaité. Les mères qui allaitent tout en étant atteintes de la COVID-19 doivent prendre des mesures conformes aux directives cliniques pour éviter d'exposer les nourrissons à la COVID-19.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du bamlanivimab chez les enfants n'ont pas été établies, bien que d'après l'information qui précède (voir section **1 INDICATIONS**), il soit raisonnable d'envisager l'administration intraveineuse d'une dose unique de bamlanivimab chez les adolescents de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg et dont l'état de santé présente un risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie et/ou de mener à une hospitalisation.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Sur les 309 patients participant à l'étude BLAZE-1 traités avec le bamlanivimab, 11 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 % avaient 75 ans ou plus. D'après les analyses pharmacocinétiques préliminaires dans la population à l'étude, il n'y a pas de différence entre les paramètres pharmacocinétiques chez les patients âgés et ceux chez les jeunes patients (voir section **10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers**).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Des études cliniques évaluant l'innocuité du bamlanivimab sont en cours. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus sur les risques associés au bamlanivimab.

Des rapports font état du profil d'innocuité acceptable du bamlanivimab chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19 (N = 309) traités avec une dose intraveineuse unique de bamlanivimab (700 mg, 2 800 mg ou 7 000 mg) dans le cadre de l'étude de phase II BLAZE-1. Les données recueillies après le traitement pendant une période de suivi d'au moins 28 jours indiquent que des effets indésirables sont survenus chez 23 % des patients traités avec le bamlanivimab et 26 % des patients traités par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez un sujet (1 %) traité par placebo, mais de tels effets n'ont pas été observés chez les sujets traités avec le bamlanivimab.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés en suivant un protocole très précis. Ainsi les taux des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peut être utile pour déterminer les taux approximatifs des effets indésirables associés à un médicament en contexte réel d'utilisation.

Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) observés chez  $\geq 1$  % de tous les participants de l'étude de phase II BLAZE-1 après l'administration d'une dose IV unique de placebo ou de 700 mg de bamlanivimab sont résumés dans le tableau 3.

**Table 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés dans le cadre de l'étude BLAZE-1**

Effet indésirable	Placebo n = 156 n (%)	Bamlanivimab – 700 mg n = 101 n (%)
Nausées	6 (3,8)	3 (3,0)
Étourdissements	3 (1,9)	3 (3,0)
Céphalées	3 (1,9)	3 (3,0)
Prurit	1 (0,6)	2 (2,0)
Diarrhée	8 (5,1)	1 (1,0)
Vomissements	4 (2,6)	1 (1,0)

Hypersensibilité, y compris les réactions anaphylactiques et liées à la perfusion :

Une réaction anaphylactique et une réaction sévère liée à la perfusion ont été signalées pendant la perfusion de bamlanivimab lors d'études en cours menées à l'insu. Les perfusions ont été interrompues. Les deux réactions ont nécessité un traitement, et l'une d'elles a requis l'administration d'adrénaline. Dans les deux cas, les réactions se sont résorbées.

Des événements d'hypersensibilité immédiate et bénigne ont été observés chez 2 % des sujets traités avec le bamlanivimab et 1 % des sujets traités par placebo dans le cadre de l'étude BLAZE-1. Les effets indésirables rapportés – prurit, bouffées congestives et hypersensibilité – ont été d'intensité légère, mis à part un seul cas d'enflure du visage d'intensité modérée. Tous les effets se sont résorbés (voir section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants**

L'étude de phase II BLAZE-1 n'incluait pas de patients âgés de moins de 18 ans.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Aucune réaction indésirable d'importance n'a été rapportée chez  $< 1$  % des patients traités avec le bamlanivimab.

### **8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données d'hématologie, de biochimie clinique et autres données quantitatives des études cliniques**

Les analyses de laboratoire n'ont pas donné lieu à des résultats anormaux d'importance clinique.

### **8.5 Effets indésirables déclarés après la commercialisation du médicament**

Aucun effet indésirable postérieur à la commercialisation du bamlanivimab n'a été rapporté.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

Aucune interaction médicamenteuse grave liée au bamlanivimab n'a été signalée.

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude des interactions médicamenteuses n'a été menée. Le bamlanivimab n'est ni excrété par les reins ni métabolisé par les enzymes du cytochrome P450; il est donc peu probable que l'utilisation concomitante de médicaments excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 entraîne des interactions médicamenteuses.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Les effets du bamlanivimab sur le comportement n'ont pas été établis.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-analyses de laboratoire**

Les interactions du médicament avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le bamlanivimab est un anticorps monoclonal (AcM) neutralisant de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre la protéine S (protéine *spike*) du SARS-CoV-2, qui agit en bloquant la liaison de la protéine S aux récepteurs humains de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et empêche ainsi la pénétration du virus dans les cellules humaines et sa réplication.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Dans une étude de phase II, le bamlanivimab a été évalué en fonction d'un intervalle de doses équivalant à 1 à 10 fois la dose (700 mg à 7 000 mg) de bamlanivimab recommandée chez les patients atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19. D'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préliminaires dans la population à l'étude, la réduction de la charge virale dans cet intervalle de doses de bamlanivimab 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.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Le profil pharmacocinétique du bamlanivimab devrait être conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux de type IgG1.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

D'après l'analyse pharmacocinétique préliminaire réalisée dans la population à l'étude, l'âge (18 à 86 ans), le sexe, la race ou la gravité de la maladie n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du bamlanivimab.

##### Insuffisance hépatique :

Aucune étude clinique visant à évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bamlanivimab n'a été menée.

##### Insuffisance rénale :

Aucune étude clinique visant à évaluer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bamlanivimab n'a été menée. Le bamlanivimab ne devrait pas être éliminé dans l'urine sous sa forme intacte; par conséquent, l'insuffisance rénale ne devrait pas modifier l'exposition au bamlanivimab.

### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les flacons non ouverts au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F), et les laisser dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. Ne pas congeler le produit ni l'exposer à la chaleur directe.

Le produit ne contient pas d'agent de conservation; il est donc recommandé d'administrer sans délai la solution préparée. Si elle ne peut être administrée immédiatement, la solution de bamlanivimab diluée pour perfusion peut être conservée jusqu'à 48 heures au réfrigérateur à une température située entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F) ou jusqu'à 14 heures à une température ambiante située entre 20 °C et 25 °C (68 °F à 77 °F).

### **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Protéger de l'exposition directe à la chaleur et à la lumière. Ne pas agiter.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bamlanivimab pour injection

Nom chimique : bamlanivimab

Masse moléculaire : 146 439 Da

Formule développée :

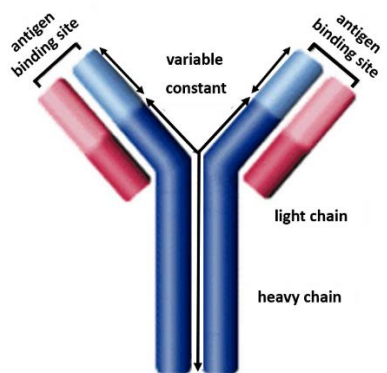


Figure 1 – Structure du bamlanivimab

#### Caractéristiques du produit

Le bamlanivimab est un AcM humain de type immunoglobuline G (IgG de sous-classe 1) produit par une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (CHO, *chinese hamster ovary*). Il est constitué de 2 chaînes polypeptidiques légères identiques, chacune composée de 214 acides aminés, et de 2 chaînes polypeptidiques lourdes identiques composées de 455 acides aminés.

Le bamlanivimab pour injection est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide ou opalescente et incolore à légèrement jaunâtre ou brunâtre présentée dans un flacon à dose unique pour perfusion intraveineuse après dilution.

Chaque millilitre contient 35 mg de bamlanivimab et les ingrédients non médicinaux suivants : L-histidine (0,4 mg), chlorhydrate de L-histidine monohydraté (0,6 mg), chlorure de sodium (2,9 mg), sucrose (60 mg), polysorbate 80 (0,5 mg) et eau pour injection. La solution de bamlanivimab a un pH se situant entre 5,5 et 6,5.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

##### Formes légères ou modérées de la COVID-19 (étude BLAZE-1)

Les données appuyant l'autorisation provisoire sont fondées sur une analyse provisoire de la partie A de l'étude BLAZE-1, qui a été réalisée après que tous les sujets inscrits aient terminé au moins le 29<sup>e</sup> jour de l'étude. La partie A de l'étude BLAZE-1 est un essai clinique de phase II mené à double insu avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo évaluant le bamlanivimab pour le traitement des sujets atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19 (sujets non hospitalisés présentant des symptômes de la maladie). Les sujets recrutés pour cette partie de l'étude BLAZE-1 regroupaient des adultes qui n'étaient pas hospitalisés et présentaient un ou plusieurs symptômes de la COVID-19 d'une intensité minimale légère. Le traitement avec le bamlanivimab a été amorcé dans les 3 jours suivant l'obtention de l'échantillon clinique permettant d'établir le premier cas positif d'infection par le SARS-CoV-2. Les sujets ont été traités au moyen d'une perfusion unique de bamlanivimab (aux doses de 700 mg [n = 101], 2 800 mg [n = 107] ou 7 000 mg [n = 101]) ou de placebo (n = 156).

Au début de l'essai, l'âge médian était de 45 ans (12 % étaient âgés de 65 ou plus), 55 % des sujets étaient des femmes, 88 % étaient de race blanche, 44 % étaient d'origine hispanique ou latine, 6 % étaient de race noire, et 44 % étaient considérés comme présentant un risque élevé (tel qu'il est défini à la section 1, voir **INDICATIONS**). Les sujets présentaient une forme légère (76 %) ou modérée (24 %) de la COVID-19, la durée moyenne des symptômes était de 5 jours, et la charge virale moyenne par cycle seuil (Ct) était de 24 au début de l'essai. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au début de l'essai étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement (bamlanivimab et placebo).

#### **14.2 Résultats de l'étude**

Le paramètre d'évaluation principal prédéfini dans l'étude de phase II BLAZE-1 était la variation de la charge virale (bamlanivimab vs placebo) entre le début et le jour 11 de l'étude. Cependant, comme la plupart des sujets, y compris les sujets traités par placebo, avaient déjà efficacement éliminé le virus au jour 11 (non indiqué), aucune réduction statistiquement significative de la charge virale (telle que détectée par l'ARN viral) n'a pu être observée chez les sujets avec le bamlanivimab, par rapport aux sujets traités par placebo.

Les preuves attestant l'efficacité du bamlanivimab chez les sujets présentant une forme légère ou modérée de la COVID-19 sont limitées au paramètre d'évaluation secondaire prédéfini, soit le nombre d'hospitalisations ou de visites au service des urgences liées à la COVID-19 dans les 28 jours suivant la fin du traitement. Sur le plan numérique, une proportion moindre de sujets traités avec le bamlanivimab par rapport aux sujets traités par placebo ont vu leurs symptômes de la COVID-19 s'aggraver au point de nécessiter une hospitalisation ou une visite au service des urgences (tableau 4). Les résultats pour ce paramètre d'évaluation permettaient de présumer d'une courbe dose-réponse relativement plate.

**Table 4 – Proportion de sujets ayant nécessité une hospitalisation ou une visite au service des urgences dans les 28 jours suivant la fin du traitement**

Traitement	N <sup>a</sup>	Événements	Proportion de sujets (%)
Placebo	156	9	5,8 %
Bamlanivimab, 700 mg	101	1	1,0 %
Bamlanivimab, 2 800 mg	107	2	1,9 %
Bamlanivimab, 7 000 mg	101	2	2,0 %
Toutes doses de bamlanivimab confondues	309	5	1,6 %

<sup>a</sup> Abréviation(s) : N = nombre de patients traités inclus dans l'analyse.

Dans le sous-groupe de sujets qui répondaient à au moins un des critères associés à un risque élevé (voir section **1 INDICATIONS**), une réduction de la proportion de sujets ayant nécessité une hospitalisation ou des visites au service des urgences liées à la COVID-19 a aussi été constatée (tableau 5).

**Table 5 – Proportion de sujets ayant nécessité une hospitalisation ou des visites au service des urgences parmi ceux qui présentaient un risque élevé de voir leur état de santé évoluer vers une forme grave de la COVID-19<sup>a</sup>**

Traitement	N <sup>b</sup>	Événements	Proportion de sujets (%)
Placebo	69	7	10,1 %
Bamlanivimab, 700 mg	46	1	2,2 %
Bamlanivimab, 2 800 mg	46	1	2,2 %
Bamlanivimab, 7 000 mg	44	2	4,5 %
Toutes doses de bamlanivimab confondues	136	4	2,9 %

<sup>a</sup> Risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19, tel qu'il est défini à la section **1 INDICATIONS**.

<sup>b</sup> Abréviation(s) : N = nombre de patients traités inclus dans l'analyse.

Le délai médian avant l'amélioration des symptômes était de 6 jours pour les sujets traités avec le bamlanivimab, comparativement à 8 jours pour les sujets traités par placebo, d'après les symptômes spécifiques de l'essai consignés au quotidien dans un journal. Les symptômes évalués étaient les suivants : toux, essoufflement, sensation d'être fiévreux, fatigue, corps endolori, mal de gorge, frissons et céphalées. Une amélioration des symptômes était définie comme suit : les symptômes jugés modérés ou graves au départ sont jugés légers ou ont disparu, ou encore, les symptômes jugés légers ou absents au départ ont disparu.

### 14.3 Immunogénicité

Aucune étude n'a encore été menée sur l'immunogénicité. Des échantillons ont toutefois été recueillis et conservés à cette fin. Les analyses auront lieu dès que des épreuves de dosage des anticorps anti-médicament validées seront disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale

L'activité neutralisante anti-SARS-CoV-2 du bamlanivimab en culture cellulaire a été mesurée dans un modèle dose-réponse utilisant des cellules Vero E6 cultivées. Le bamlanivimab a neutralisé le SARS-CoV-2 à une concentration efficace à 50 % (CE<sub>50</sub>) estimative de 0,03 µg/mL et à une concentration efficace à 90 % (CE<sub>90</sub>) estimative de 0,09 µg/mL.

Le bamlanivimab a affiché une activité cytotoxique à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC) à la suite de la liaison entre des cellules Jurkat « rapporteuses » exprimant le récepteur Fc-gamma IIIa (FcγRIIIa) et des cellules cibles exprimant la protéine S. Le bamlanivimab n'a déclenché aucune activité cytotoxique dépendante du complément dans les essais cellulaires.

### Pharmacologie de l'efficacité *in vivo*

L'administration prophylactique de bamlanivimab à des macaques rhésus femelles (n = 3 ou 4 par groupe) a entraîné par rapport aux animaux témoins des réductions de l'ordre de 1 à 4 log<sub>10</sub> de la charge virale (ARN génomique) et de la réplication virale (ARN sous-génomique) dans des échantillons de lavage bronchoalvéolaire, mais a eu un effet moindre sur l'ARN viral dans les écouvillons de gorge et de nez après l'inoculation de SARS-CoV-2. L'applicabilité de ces résultats en contexte prophylactique ou thérapeutique reste à déterminer.

### Résistance antivirale

Il existe un risque d'échec thérapeutique lié à de nouvelles variantes virales résistantes au bamlanivimab.

Des études non cliniques utilisant le passage en série de cellules infectées par le SARS-CoV-2 et l'évolution dirigée de la protéine S ont permis d'identifier les mutations E484K, F490S, Q493R et S494P résultant de substitutions d'acides aminés dans le domaine de liaison du récepteur de la protéine S, lesquelles ont réduit la sensibilité au bamlanivimab, tel qu'il a été déterminé lors d'épreuves de neutralisation du SARS-CoV-2 (F490S et S494P : réduction > 485 fois et > 71 fois, respectivement), et/ou la sensibilité à un pseudovirus du virus de la stomatite vésiculeuse (toutes les variantes : réduction > 100 fois).

Lors de l'analyse génotypique préliminaire d'un sous-ensemble de patients atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19 et considérés comme présentant un risque élevé de maladie grave et/ou d'hospitalisation, des variantes du SARS-CoV-2, à des positions associées à une résistance au bamlanivimab, ont été identifiées plus souvent sur au moins 15 % et 50 % de fractions d'allèle chez les patients traités avec le bamlanivimab (14 % et 9,3 %, respectivement) par rapport aux patients traités par placebo (2,4 % et 0 %, respectivement). Une analyse phénotypique des variations identifiées est en cours. La pertinence clinique de ces observations reste à déterminer.

### *Atténuation de la réponse immunitaire*



Il existe un risque théorique que l'administration d'anticorps puisse atténuer la réponse immunitaire endogène contre le SARS-CoV-2 et accroître la susceptibilité des patients à la réinfection.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Études de cancérogénicité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement :**

Ces études n'ont pas été menées.

### **Études de toxicologie générale :**

Les études de toxicité menée chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet indésirable lié à l'administration intraveineuse de bamlanivimab. Des augmentations du nombre de neutrophiles sans effet néfaste ont été observées.

### **Études de toxicologie particulières :**

#### Facilitation de l'infection par des anticorps (ADE, *Antibody Dependent Enhancement*)

Le risque que le bamlanivimab puisse être à l'origine d'une infection virale et d'une réplication par les cellules immunitaires a été étudié dans des lignées cellulaires THP-1 et Raji ainsi que dans des macrophages primaires humains. Cette expérience n'a mis en évidence aucune infection virale productive dans les cellules exposées au SARS-CoV-2 à des concentrations de bamlanivimab 100 fois inférieures à la CE<sub>50</sub>.

#### Réactivité croisée entre les tissus

Dans des études sur la réactivité croisée entre les tissus réalisées avec des tissus d'adultes et de fœtus humains, aucune liaison préoccupante sur le plan clinique n'a été détectée.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT DESTINÉ À COMBATTRE LA COVID-19 EN S'APPUYANT SUR LES RÉSULTATS D'ÉTUDES CLINIQUES LIMITÉES MENÉES CHEZ L'HUMAIN OU SUR LA QUALITÉ DE L'INFORMATION TRANSMISE.

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **Pr**Bamlanivimab

#### **Bamlanivimab pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le **bamlanivimab**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du **bamlanivimab**.

#### **Pourquoi le bamlanivimab est-il utilisé?**

Le bamlanivimab est un médicament en cours d'étude destiné au traitement de la COVID-19. Le bamlanivimab peut aider à limiter la quantité de virus (charge virale) dans votre corps et ainsi contribuer à accélérer votre rétablissement. Le bamlanivimab peut être administré aux adultes et aux enfants de 12 ans ou plus, qui pèsent au moins 40 kg et ne sont pas déjà hospitalisés. Le bamlanivimab est uniquement administré aux patients qui présentent un risque élevé d'aggravation de la maladie. Votre professionnel de la santé déterminera si votre enfant ou vous-même devrez prendre du bamlanivimab.

#### **Comment le bamlanivimab agit-il?**

La COVID-19 est causée par un type de virus appelé « coronavirus ». Le bamlanivimab peut aider à limiter la quantité de virus dans votre corps, et ainsi contribuer à accélérer votre rétablissement.

#### **Quels sont les ingrédients du produit?**

Ingrédient médicinal : bamlanivimab

Ingrédients non médicinaux : Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, polysorbate 80 et sucrose

#### **Le bamlanivimab est offert sous la forme posologique qui suit :**

Solution de bamlanivimab, 700 mg/20 mL (35 mg/mL)

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre du bamlanivimab, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des allergies;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez votre enfant;
- si vous souffrez d'une maladie grave;
- si vous prenez des médicaments (médicaments vendus sur ordonnance ou en vente libre, vitamines ou produits à base de plantes médicinales);
- si vous avez des réactions pendant ou après la perfusion. Les signes et symptômes d'une réaction allergique possible comprennent les suivants :
  - modifications de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, faible taux d'oxygène dans le sang, température corporelle élevée, essoufflement, respiration sifflante, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, éruption cutanée (y compris une urticaire et des démangeaisons), sensation de malaise ou de nausées, transpiration, frissons, douleurs musculaires, étourdissements et maux de tête.

Si vous présentez un ou plusieurs de ces signes ou symptômes, informez-en votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Comment prendre le bamlanivimab :**

- Un professionnel de la santé vous administrera le bamlanivimab dans une veine (par voie intraveineuse ou IV) sur une période d'une heure.

**Dose habituelle :**

Une seule dose de bamlanivimab est requise. La dose recommandée est de 700 mg.

**Surdosage :**

Si vous pensez qu'une personne dont vous prenez soin ou vous-même avez reçu une trop grande quantité de bamlanivimab, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au bamlanivimab?**

Les effets secondaires qui pourraient être associés au bamlanivimab sont les suivants :

- Réactions allergiques. Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou après la perfusion de bamlanivimab. Informez sans délai votre professionnel de la santé si vous présentez un ou plusieurs des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique : fièvre, frissons, nausées, maux de tête, essoufflement, pression artérielle basse, respiration sifflante, enflure des lèvres, du visage ou de la gorge, éruption cutanée (y compris une urticaire et des démangeaisons), douleurs musculaires et étourdissements.

Les effets secondaires associés à l'administration intraveineuse de tout médicament peuvent inclure une brève douleur, un saignement, une ecchymose, une sensibilité, de l'enflure et parfois une infection au point d'injection.

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires possibles du bamlanivimab. Le bamlanivimab n'a pas été administré à un grand nombre de personnes. Des effets secondaires graves et imprévus peuvent survenir. Le bamlanivimab est toujours en cours d'étude; il est donc possible que l'on ne connaisse pas encore tous les risques qui lui sont associés.

Il se peut aussi que le bamlanivimab nuise à la capacité de votre organisme de combattre une nouvelle infection par le SARS-CoV-2. De même, le bamlanivimab peut réduire la réponse immunitaire de votre organisme à un vaccin contre le SARS-CoV-2.

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer ces risques. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici, informez-en votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Pour en savoir davantage au sujet du bamlanivimab, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant ([www.lilly.ca](http://www.lilly.ca)), ou en composant le 1-888-545-5972.

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Dernière révision : 20-Nov-2020

BAM-0001-CA-PM-20201120