

22 DÉCEMBRE 2022

Réponse rapide
(mise à jour)

COVID-19 et NIRMATRELVIR / RITONAVIR

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

Cette réponse en continu a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
ISBN : 978-2-550-91440-2 (mise à jour décembre 2022)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et NIRMATREL VIR / RITONAVIR TM. Québec, Qc : INESSS; 2022. 103 p.

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

TABLE DES MATIÈRES

COVID-19 ET NIRMATRELVIR / RITONAVIR	1
INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR.....	1
CONTEXTE.....	1
PRÉSENTATION DE LA DEMANDE.....	7
1 NIRMATRELVIR/RITONAVIR : DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES	12
2 MÉTHODOLOGIE	14
3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS	22
3.1 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES	22
3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19	22
3.1.2 Données contextuelles	29
3.1.3 Données cliniques sur l'innocuité	30
3.1.4 Positions d'autres organisations et modalités d'usage	31
3.1.5 Aspects économiques	32
3.2 Perspective des cliniciens	33
DISCUSSION	35
INFORMATION SUR LES MISES À JOUR.....	40
RÉFÉRENCES.....	41
ANNEXE A	53
Stratégie de repérage d'information scientifique	53
ANNEXE B	59
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique	59
Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique	63
ANNEXE C	89
Recommandations cliniques	89
ANNEXE D	94
Liste des cliniciens consultés	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique	15
Tableau 2	Critères de sélection de la littérature grise	16
Tableau 3	Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté.....	19
Tableau B-1	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)	59
Tableau B-2	Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité.....	63
Tableau B-3	Résultats des études primaires incluses	75
Tableau B-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique.....	85
Tableau C-1	Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts	89
Tableau D-1	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur le NIRMATRELVIR/RITONAVIR pour cette deuxième mise à jour.....	94
Tableau D-2	Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire	95
Tableau D-3	Historiques des échanges avec les cliniciens	98

COVID-19 ET NIRMATRELVIR / RITONAVIR

INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR

Date et version	Modifications apportées depuis la position préliminaire	
	Nouvelles données / informations ou modifications en méthodologie	Modifications des positions de l'INESSS
22 décembre 2022 – 2 ^{ème} mise à jour de la position	Ajustement des niveaux de preuve scientifique considérant les études observationnelles. Ajout d'une section chez les personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète avant l'amorce du traitement et des résultats des études observationnelles correspondantes Mise à jour des données en vie réelle du Québec Ajout d'une série de cas sur l'innocuité chez la femme enceinte Mise à jour des positions des principales organisations internationales	Changement de la force des positions (passage d'une icône jaune à verte) pour les personnes non vaccinées ou avec une primovaccination incomplète. Ajout d'une position avec une icône jaune pour les personnes avec une primovaccination complète

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 22 décembre 2022

En se basant sur la documentation scientifique disponible dont la récente publication de plusieurs études observationnelles réalisées chez des personnes vaccinées à l'amorce du traitement, la mise à jour des résultats d'une étude en vie réelle au Québec de l'effet de l'antiviral sur la prévention des hospitalisations, le contexte épidémiologique, la circulation majoritaire des sous-variants BQ.1 et BQ.1.1 d'Omicron, la proportion de Québécois de 12 ans et plus avec une vaccination de base contre la COVID-19¹, la consolidation de l'immunité avec les doses de rappel, l'efficacité vaccinale de la primovaccination complète contre les hospitalisations, l'estimation du nombre de personnes exposées au SRAS-CoV-2 et la prévalence des réinfections avant ou depuis la circulation d'Omicron, les enjeux organisationnels et de main-d'œuvre, les consultations menées puis les positions d'autres organisations, et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

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

Adultes non vaccinés ou avec primovaccination incomplète contre la COVID-19

À moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir **devrait être amorcé** chez un adulte³ atteint de la COVID-19 (confirmation par TAAN ou test antigénique) avec des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins⁴ et non hospitalisé en raison de la COVID-19

**Passage d'une icône
jaune à une icône
verte**



S'il présente un risque élevé de complications de la COVID-19 menaçant le pronostic vital parmi la liste suivante :

- [Immunosuppression](#) sévère⁵ causée par une condition sous-jacente OU le traitement de celle-ci
- Non vacciné ou partiellement vacciné (primovaccination incomplète) ET
 - ✓ 60 ans et plus OU
 - ✓ 18 ans et plus avec AU MOINS UNE des conditions suivantes
 - Hémoglobinopathies⁶
 - [Insuffisance rénale chronique](#)
 - Insuffisance hépatique chronique
 - Obésité (risque accru avec IMC ≥ 35)
 - Diabète (risque accru si non contrôlé)

¹ <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3220-vaccination-base-covid-19-consolidation-periodique-immunite.pdf> (site web consulté le 23 septembre 2022).

² Sans besoin d'une oxygénothérapie.

³ Inclus femme qui allaite.

⁴ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 5 jours.

⁵ Population peu représentée dans l'essai clinique (moins de 1 %-non vaccinée).

⁶ Aucun participant dans l'essai clinique, basé sur des études de cohorte exposant un surrisque de mortalité de plus 30%.

- Hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée)
- Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
- Insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV
- Maladie pulmonaire chronique (p. ex. MPOC, asthme modéré à sévère)

Le risque de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand si les personnes présentent un âge avancé et plusieurs comorbidités.

L'essai clinique a été réalisé chez des participants non vaccinés avec une primo-infection majoritairement avec le variant Delta du SRAS-CoV-2. Néanmoins, selon des données *in vitro*, le nirmatrelvir conserve son activité antivirale face aux sous-variants d'Omicron et leurs sous-lignées.

Adultes avec primovaccination complète contre la COVID-19⁷



À moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir **devrait être amorcé** chez un adulte⁸ avec une immunosuppression sévère ET atteint de la COVID-19 (confirmation par TAAN ou test antigénique) ET présentant des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins⁹ et qui est non hospitalisé en raison de la COVID-19, et ce, peu importe le statut vaccinal et le délai depuis la dernière dose de vaccin.

Passage d'une icône jaune à une icône verte



À moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir **pourrait être envisagé** chez un adulte

- atteint de la COVID-19 (confirmation par TAAN ou test antigénique) avec des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins et non hospitalisé en raison de la COVID-19 ET
- présentant un risque élevé de complications de la COVID-19 (âge avancé (p. ex. 70 ans et plus) et au moins une condition à risque élevé de complications de la COVID-19 ET
- dont le délai depuis la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois.

Passage d'une icône blanche à une icône jaune-retrait de la puce « une protection sous optimale anticipée contre les variants/sous-variants/sous-lignées circulant »

⁷ [Efficacité vaccinale contre les hospitalisations](#) : a reçu au moins un schéma vaccinal complet avec la 2e dose depuis ≥ 7 jours (primovaccination) OU a reçu 1 dose de vaccin de Johnson & Johnson depuis ≥ 14 jours (primovaccination). L'efficacité vaccinale est plus élevée avec la dose de rappel. L'état actuel des connaissances ne permet pas de connaître la protection conférée par une infection antérieure sur les complications de la COVID-19 et le cas échéant, la durée de cette protection.

⁸ Inclus femme qui allaite.

⁹ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 5 jours.

	Basé sur l'état actuel des connaissances scientifiques, y compris des données en vie réelle, et en absence de contre-indications, le nirmatrelvir/ ritonavir pourrait être envisagé au cas par cas, selon le jugement du prescripteur ou après discussion avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté, chez un adulte • de 70 ans et plus SANS condition à risque élevé de complications de la COVID-19, si le délai depuis la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois; • de 18 à 69 ans avec plusieurs conditions à risque élevé de complications de la COVID-19 (deux et plus) et dont le délai depuis la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois.	Nouveau
	La population dans l'étude EPIC-HR était non vaccinée. De même, les résultats de EPIC-SR ainsi que des données tirées d'études de cohorte ne démontrent pas une diminution significative des hospitalisations à la suite de la prise de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes infectées avec Omicron ayant reçu une primovaccination complète et dont la dernière dose remonte à 6 mois ou moins, et ce, peu importe l'âge et qu'elles aient une ou plusieurs conditions à risque élevé de complications de la COVID-19. Ainsi, un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir <u>est déconseillé</u> chez cette population.	Nouveau
SRAS-CoV-2 confirmée, traitements de population particulière (enfant ; femme enceinte) avec des symptômes d'intensité légère à modérée¹ et non hospitalisée en raison de la COVID-19		
	Un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir <u>est déconseillé</u> chez un enfant de moins de 12 ans (ou moins de 40 kg) en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'absence de données scientifiques et de l'incertitude quant à un bénéfice potentiel pour cette population exclue d'EPIC-HR.	Position maintenue
	Si les avantages potentiels surpassent les inconvénients et à moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir <u>pourrait exceptionnellement être envisagé au cas par cas</u>, chez un adolescent pesant au moins 40 kg ou une femme enceinte (populations exclues d'EPIC-HR) atteint de la COVID-19 (confirmation par TAAN ou test antigénique) avec des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins et non hospitalisé en raison de la COVID-19,	Position maintenue

S'il présente au moins UNE condition à risque élevé de complications de la COVID-19 menaçant le pronostic vital parmi la liste ci-haut

ET qu'il ait reçu, ou non, une primovaccination complète

ET avec une dernière dose de vaccin reçue il y a plus de six mois,

ET après discussion avec un spécialiste par exemple en infectiologie pédiatrique ou en médecine materno-fœtale.

Aucune donnée n'étant disponible chez ces populations, le jugement du clinicien prévaut quant à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez ces personnes répondant aux critères d'éligibilité.

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



Un traitement avec le nirmatrelvir/ritonavir **est déconseillé** chez toutes personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 (populations non étudiées et d'autres options thérapeutiques dont les bénéfices ont été démontrés sont disponibles) en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'absence de données scientifiques et de l'incertitude quant à un potentiel gain clinique.

**Position
maintenue**

Autres considérations importantes

En cas de difficulté d'approvisionnement temporaire ou d'une pénurie, la priorisation des patients devrait reposer, au-delà des paramètres cliniques, sur des repères éthiques pour l'allocation équitable de médicaments et un outil pour guider la délibération et la prise de décision en matière de priorisation.

Indépendamment du risque de pénurie et des problèmes d'accès, les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets chez une clientèle avec une primovaccination complète et qui présente des conditions à risque élevé de complications de la COVID-19. Si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques, la participation aux efforts de recherche devrait être privilégiée. L'acquisition et la consolidation des savoirs sont déterminantes pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 dans le contexte des variants et du statut vaccinal de la population québécoise.

D'autres études de cohortes sont en cours de réalisation. La publication des résultats dans un journal révisé par les pairs des études en cours, permettra de mieux apprécier les effets potentiels la combinaison antivirale nirmatrelvir/ritonavir dans le traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'intensité des symptômes associée à l'infection par le SRAS-CoV-2 ne requiert pas une hospitalisation.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie				
Tous paramètres confondus	nirmatrelvir / ritonavir	Aucune	∅	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR, traitement des patients non vaccinés avec des symptômes d'intensité légère à modérée et non hospitalisés en raison de la COVID-19				
Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause <u>chez non vaccinée ou primovaccination incomplète</u>	nirmatrelvir / ritonavir	1 ECRA de phase II-III 26 études observationnelles	Diminution du risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès	Élevé
Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause - <u>primovaccination complète</u>	nirmatrelvir / ritonavir	1 ECRA de phase II-III arrêté prématurément et non prépublié ou publié 12 cohortes rétrospective	Diminution du risque d'hospitalisation	Faible à modéré (Limites et biais associés au devis)
Mortalité toute cause	nirmatrelvir / ritonavir	1 ECRA de phase II-III	Diminution numérique du risque de décès sans démonstration que la différence est statistiquement significative	Faible
SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR, traitement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19				
Tous paramètres d'efficacité confondus	nirmatrelvir / ritonavir	Aucune	∅	Insuffisant
Traitement-SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19				
Innocuité	nirmatrelvir / ritonavir	1 ECRA de phase II-III	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe placebo.	Modéré (Population NON vaccinée ni d'histoire d'infection au SRAS-CoV-2 documentée)

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Maladie à coronavirus 2019

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Compte tenu de la transmissibilité accrue du SRAS-CoV-2 comparativement au SRAS-CoV, des chercheurs ont émis l'hypothèse que d'autres glycoprotéines de surface contenant de l'acide sialique pourraient permettre aux particules virales de se fixer et d'entrer par fusion dans les cellules des voies respiratoires [Fantini *et al.*, 2020]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection. Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire ; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire ; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Toutefois, le risque d'évolution défavorable semble différent selon le variant du SRAS-CoV-2. Une étude britannique a en effet rapporté qu'une infection par le variant Omicron était associée à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès de 59 % et 69 %,

respectivement, comparativement au variant Delta [Nyberg *et al.*, 2022]; des résultats qui ont ensuite été confirmés par d'autres études aux États-Unis, au Danemark, en Écosse et en France [Auvigne *et al.*, 2022; Bager *et al.*, 2022; Sheikh *et al.*, 2022; Skarbinski *et al.*, 2022]. Par ailleurs, une étude a rapporté que certaines prédispositions génétiques, notamment liées à la réduction du nombre de cellules *Natural Killer* matures, pourraient être associées à un risque plus élevé de COVID-19 sévère [Zhang *et al.*, 2022].

Évolution des variants du SRAS-CoV-2

Depuis septembre 2020 et l'apparition du variant alpha, de nouveaux variants du SRAS-CoV-2 continuent d'émerger et de se propager dans le monde malgré la vaccination et les autres mesures recommandées par les agences de santé publique. Les variants de la lignée Omicron ont ainsi émergé à la fin de l'année 2021, avant de se propager à l'échelle mondiale et de devenir dominants¹⁰. Les variants Omicron ont en effet posé un défi critique à l'efficacité des vaccins ainsi qu'aux thérapies par anticorps neutralisants en raison notamment de multiples mutations au niveau de la protéine de spicule du virus, y compris dans le domaine de liaison au récepteur et le domaine N-terminal [Cao *et al.*, 2022]. Les lignées BQ.1 et BQ.1.1 d'Omicron sont aujourd'hui dominantes au Québec et continuent de muter au niveau de la protéine de spicule du virus. Par ailleurs, de multiples sous-lignées telles que BA.4.6, BA.4.7, BA.5.9, BF.7, BQ.1 ou BQ.1.1 présentent des mutations au niveau du résidu R346, lequel a été identifié comme un résidu immunogène important du fait que plusieurs de ses mutations échapperaient à plusieurs anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 [Cao *et al.*, 2022]. Les sous-lignées BA.4.6, BA.4.7, BA.5.9, BF.7, BQ.1 ou BQ.1.1 représentent d'ailleurs plus de 77 % des cas d'infection au Québec¹¹ et l'évolution de leur propagation est particulièrement suivie en raison de leur capacité, *in vitro*, à échapper à plusieurs anticorps monoclonaux, incluant la combinaison tixagévimab/cilgavimab et le bebtelovimab [Cao, 2022; Imai *et al.*, 2022; Jian, 2022; Planas *et al.*, 2022; Wang, 2022].

Conditions à risque élevé de complications de la COVID-19

Les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19 sont de mieux en mieux décrites dans la littérature scientifique. Néanmoins, les données reposent principalement sur des cohortes rétrospectives de 2020 avec des contextes épidémiologiques, interventionnels et organisationnels très différents d'actuellement et avant l'ère de la vaccination. En considérant des données du Québec [INSPQ, 2020], des États-Unis [Kompaniyets *et al.*, 2021a; Kompaniyets *et al.*, 2021b], du Royaume-Uni [Bhaskaran *et al.*, 2021] et de la France [Semenzato *et al.*, 2021], outre l'âge et l'origine ethnique dont l'influence est grandement significative, celle des comorbidités sous-jacentes est variable. Selon l'état actuel des connaissances, il y aurait un surrisque relatif de décès en présence d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire (p. ex. transplantation d'organe, cancer actif, infection par le VIH), d'une hémoglobinopathie, du recours à l'hémodialyse, d'une obésité (particulièrement avec un

¹⁰ <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (page consultée le 22 septembre 2022).

¹¹ <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants> (page consultée le 22 septembre 2022).

indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35) et dans une moindre mesure, en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'une maladie respiratoire chronique. L'insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV est également une condition à risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère ou un décès [Goyal *et al.*, 2021; HAS, 2020]. Selon les données de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), confirmées par d'autres organisations comme les *Centers of Disease Control* aux États-Unis [Kompaniyets *et al.*, 2021a; Kompaniyets *et al.*, 2021b], plus une personne est âgée ou présente de conditions concomitantes ci-énumérées plus le surrisque de décès augmente [INSPQ, 2020]. La grossesse est aussi une condition à haut risque de complications de la COVID-19. En effet, l'infection serait associée à un risque accru de prééclampsie, de naissances par césarienne d'urgence et d'admission prolongée après la naissance [Conde-Agudelo et Romero, 2022; Gurol-Urganci *et al.*, 2021].

Effet protecteur de la vaccination

Depuis l'autorisation du vaccin Comirnaty® par Santé Canada en décembre 2020, plus de 92 % de la population des 12 ans et plus au Québec a reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19¹². Alors que six vaccins ont été autorisés au Canada à ce jour¹³, la majorité des Québécois a été vaccinée avec les vaccins Comirnaty®, Spikevax® ou Vaxzevria®. Selon une étude de l'INSPQ publiée avant l'apparition du variant Omicron, l'administration de deux doses de vaccins diminuait de plus de 90 % le risque d'hospitalisation causée par l'ensemble des variants du SRAS-CoV-2, incluant le Delta. Concernant le risque d'infection par ces mêmes variants, deux doses de vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) permettaient une diminution du risque d'environ 90 %, contre environ 70 % avec deux doses du vaccin Vaxzevria. Par ailleurs, alors que l'efficacité vaccinale contre l'infection commençait à diminuer légèrement six mois après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm, l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations restait stable jusqu'à au moins sept mois après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm [INSPQ, 2021].

Détecté au Québec en novembre 2021 et responsable de plus de 80 % des cas de COVID-19 dès le 20 décembre 2021, le variant Omicron a rapidement conduit les autorités sanitaires à recommander une troisième dose de vaccin à ARNm. Les résultats préliminaires d'une étude réalisée chez les 12 ans et plus au Québec démontrent que l'efficacité vaccinale est plus élevée avec trois doses qu'avec deux doses. Contre le risque d'hospitalisation, l'efficacité est d'environ 80 % après deux doses et de 90 % après trois doses. Par ailleurs, l'efficacité vaccinale varie peu avec l'âge et la protection se maintient au moins jusqu'à 16 semaines pour les risques d'hospitalisation [INSPQ, 2022].

Bien que les données sur leur réponse vaccinale soient encore limitées, les personnes avec une immunosuppression modérée à sévère causée par une condition médicale sous-jacente ou le traitement de celle-ci sont particulièrement à risque d'évolution vers une COVID-19 sévère [INESSS, 2022]. Par ailleurs, le degré de protection conféré par la vaccination peut difficilement être quantifié à partir des données d'immunogénicité

¹² <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/vaccination> (page consultée le 25 février 2022).

¹³ <https://vaccin-covid.canada.ca/> (page consultée le 25 février 2022).

obtenues en réponse au vaccin et le degré d'immunisation en réponse à la vaccination peut varier selon la condition d'immunosuppression des personnes. Toutefois, des données récentes suggèrent que la réponse immunitaire des personnes immunosupprimées peut être très variable et que certains groupes de personnes pourraient être faiblement protégés par un schéma de vaccination à deux doses [Anand *et al.*, 2021a; Anand *et al.*, 2021b; Ben-Dov *et al.*, 2021; Bertrand *et al.*, 2021; Bigaut *et al.*, 2021; Bird *et al.*, 2021; Boyarsky *et al.*, 2021a; Boyarsky *et al.*, 2021b; Braun-Moscovici *et al.*, 2021; Broseta *et al.*, 2021; Bugatti *et al.*, 2021; Danthu *et al.*, 2021; Furer *et al.*, 2021; Gallo *et al.*, 2021; Haberman *et al.*, 2021; Lontos *et al.*, 2021; Marinaki *et al.*, 2021; Mazzola *et al.*, 2021; Monin *et al.*, 2021; Rincon-Arevalo *et al.*, 2021; Seyahi *et al.*, 2021; Thakkar *et al.*, 2021]. Les auteurs d'une méta-analyse réalisée à partir de 82 études comparant la réponse vaccinale entre des participants immunosupprimés et immunocompétents ont ainsi conclu que l'administration d'une troisième dose de vaccin est justifiée pour améliorer la protection des personnes immunosupprimées [Lee *et al.*, 2022]. C'est pourquoi le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommande l'administration d'une troisième dose aux personnes immunosupprimées, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 [CIQ, 2021]. Aux États-Unis, le CDC recommande même l'ajout d'une quatrième dose de rappel chez les personnes atteintes d'immunosuppression modérée à sévère [CDC, 2022]. Chez des personnes non vaccinées, la protection découlant d'une infection antérieure par un autre variant qu'Omicron préviendrait le risque de réinfection par Omicron de 66 % pendant 3 à 5 mois, de 35 % pendant 9 à 11 mois et de moins de 30 % au-delà de 11 mois. Par ailleurs, la vaccination contre la COVID-19 réduirait le risque de réinfection par Omicron des personnes antérieurement infectées, comparativement aux personnes sans historique d'infection au SRAS-CoV-2 : 65 % contre 20 % avec une dose de vaccin à ARNm, 68 % contre 42 % avec deux doses de vaccin à ARNm et 83 % contre 73 % avec trois doses de vaccin à ARNm [Carazo, 2022b]. Concernant le risque d'hospitalisation des personnes non vaccinées, une infection antérieure par un autre variant qu'Omicron préviendrait le risque d'hospitalisation liée à Omicron de 66 %. La vaccination réduirait le risque d'hospitalisation liée à Omicron des personnes antérieurement infectées, comparativement aux personnes sans historique d'infection au SRAS-CoV-2 : 86 % contre 52 % avec une dose de vaccin à ARNm, 94 % contre 76 % avec deux doses de vaccin à ARNm et 97 % contre 91 % avec trois doses de vaccin à ARNm [Carazo, 2022b]. Par ailleurs une étude réalisée chez des travailleurs du réseau de la santé du Québec a rapporté qu'une immunité hybride avec vaccination et primo-infection augmente le niveau de protection contre le risque de réinfection par BA.2. Avec un antécédent de primo-infection, avoir reçu deux ou trois doses de vaccins ne changerait rien au risque d'infection et à la durée de protection jusqu'à cinq mois [Carazo, 2022a].

La terminologie utilisée pour désigner le statut vaccinal d'une personne contre la COVID-19 varie grandement d'une juridiction à l'autre. Au printemps 2022, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), et l'Institut national de Santé publique du Québec (INSPQ), ont proposé d'entrer dans une phase de consolidation périodique de l'immunité contre la COVID-19, à l'image de la stratégie de campagnes programmées de vaccination

contre l'influenza¹⁴. Le CIQ a proposé d'utiliser le terme vaccination de base contre la COVID-19 pour définir le nombre de doses qu'un individu devrait avoir reçu pour développer une réponse immunitaire satisfaisante. Selon l'information sur le site web du MSSS, l'immunisation de base (ou vaccination de base) correspond à l'ensemble des immunisations jugées comme essentielles dans un programme de santé publique¹⁵. Selon l'âge, les antécédents médicaux et les antécédents d'infection confirmée au SRAS-CoV-2, le nombre de doses est variable. Avec la consolidation périodique, les doses subséquentes viseraient à rehausser l'immunité, particulièrement l'immunité humorale, qui décline dans le temps.

Options thérapeutiques pour prévenir les complications

Lorsque la réponse immunitaire n'est pas en mesure de contenir la réplication d'un virus et ainsi prévenir l'exacerbation de l'inflammation secondaire à l'infection, l'ajout d'un anticorps neutralisant ou d'un médicament antiviral peut contribuer à ralentir la progression de l'infection. Jusqu'à maintenant deux options s'administrant par voie intraveineuse ou intramusculaire étaient disponibles pour les personnes symptomatiques non hospitalisées présentant un risque élevé de complications de la COVID-19 ; le [sotrovimab](#), un anticorps neutralisant, et le [remdésivir](#), un antiviral.

Le nirmatrelvir, un nouvel antiviral, est un inhibiteur spécifique de la protéase 3CL du SRAS-CoV-2 dont l'action antivirale inhibe la réplication du virus. Il est utilisé en co-administration avec le ritonavir, un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le ritonavir est cependant utilisé comme potentialisateur pharmacologique du nirmatrelvir ; il ralentit son métabolisme et son élimination, ce qui optimise les concentrations plasmatiques et la durée d'action de ce dernier.

Contexte des travaux

Compte tenu de la publication de plusieurs études observationnelles réalisées chez des personnes vaccinées à l'amorce du traitement, et de la mise à jour des résultats d'une étude de cohorte québécoise réalisée par l'INESSS, il a été convenu par l'INESSS de publier cette réponse rapide.

¹⁴ <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3220-vaccination-base-covid-19-consolidation-periodique-immunite.pdf> (site web consulté le 10 septembre 2022).

¹⁵ <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/definitions/> (site web consulté le 10 septembre 2022).

1 NIRMATRELVIR/RITONAVIR : DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

In vitro, après trois jours de traitement, le nirmatrelvir inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 dans un modèle de cellules épithéliales bronchiques humaines normales à raison d'une CI_{50} de 61,8 nM et une CI_{90} de 181 nM. Après cinq jours de traitement, la réplication du SRAS-CoV-2 est inhibée à raison d'une CI_{50} de 32,6 nM et d'une CI_{90} de 56,1 nM. Ce nouvel antiviral inhibe également *in vitro*, le SRAS-CoV-1, le MERS et le coronavirus humain 229E à une CI_{90} de 317 nM, 351 nM et 620 nM, respectivement [Owen *et al.*, 2021].

L'activité antivirale du nirmatrelvir a aussi été évaluée dans un modèle de souris chez lequel l'infection par le SRAS-CoV-2 conduit à une perte de poids de l'ordre de 10 % et à une mortalité croissante en fonction de l'âge des souris infectées [Leist *et al.*, 2020]. Chez ces souris, l'administration de nirmatrelvir à raison de 300 mg/kg ou 1 000 mg/kg BID prévient la perte de poids, comparativement à un placebo. Le sacrifice des souris quatre jours après l'infection par le SRAS-CoV-2 a également démontré que l'administration de nirmatrelvir, comparativement à un placebo, était associée à une diminution significative de la charge virale dans les poumons, ainsi qu'à une protection des tissus pulmonaires vis-à-vis de différents dommages liés au virus tels que l'inflammation périvasculaire, la dégénération épithéliale bronchique ou bronchiolaire, la nécrose, l'inflammation bronchique ou bronchiolaire, l'inflammation alvéolaire et l'épaississement du septum alvéolaire [Owen *et al.*, 2021].

Concernant le profil d'innocuité, le nirmatrelvir n'est pas apparu comme une molécule mutagénique ou clastogénique *in vitro* ou chez le rat, et aucun effet indésirable n'a été rapporté chez le rat ou le singe suite à l'usage d'une dose de 1 000 mg/kg/j ou 600 mg/kg/j, respectivement [Owen *et al.*, 2021]. Chez des personnes saines, le nirmatrelvir a été administré en monothérapie à raison de 150 mg, ou à raison de 250 mg en combinaison avec du ritonavir sans signalement de problème de tolérance ou d'innocuité.

Par ailleurs, l'administration concomitante de ritonavir a permis une augmentation significative de la concentration plasmatique de nirmatrelvir, à un niveau considérablement supérieur à la CI_{90} permettant la neutralisation du SRAS-CoV-2 et des autres coronavirus évalués *in vitro*, augmentant ainsi la confiance dans l'obtention d'une activité antivirale pan-coronavirus cliniquement robuste [Owen *et al.*, 2021]. Calculée chez des sujets sains à la suite de la co-administration de ritonavir, la demi-vie d'élimination terminale du nirmatrelvir a été estimée à 6,1 heures [Santé Canada, 2022].

Enfin, il a été rapporté que le nirmatrelvir conserve son activité antivirale contre les variants préoccupants y compris Omicron [Bojkova *et al.*, 2022; Rai *et al.*, 2022; Takashita *et al.*, 2022; Vangeel *et al.*, 2022].

Le profil d'innocuité du ritonavir est bien connu. Étant un inhibiteur puissant du CYP3A, ce traitement est contre-indiqué chez des personnes qui reçoivent un inducteur du CYP3A4 ou un médicament dont l'élimination est fortement dépendante du CYP3A4 et dont l'élévation des concentrations pourrait être associée à des conséquences graves [Santé Canada, 2022].

2 MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que le nirmatrelvir/ritonavir est efficace et sécuritaire pour

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

Est-ce que l'usage du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes à risque élevé de complications de la COVID-19, avec une primovaccination complète et dont la dernière dose remonte à plus de 6 mois diminue les hospitalisations ?

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 du nirmatrelvir/ritonavir dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 ?

Type de revue de littérature : Revue rapide en continu

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *treatment, paxlovid, nirmatrelvir, PF-07321332, ritonavir, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'[annexe A](#). Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de recherche en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 décembre 2022) : PubMed, MEDLINE (OVID), Embase (OVID), EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 décembre 2022) : Agences réglementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European medicines agency), agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p. ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), l'Agence canadienne d'évaluation des technologies en Santé (ACMTS), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'inféctiologie (p. ex. Infectious Diseases Societies of America), les National Institutes of Health (NIH) et la pédiatrie (p. ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). La monographie du nirmatrelvir/ritonavira également été consultée [Pfizer Canada, 2022].

Des mots clés tels que *paxlovid* et *nirmatrelvir/ritonavir* ont été utilisés dans le moteur de recherche Google et les 2 premières pages ont été consultées.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au [tableau 1](#) alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au [tableau 2](#).

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV-2
Intervention	nirmatrelvir/ritonavir en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR ou test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Évolution clinique sur une échelle ordinale, visite à l'urgence, admission à l'hôpital, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
Type de documents	<u>Personnes non vaccinées :</u> Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature. <u>Personnes avec au moins une primovaccination à l'amorce du traitement :</u> Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse.

Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativisation du RT-PCR ou TAAN, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV-2 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage du nirmatrelvir/ritonavir. Modalités d'usage du nirmatrelvir/ritonavir
Contexte de soins et pays	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second, à l'exception des études observationnelles sur la population avec une primovaccination complète où un seul professionnel a effectué les extractions et aucune vérification n'a été effectuée par une seconde personne ([annexe B](#), tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante, à l'exception des études observationnelles ciblant la population avec une primovaccination complète où un seul professionnel a fait les évaluations (annexe B, [tableau B-1](#)). Pour les revues systématiques avec méta-analyses ciblant la population avec une primovaccination complète, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du

niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études (p. ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [p. ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique, validées par un second. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé¹⁶, modéré¹⁷, faible¹⁸ et insuffisant¹⁹. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le [tableau B-4](#) est présenté à l'[annexe B](#). Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre d'hospitalisation ou le paramètre combiné d'hospitalisation ou de mortalité, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été effectué pour l'ensemble des participants. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

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

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe C, [tableau C-1](#)). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

¹⁶ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

¹⁷ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

¹⁸ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

¹⁹ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe de cliniciens ([tableau D-1](#), annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 ([tableau D-2](#), annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les cliniciens sur le nirmatrelvir/ritonavir depuis le début de la crise sanitaire est présenté au [tableau D-3](#) (annexe D).

Pour cette réponse rapide, des cliniciens ont été invités à réagir aux données d'études observationnelles et à discuter de la position sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes non vaccinées ou avec une primovaccination incomplète (une dose). Ils ont également été invité à discuter de la position sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète (deux doses ou plus) en fonction de leur tranche d'âge, du délai depuis la dernière dose de vaccin ou de la présence d'une ou plusieurs comorbidités. Enfin, ils ont été invités à réagir à la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion.

Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les cliniciens, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés en raison de la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, MOVE-OUT, CATCO, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées).

Lorsqu'un clinicien était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques si pertinent. Pour les traitements précoces contre la COVID-19, trois cliniciens ont informé l'INESSS avoir participé à de telles activités financées directement ou indirectement par GSK, AstraZeneca ou Pfizer.

Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques (critère prépondérant), les recommandations et positions d'autres organisations, la disponibilité d'autres options thérapeutiques, les enjeux contextuels, le coût des médicaments (si applicable) et la perspective des

cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Considérant les achats de médicaments pour la COVID-19 par le gouvernement fédéral dans le contexte de l'urgence sanitaire et la portée des travaux qui ne visait pas à ce moment-ci une évaluation à des fins d'inscription aux Listes de médicament, la dimension économique, bien que considérée, n'as pas été approfondie (aucune analyse pharmacoéconomique ou d'impact budgétaire ni réalisée). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante ([tableau 3](#)). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe de cliniciens.

Tableau 3 Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un impact significatif sur le pronostic vital (, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse	■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la très grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à la très grande majorité des situations.	 OU  La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... ». « ...ne permet pas de soutenir... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures [avec raisons d'hospitalisation documentées et	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques et le contexte organisationnel, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou	 La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse, ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.	proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... » ; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour au moins un des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels OU ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré, mais où il demeure de l'incertitude notamment quant à l'impact sur le pronostic vital (p. ex. raisons d'hospitalisation ou critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage d'une visite prolongée aux urgences) ET ✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques ET ✓ que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces,	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
mais moins dispendieux ou plus facile d'administration sont disponibles et peuvent être considérées. ✓ qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle.		
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique robuste et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations exceptionnelles.	■ Pour la pratique L'intervention <u>serait considérée au cas par cas dans des situations exceptionnelles</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	 Le verbe « considérer » ou « envisager » est utilisé pour des situations exceptionnelles individualisées.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

3.1 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 128 963 notices ont été recensées dont 154 notices où l'intervention étudiée portait sur le nirmatrelvir/ritonavir. De ce nombre, un ECRA a été retenu [Hammond *et al.*, 2022].

Nirmatrelvir/ritonavir en prophylaxie

En date du 6 décembre 2021, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de nirmatrelvir/ritonavir en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de nirmatrelvir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post-exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

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

En date du 6 décembre 2022, les résultats d'un ECRA de phase II-III, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 avec un stade léger à modéré non hospitalisés chez lesquels le nirmatrelvir/ritonavir a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés [Hammond *et al.*, 2022]. Cet essai clinique (EPIC-HR) a été arrêté par les investigateurs à la suite de la suggestion du conseil de surveillance des données et de la sécurité (CSDS), qui après une analyse intermédiaire pré spécifiée, a rapporté que les seuils de supériorité prédéfinis sur le paramètre d'intérêt principal avaient été rencontrés. EPIC-HR, dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'[annexe B](#), a été réalisé dans 343 établissements à travers 21 pays. Au total 2 246 personnes, non vaccinées et sans antécédent documenté d'infection au SRAS-CoV-2, ont participé à l'étude. Pour être inclus, les participants devaient présenter des symptômes d'intensité légère à modérée depuis cinq jours ou moins avant la randomisation, ne pas être hospitalisés en raison de la COVID-19 et présenter au moins une condition les exposant à un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Il pouvait s'agir de l'un des facteurs de risque suivants : âge de 60 ans ou plus, IMC supérieur à 25, fumeur, immunosuppression,

maladie rénale chronique, hypertension, diabète, trouble cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, VIH, drépanocytose, trouble neurodéveloppemental, cancer, dépendance à un appareil médical. Les participants ont reçu du nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, ou un placebo. Le paramètre principal était la proportion d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès toute cause au jour 28. Les paramètres secondaires étaient notamment l'évolution de la charge virale et l'innocuité.

L'âge médian des participants était de 46 ans (18-88 ans) et 21,6 % de la population incluse était âgée de 60 ans ou plus. L'obésité (36,8 %), l'hypertension artérielle (32,9 %), le tabagisme actif (39 %), suivis du diabète (12,2 %), des maladies pulmonaires chroniques (4,6 %) et des maladies cardiovasculaires (4,1 %) étaient les comorbidités les plus représentées. Les personnes immunosupprimées, celles atteintes d'insuffisance rénale chronique et de cancer étaient moins représentées (moins de 1 % respectivement). La majorité des participants avait un ou deux facteurs de risque et environ 1 % en avait plus de quatre. Près de 98% des participants avaient été infectés par le variant Delta.

La publication rapportant les résultats de l'analyse finale de la phase III, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, comporte certaines limites. L'étude a été réalisée avant l'apparition du variant Omicron et l'absence de participants vaccinés ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement chez des personnes vaccinées [Hammond *et al.*, 2022].

Enfin, trois revues systématiques avec méta-analyses [Lai *et al.*, 2022; Pitre *et al.*, 2022; Zheng *et al.*] et 26 études observationnelles ont rapportées des données sur l'efficacité de cet antiviral chez les personnes non vaccinées ou avec une primovaccination incomplète [Aggarwal *et al.*, 2022; Arbel *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Devresse *et al.*, 2022; Dryden-Peterson Scott *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Gentile *et al.*, 2022; Hashash *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Malden Deborah E. *et al.*, 2022; Malden D. E. *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Razonable *et al.*, 2022; Salerno *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Vora *et al.*, 2022; Wai *et al.*, 2022; Wong C. K. H. *et al.*, 2022b; Wong C. K. H. *et al.*, 2022a; Xie *et al.*, 2022; Yip *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2022]. Outre les limites et biais associés au devis, la majorité des études présentaient un déséquilibre important entre le nombre de participants des groupes traités et contrôle. Par ailleurs, de multiples facteurs confondants associés aux caractéristiques de base des participants ont pu influencer les analyses statistiques et la validité externe des résultats est affectée par l'évolution des variants et la proportion de participants avec une ou plusieurs infections antérieures au SRAS-CoV-2.

Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause

La proportion de participants dont le traitement a été initié dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation liée à la COVID-19 ou au décès au jour 28 était un paramètre d'intérêt principal de l'étude EPIC-HR.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés a été rapportée dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir, comparativement au groupe placebo (0,7 % contre 6,5 % ; Différence : -5,8 [IC 95 % : -7,8; -3,8] ; valeur de $p < 0,001$) [Hammond *et al.*, 2022]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la publication²⁰, le NST avec du nirmatrelvir/ritonavir pendant cinq jours pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 18 (NST : 34 ; [IC95 % 17-22]).

La proportion de participants dont le traitement a été initié dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation liée à la COVID-19 ou au décès au jour 28 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'étude EPIC-HR.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés a été rapportée dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir, comparativement au groupe placebo (0,8 % contre 6,3 % ; Différence : -5,6 [IC 95 % : -7,2; -4,0] ; valeur de $p < 0,001$) [Hammond *et al.*, 2022]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la publication²¹, le NST avec du nirmatrelvir/ritonavir pendant cinq jours pour obtenir un événement en moins que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 19 (NST : 19 ; [IC95 % 17-22]).

Ces résultats ont été confirmés globalement dans trois revues systématiques avec méta-analyses [Lai *et al.*, 2022; Pitre *et al.*, 2022; Zheng *et al.*] et 26 études observationnelles [Aggarwal *et al.*, 2022; Arbel *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Devresse *et al.*, 2022; Dryden-Peterson Scott *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Gentile *et al.*, 2022; Hashash *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Malden Deborah E. *et al.*, 2022; Malden D. E. *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Razonable *et al.*, 2022; Salerno *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Vora *et al.*, 2022; Wai *et al.*, 2022; Wong C. K. H. *et al.*, 2022b; Wong C. K. H. *et al.*, 2022a; Xie *et al.*, 2022; Yip *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2022]. Les données préliminaires en vie réelle de l'INESSS, non encore publiée, suivent la même tendance (détails section *données contextuelles*).

Mortalité

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

Après 28 jours, une diminution numérique du nombre de participants décédés a été rapportée dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir, comparativement au groupe placebo, aussi bien lorsque le traitement a été initié dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes (0 décès contre 9 décès soit 0 % contre 1,3 %), que dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes (0 décès contre 12 décès soit 0 % contre 1,2 %) [Hammond *et al.*, 2022].

²⁰ Calculé par l'INESSS.

²¹ Calculé par l'INESSS.

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

Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) depuis 3 ou 5 jours dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : élevé

Mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à un placebo, pourrait réduire modestement le risque de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) depuis 3 ou 5 jours dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : faible

Nirmatrelvir/ritonavir chez des sujets ayant au moins reçu une primovaccination complète avec des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation due à l'infection

En date du 6 décembre 2022, les résultats d'un ECRA de phase II-III, multicentrique à double insu²² et de 12 études de cohortes rétrospectives [Aggarwal *et al.*, 2022; Arbel *et al.*, 2022; Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Xie *et al.*, 2022] dans lesquelles le nirmatrelvir/ritonavir a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés. L'étude EPIC-SR a été arrêtée

²² <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting> (page consultée le 24 octobre 2022)

prématurément en raison de la faible prévalence d'hospitalisation ou de décès dans la population à l'étude et les critères d'efficacité du paramètre d'intérêt principal (i.e. auto-déclaration du soulagement durable des symptômes pendant quatre jours consécutifs) n'ont pas été rencontrés. Les caractéristiques et les résultats des études retenues sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B. Alors que l'ECRA EPIC-SR est une étude internationale²¹, huit études ont été réalisées aux États-Unis [Aggarwal *et al.*, 2022; Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Shah, 2022; Xie *et al.*, 2022], deux en Israël [Arbel *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022] et deux au Canada²³ [Schwartz *et al.*, 2022]. Bien qu'incluse dans l'analyse globale, l'étude réalisée au Québec est analysée plus en détail dans la section sur les données contextuelles. Le nombre de participants était compris entre 103 et 699 848 et, à l'exception de l'étude EPIC-SR, au moins 68 % des participants avaient au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement. Les participants devaient justifier d'une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, ne pas être hospitalisés en raison de la COVID-19 à l'amorce du traitement et répondre aux critères locaux d'éligibilité au nirmatrelvir/ritonavir. Par ailleurs, alors que neuf études ont été réalisées chez des participants de 18 ans et plus²¹ [Aggarwal *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Xie *et al.*, 2022], deux études incluaient des enfants²² [Lewnard *et al.*, 2022], une étude n'incluait que des personnes de 40 ans et plus [Arbel *et al.*, 2022] et une étude des personnes de 50 ans et plus [Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022]. Certains paramètres cliniques d'intérêt étaient variables, mais toutes les études retenues ont évalué la capacité du nirmatrelvir/ritonavir à prévenir le risque d'hospitalisation associée à la COVID-19. Outre les limites et biais associés au devis, la majorité des études présentaient un déséquilibre important entre le nombre de participants des groupes traités et contrôle. Par ailleurs, de multiples facteurs confondants associés aux caractéristiques de base des participants ont pu influencer les analyses statistiques et la validité externe des résultats est affectée par l'évolution des variants, la vaccination, ou la proportion de participants avec une ou plusieurs infections antérieures au SRAS-CoV-2.

Hospitalisation associée à la COVID-19

La proportion de participants ayant au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement et dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation associée à la COVID-19 était un paramètre d'intérêt commun aux 12 études sélectionnées.

Neuf études ont rapporté que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir était associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation chez les personnes ayant au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement, comparativement au groupe contrôle (efficacité = 77 % [IC 95 % : 41,8; 91,3] [Lewnard *et al.*, 2022]; RRI = 0,62 [IC 95 % : 0,39; 0,98] [Najjar-Debbiny *et al.*, 2022]; 0,7 % contre 1,1 % ; RC = 0,44 [IC 95 % : 0,24; 0,81] ; valeur de p = 0,009 [Aggarwal *et al.*, 2022]; 0,8 % contre 2,0 % ; RC = 0,43 [IC 95 % : 0,20; 0,91] ; valeur de p = 0,023 [Ganatra *et al.*, 2022]; 14,3 % contre 33,3 % ;

²³ Étude réalisée par l'INESSS.

RRa = 0,21 [IC 95 % : 0,06; 0,71] [Hedvat *et al.*, 2022] ; RC = 0,03 [IC 95 % : 0,00; 0,81] [Qian *et al.*, 2022] ; 2,2 % contre 3,5 % ; RCa = 0,62 [IC 95 % : 0,51; 0,75] [Schwartz *et al.*, 2022] ; population totale : 0,5 % contre 0,9 % ; RRIa = 0,49 [IC 95 % : 0,46; 0,53] ; deux doses : RRIa = 0,50 [IC 95 % : 0,42; 0,58] ; trois doses et plus : RRIa = 0,50 [IC 95 % : 0,45; 0,55] ; non vaccinés : RRIa = 0,50 [IC 95 % : 0,43; 0,59] [Shah, 2022] ; 0,5 % contre 0,9 % ; RR = 0,56 [IC 95 % : 0,42; 0,95] [Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022]). La plus grande prévalence d'évènements observés dans l'étude de Hedvat et coll. pourrait s'expliquer par le fait que tous les participants étaient des personnes immunosupprimées qui avaient reçus une greffe d'organe solide [Hedvat *et al.*, 2022]. Par ailleurs, deux études ont rapporté que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir n'était pas associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation chez les personnes ayant au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement, comparativement au groupe contrôle (EPIC-SR : 0,8 % contre 1,9 ; réduction relative du risque = 57 % ; valeur de p = 0,2 ; INESSS : 7,2 % contre 8,3 % ; RR = 0,89 [IC 95 % : 0,76; 1,05] ; valeur de p = 0,178). Par ailleurs, des analyses de sous-groupes de deux études ont rapporté que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir était associé à une diminution du risque d'hospitalisation chez les participants ayant reçu une primovaccination complète et dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois (INESSS : 5,8 % contre 9,7 % ; RR = 0,62 [IC 95 % : 0,44; 0,89] ; valeur de p = 0,007) ou 20 semaines (0,4 % contre 0,9 % ; RR = 0,45 [IC 95 % : 0,32; 0,64] [Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022]). Une autre étude réalisée chez des personnes de 40 ans et plus n'a pas permis de déterminer si une immunité antérieure conférée par la vaccination, une infection antérieure ou une immunité hybride, avait ou non un effet sur le risque d'hospitalisation, mais a rapporté que le fait d'être âgé de 65 ans et plus était associé à un plus grand risque d'hospitalisation, indépendamment du statut vaccinal [Arbel *et al.*, 2022]. L'effet de l'âge a également été rapporté dans une étude réalisée chez des personnes de 50 ans et plus où l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est associé à une diminution du risque d'hospitalisation ou de mortalité chez les personnes de 65 ans et plus, mais pas chez les personnes âgées de 50 à 64 ans (50-64 ans : 0,3 % contre 0,5 % ; RR = 0,55 [IC 95 % : 0,30; 1,03] ; 65 ans et plus : RR = 0,55 [IC 95 % : 0,40; 0,77] [Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022]).

Une étude sur la COVID-longue ayant évalué l'effet du nirmatrelvir/ritonavir sur le risque d'hospitalisation des personnes à partir du trentième jour post-infection a rapporté que ce traitement était associé à une diminution du risque d'hospitalisation, comparativement à l'absence de traitement pharmacologique (RRI = 0,70 [IC 95 % : 0,61; 0,80]) [Xie *et al.*, 2022].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de nirmatrelvir/ritonavir chez les sujets COVID-19 ayant au moins reçu une primovaccination complète avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les résultats d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique arrêté prématurément et de douze études de cohorte rétrospectives, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à une absence de traitement pharmacologique, pourrait réduire le risque d'hospitalisation toute cause des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui ont reçu une primovaccination complète et qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie; particulièrement si la dernière dose de vaccin a été reçue il y a plus de six mois.

Niveau de preuve scientifique : faible à modéré

NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des sujets hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 6 décembre 2022, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du nirmatrelvir/ritonavir pour des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

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

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

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

3.1.2 Données contextuelles

Considérant les limites associées à la validité externe des données cliniques disponibles sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir, l'INESSS a réalisé une étude de cohorte sur l'usage de ce traitement au Québec selon les critères d'éligibilité en vigueur selon ses positions. Les résultats seront bientôt soumis à un journal révisé par les pairs. Les objectifs de cette étude en contexte réel sont de décrire les caractéristiques des personnes qui ont été traitées avec nirmatrelvir/ritonavir au Québec, décrire dans ce groupe, la proportion de personnes hospitalisées, en fonction de leurs caractéristiques, incluant le statut vaccinal à l'amorce du traitement et le délai depuis la dernière dose, et évaluer le risque d'hospitalisation (comprends les hospitalisations associées à la COVID-19 et les hospitalisations en raison de la COVID-19) des personnes qui ont été traitées avec du nirmatrelvir/ritonavir, comparativement à un groupe contrôle.

Indépendamment du statut vaccinal, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir au Québec est associé à une réduction significative d'environ 69 % du risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 chez les personnes infectées à haut risque de complications (RR : 0,31 [95%CI : 0,28; 0,36] ; valeur de $p < 0,001$; NST : 13 [95%CI : 12; 14]). L'effet est plus marqué chez les personnes non vaccinées ou avec une primo-vaccination incomplète (RR : 0,04 [IC 95 % : 0,03 ; 0,06] ; valeur de $p < 0,001$; NST : 8 [IC 95 % : 8 ; 8]) avec un risque réduit d'environ 96 %. Toutefois, le traitement avec la combinaison antivirale n'a aucun effet chez les personnes qui avaient une primo-vaccination complète à l'amorce du traitement (RR : 0,93 [IC à 95 % : 0,78 ; 1,08] ; valeur de $p = 0,321$) (Annexe B-3).

Chez les personnes avec une primo-vaccination complète, le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin et l'âge ont un impact sur les résultats de l'analyse de sensibilité. En effet, alors que le traitement par nirmatrelvir/ritonavir n'a aucun effet sur le risque d'hospitalisation chez ceux dont la dernière dose a été administrée dans les six derniers mois (RR : 0,97 [IC 95 % : 0,81 ; 1,15] ; valeur de $p = 0,718$), indépendamment de l'âge, une réduction de 38 % du risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 a été observée chez ceux dont la dernière dose a été administrée il y a plus de six mois (RR : 0,62 [IC à 95 % : 0,46 ; 0,83] ; valeur de $p = 0,001$; NNT : 24 [IC 95 % : 17 ; 58]). La taille de l'effet semble associée aux personnes âgées de 70 ans et plus. En fait, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est associé à une réduction d'environ 25 % du risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 chez les personnes âgées de 70 ans et plus (RR : 0,75 [IC 95 % : 0,63 ; 0,88] ; valeur de $p = 0,001$; NST : 28 [IC 95 % : 18 ; 68]). L'effet est plus marqué chez les personnes âgées de 70 ans et plus dont la dernière dose a été administrée il y a plus de six mois (RR : 0,50 [IC 95 % : 0,34 ; 0,74] ; valeur de $p < 0,001$; NST : 10 [IC 95 % : 7 ; 20]), alors qu'aucun effet n'a été observé chez les personnes âgées de 70 ans et plus lorsque la dernière dose de vaccin a été administrée il y a six mois ou moins (RR : 0,89 [IC 95 % : 0,73 ; 1,08] ; valeur de $p = 0,240$). Des analyses de sensibilité ont révélé que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir n'a aucun effet sur l'hospitalisation associée à la COVID-19 pour les personnes âgées de moins de 70 ans, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin (six mois ou moins : RR : 1,20 [IC à 95 % : 0,81 ; 1,81] ; valeur de $p = 0,361$; plus de six mois : RR : 1,31 [IC à 95 % : 0,68 ; 2,49] ; valeur de $p = 0,418$). Par ailleurs, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est associé à une réduction d'environ

34 % du risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 chez les personnes immunosupprimées avec une primo-vaccination complète (RR : 0,66 [IC à 95 % : 0,50 ; 0,89] ; valeur de $p = 0,005$; NST : 16 [IC 95 % : 11 ; 45]), quel que soit le temps écoulé depuis leur dernière dose de vaccin (six mois ou moins : RR : 0,58 [IC à 95 % : 0,41 ; 0,81] ; valeur de $p = 0,001$; NST : 11 [IC 95 % : 8 ; 22] ; plus de six mois : RR : 0,61 [IC à 95 % : 0,37 ; 0,99] ; valeur de $p = 0,047$; NST : 11 [IC 95 % : 7 ; 945]) (Annexe B-3).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir sur le risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19. Les résultats étaient comparables à ceux de l'analyse primaire sur l'hospitalisation associée à la COVID-19. L'usage de nirmatrelvir/ritonavir est en effet associé à une réduction significative du risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19 dans la population globale, quel que soit le statut vaccinal, ainsi que chez les personnes sans primo-vaccination complète. Chez les personnes avec une primo-vaccination complète, comme observé précédemment, le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin a un impact sur les résultats, avec un risque réduit d'hospitalisation en raison de la COVID-19 chez ceux dont la dernière dose a été administrée il y a plus de six mois, mais pas chez ceux dont la dernière dose a été administrée dans les six mois, ou lorsque le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin n'a pas été pris en compte (Annexe B-3).

3.1.3 Données cliniques sur l'innocuité

En date du 6 décembre 2022, les résultats d'un ECRA de phase II-III, multicentrique à double insu dans lequel le nirmatrelvir/ritonavir a été administré à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir PO pendant cinq jours a été répertoriée pour la dimension innocuité [Hammond *et al.*, 2022]. Peu d'effets indésirables graves ont été rapportés par les participants de l'étude. La survenue d'événements indésirables, tout comme la proportion de participants ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, était plus fréquente dans le groupe placebo (6,6 %) que dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir (1,6 %) ; ils étaient donc probablement davantage liés à la maladie. Les effets indésirables liés au nirmatrelvir/ritonavir qui ont été rapportés chez plus de 1 % des participants du groupe traité étaient des diarrhées (3,1 %), des nausées (1,4 %), des vomissements (1,1 %), une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (1,5 %) ou des D-dimères (1,9 %), une diminution de la clairance rénale de la créatinine (1,4 %), des céphalées (1,4 %) et une altération du goût (5,6 %) [Hammond *et al.*, 2022].

Selon la monographie, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction d'hypersensibilité d'importance clinique (p. ex., nécrolyse épidermique toxique, ou syndrome de Stevens-Johnson) à ses ingrédients actifs (nirmatrelvir ou ritonavir) ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition. Par ailleurs, l'usage concomitant de nirmatrelvir/ritonavir et de médicaments dont la clairance dépend fortement du cytochrome CYP3A et qui sont associés à des réactions graves et/ou potentiellement mortelles lorsque leur concentration plasmatique est élevée, est contre-indiqué. L'usage de nirmatrelvir/ritonavir est également contre-indiqué en association avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la CYP3A et qui entraînent de ce fait une diminution significative de la concentration plasmatique du

nirmatrelvir/ritonavir pouvant être associée à un risque de perte de la réponse virologique et d'apparition d'une éventuelle résistance [Santé Canada, 2022]. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont la dysgueusie, la diarrhée, l'hypertension et la myalgie [Santé Canada, 2022]. Une série de cas réalisée chez 47 femmes enceintes n'a rapporté aucun signal d'innocuité associé à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir, aussi bien chez les femmes que chez les nouveaux nés [Garneau *et al.*, 2022]. Une étude observationnelle réalisée chez cinq enfants âgés de 6 à 14 ans n'a pas rapporté de signaux d'innocuité associés à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir, mais d'autres données portant sur plus de participants sont nécessaires avant de pouvoir se prononcer sur l'innocuité de cette association antivirale en pédiatrie [Yan *et al.*, 2022].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du nirmatrelvir/ritonavir chez les sujets COVID-19 dont l'état de santé causé par l'infection au SRAS-CoV-2 ne requiert pas une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, semble sécuritaire chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus

Niveau de preuve scientifique : modéré

3.1.4 Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 128 963 notices ont été recensées dont 915 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 11 documents présentant des prises de position quant à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir ont été recensés.

Indication

La FDA²⁴ aux États-Unis, l'EMA²⁵ en Europe et le MHRA²⁶ au Royaume-Uni ont approuvé le nirmatrelvir/ritonavir en décembre 2021. Santé Canada a pour sa part autorisé le

²⁴ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19> (site Web consulté le 5 janvier 2022).

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-nirmatrelvir/ritonavir-nirmatrelvir-ritonavir-treatment-covid-19> (site Web consulté le 5 janvier 2022).

²⁶ <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator> (site Web consulté le 5 janvier 2022).

traitement en janvier 2022²⁷. Toutes les agences réglementaires ont autorisé le médicament pour des personnes de 18 ans et plus ont des symptômes légers à modérés de COVID-19 qui sont non hospitalisées mais qui présentent au moins une condition les rendant à haut risque de développer des complications de la maladie (p. ex. obésité, diabète, maladie cardiovasculaire, âge de 60 ans et plus).

Recommandations cliniques

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'[annexe C](#). Compte tenu de l'état actuel des connaissances, le NIH et l'IDSA aux États-Unis, la Colombie-Britannique et l'Ontario au Canada, la HAS, le NICE, l'OMS et les juridictions allemande, australienne, belge et suisse recommandent l'usage de nirmatrelvir/ritonavir sous des conditions particulières chez les patients atteints de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à haut risque d'évolution défavorable [HAS, 2022; IDSA, 2022a; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2022; NICE, 2022; OMS, 2022b; Ontario Health, 2022a; Ontario Health, 2022b; Robert Koch Institut, 2022; Société suisse des maladies infectieuses, 2022; BCCDC, 2021]. Basé sur les données d'efficacité, la capacité de neutralisation des variants du SRAS-CoV-2 et la facilité d'usage, toutes ces organisations recommandent l'usage de nirmatrelvir/ritonavir en première intention devant le remdésivir, les anticorps neutralisants, puis le molnupiravir.

Concernant la posologie, il y a unanimité sur une dose de 300 mg BID PO de nirmatrelvir et 100 mg BID PO de ritonavir pendant 5 jours. En présence d'insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min), la dose de nirmatrelvir doit être réduite à 150 mg BID PO pendant cinq jours sans ajuster la dose de ritonavir. Par ailleurs, l'Ontario et la Suisse recommandent également l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse [Société suisse des maladies infectieuses, 2022]. La posologie recommandée est alors de 300 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir au jour 1, puis 150 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir DIE pendant 4 jours, et il est recommandé d'administrer le traitement après la dialyse, lorsqu'applicable.

3.1.5 Aspects économiques

Le nirmatrelvir/ritonavir fait partie du programme d'acquisition fédéral. Néanmoins, selon l'information trouvé sur le Web le coût d'acquisition d'un traitement complet se situerait environ à 530 US\$²⁸, ce qui correspond approximativement à 672 CND\$.

²⁷ <https://vaccin-covid.canada.ca/paxlovid/details-produit> (page consultée le 17 février 2022).

²⁸ <https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-s-megablockbuster-to-be-covid-pill-paxlovid-scores-fda-nod> (site web consulté le 11 février 2022).

3.2 Perspective des cliniciens

Durant la semaine du 12 décembre 2022, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été réunis pour discuter de la position sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes non vaccinées ou avec une primovaccination incomplète (une dose). Ils ont également été invité à discuter de la position sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète (deux doses ou plus) en fonction de leur tranche d'âge, du délai depuis la dernière dose de vaccin ou de la présence d'une ou plusieurs comorbidités. Enfin, ils ont été invités à réagir à la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce.

Considérant les données d'efficacité de l'essai EPIC-HR, ainsi que la confirmation des résultats de cet ECRA dans plus de 30 études observationnelles, les cliniciens étaient unanimement favorables au passage d'une icône jaune à une icône verte pour l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les adultes à haut risque de COVID-19 sévère non vaccinés ou avec une primovaccination incomplète contre la COVID-19. Il a également été mentionné qu'il serait pertinent d'ajouter une note de bas de page sur les outils cliniques de l'INESSS afin de référer au CIQ pour la définition d'une primovaccination complète, considérant que cette définition est évolutive et qu'elle diffère en fonction de l'âge ou de l'état de santé des personnes (p.ex. personnes immunosupprimées).

Concernant l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète, les résultats de 11 études observationnelles réalisées pendant la vague Omicron ont été présentés aux cliniciens. Considérant les données en vie réelle issues de trois études de cohorte, les cliniciens étaient tous favorables au passage d'une icône jaune à une icône verte pour l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les adultes avec une immunosuppression sévère, quel que soit le statut vaccinal ou le délai depuis la dernière dose de vaccin, à moins d'une contre-indication. Les données d'efficacité des 11 études observationnelles, incluant l'étude réalisée avec la cohorte québécoise, ont également convaincus les cliniciens consultés de passer d'une icône blanche à une icône jaune pour l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes vaccinées de 70 ans et plus avec plusieurs comorbidités et dont le délai depuis la dernière dose de vaccin remonte à plus de six mois. Les cliniciens étaient également tous favorables au retrait de la puce concernant la protection sous optimale anticipée contre les variants/sous-variants/sous-lignées circulants. Cette mention n'apporte aucune valeur ajoutée car il est difficile d'être à jour considérant la vitesse d'évolution des variants et que la protection vaccinale contre les issues cliniques sévères est assez bonne avec les derniers variants. Considérant les résultats des analyses de sous-groupes des études observationnelles, les cliniciens étaient favorables à une icône rouge pour l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes avec une primovaccination complète dont la dernière dose remonte à moins de six mois, et à une icône blanche chez les personnes de moins de 70 ans dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de six mois, ainsi que chez les plus de 70 ans sans condition à risque élevé de complication de la COVID-19.

Concernant la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce, les cliniciens étaient tous favorables au retrait tixagévimab/cilgavimab ainsi qu'à une clarification de l'algorithme permettant de bien séquencer les options de traitement disponibles. Les cliniciens souhaitent que l'algorithme indique clairement que le nirmatrelvir/ritonavir est l'option à privilégier, suivi par le remdésivir en option alternative, puis par le sotrovimab en troisième option. Plusieurs cliniciens consultés ont en effet rapporté que le remdésivir est souvent utilisé dans leur établissement et que l'efficacité n'était pas altérée par les variants actuellement en circulation.

L'historique des échanges avec les cliniciens sur le nirmatrelvir/ritonavir depuis le début de la crise sanitaire est présenté au [tableau D-3](#) (annexe D).

DISCUSSION

Au terme des travaux de l'INESSS, il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet du nirmatrelvir/ritonavir en prophylaxie pré- ou post-exposition au SARS-CoV-2 ou chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir diminue le risque d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de mortalité toute cause chez des personnes non vaccinées infectées par le SRAS-CoV-2 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie. L'usage de nirmatrelvir/ritonavir est en effet associé à une diminution du risque d'hospitalisation ou de décès de 89 % dans la population traitée dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes et de 88 % dans la population traitée dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes, avec un nombre de sujets à traiter²⁹ pour éviter une hospitalisation ou un décès de 18 ou 19, respectivement. Ces résultats confirment globalement ceux tirés de trois méta-analyses [Lai *et al.*, 2022; Pitre *et al.*, 2022; Zheng *et al.*] et de 26 études observationnelles [Aggarwal *et al.*, 2022; Arbel *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Devresse *et al.*, 2022; Dryden-Peterson Scott *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Gentile *et al.*, 2022; Hashash *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Malden Deborah E. *et al.*, 2022; Malden D. E. *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Park *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Razonable *et al.*, 2022; Salerno *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Vora *et al.*, 2022; Wai *et al.*, 2022; Wong C. K. H. *et al.*, 2022b; Wong C. K. H. *et al.*, 2022a; Xie *et al.*, 2022; Yip *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2022], incluant une étude réalisée chez des personnes qui ne présentaient pas nécessairement un facteur de risque de COVID-19 sévère [Wong Carlos K. H. *et al.*, 2022] et une étude réalisée chez des patients hospitalisés et où l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est associé à une diminution du risque de mortalité [Wong C. K. H. *et al.*, 2022b]. Les données préliminaires en vie réelle de l'INESSS suivent la même tendance. Par ailleurs, des données suggèrent que des personnes traitées avec nirmatrelvir/ritonavir pourraient avoir une recrudescence de la COVID-19, bien qu'à ce jour ces phénomènes ne sont associés qu'à des cas de COVID-19 de stade léger [Anderson *et al.*, 2022; Boucau *et al.*, 2022; Carlin *et al.*, 2022a; Carlin *et al.*, 2022b; Charness *et al.*, 2022; Coulson *et al.*, 2022; Dai *et al.*, 2022; Devresse *et al.*, 2022; Epling Brian P. *et al.*, 2022; Epling B. P. *et al.*, 2022; Gupta, 2022; Pandit *et al.*, 2022; Ranganath *et al.*, 2022; Soares *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022a; Wang *et al.*, 2022b]. Un bref retour des symptômes pourrait faire partie de l'histoire naturelle d'une infection par le SRAS-CoV-2, indépendamment de l'usage de nirmatrelvir/ritonavir ou du statut vaccinal, et aucune évidence ne permet de recommander un traitement additionnel avec l'association nirmatrelvir/ritonavir ou une autre thérapie contre le SRAS-CoV-2 lorsqu'une recrudescence de COVID-19 est suspectée. Une étude observationnelle réalisée chez des personnes infectées par le SRAS-CoV-2 n'ayant reçu

²⁹ Calculé par l'INESSS.

aucun traitement pharmacologique a ainsi rapporté le phénomène de recrudescence de la COVID-19 avait été observé chez 10 % des participants à l'étude [Deo *et al.*, 2022].

Concernant l'efficacité clinique du nirmatrelvir/ritonavir chez des personnes ayant reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement, les résultats de l'essai EPIC-SR, arrêté prématurément en raison du faible taux d'hospitalisation ou de décès dans la population à risque standard de COVID-19 sévère, n'ont pas permis de démontrer que le traitement permettait une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation³⁰. Toutefois, plusieurs études observationnelles ont rapporté que l'usage de nirmatrelvir/ritonavir permet de réduire le risque d'hospitalisation chez des personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète avant l'amorce du traitement [Aggarwal *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Devresse *et al.*, 2022; Dryden-Peterson Scott *et al.*, 2022; Ganatra *et al.*, 2022; Hedvat *et al.*, 2022; Lewnard *et al.*, 2022; Malden Deborah E. *et al.*, 2022; Najjar-Debbiny *et al.*, 2022; Qian *et al.*, 2022; Salerno *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022; Xie *et al.*, 2022]. Considérant les limites et biais associés aux devis ainsi que les populations très hétérogènes entre les études, des études plus ciblées sur certaines populations (p.ex. personnes âgées, personnes immunosupprimées) ou en fonction de certaines caractéristiques (p.ex. antécédent d'infection, date depuis la dernière dose de vaccin ou la dernière infection) seraient nécessaires afin de mieux cibler les populations vaccinées qui pourraient retirer un réel bénéfice clinique suite à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir. En ce sens, des analyses de sous-groupes de ces études observationnelles ont rapporté que le traitement antiviral semblait particulièrement efficace chez les personnes sévèrement immunosupprimées [Hedvat *et al.*, 2022], les personnes âgées de 65 ans et plus [Arbel *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2022; Shah, 2022] ainsi que chez les personnes dont la dernière dose de vaccin a été administrée plus de 20 semaines avant l'amorce du traitement [Dryden-Peterson S. *et al.*, 2022]. Ces résultats vont dans le sens des données contextuelles obtenues au Québec où l'usage de nirmatrelvir/ritonavir permet de réduire le risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 des personnes immunosupprimées, quel que soit leur statut vaccinal ou la durée écoulée depuis la dernière dose de vaccin, ainsi que chez les personnes vaccinées âgées de 70 ans et plus lorsque la dernière dose de vaccin a été administrée il y a plus de six mois. En revanche, l'association antivirale n'a pas d'effet sur le risque d'hospitalisation associée à la COVID-19 chez les personnes vaccinées de moins de 70 ans, quelle que soit la durée depuis la dernière dose de vaccin, ainsi que chez les personnes vaccinées de 70 ans et plus qui ont reçu une dose de vaccin dans les six derniers mois.

Toutes les principales organisations internationales recommandent l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les patients atteints de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à haut risque d'évolution défavorable. Considérant les données d'efficacité, la capacité de neutralisation des variants du SRAS-CoV-2 et la facilité d'usage, toutes ces organisations recommandent, en l'absence de contre-indications, l'usage de

³⁰ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting> (page consultée le 21 octobre 2022).

nirmatrelvir/ritonavir en première intention devant le remdésivir, les anticorps neutralisants, puis le molnupiravir ; un avis partagé par les cliniciens consultés. Par ailleurs, la Suisse et l'Ontario recommandent également l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse.

Concernant l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou ayant recours à l'hémodialyse, les cliniciens consultés reconnaissent qu'il y a peu de données disponibles. Néanmoins, aucune donnée de toxicité ne permet d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population [Lingscheid *et al.*, 2022]. Ils considèrent que le risque de toxicité est faible et que la possibilité d'offrir du nirmatrelvir/ritonavir serait particulièrement la bienvenue pour les personnes sous hémodialyse chez qui il est problématique d'administrer du remdésivir. Concernant la posologie du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou ayant recours à l'hémodialyse, les cliniciens sont favorables à utiliser la posologie recommandée par le panel de cliniciens de l'Ontario.

Le profil d'innocuité et d'interactions médicamenteuses du nirmatrelvir est peu connu à ce jour, contrairement au ritonavir. Les principales données d'innocuité associées à la combinaison nirmatrelvir/ritonavir disponibles chez l'humain proviennent de l'essai EPIC-HR inclus dans la présente réponse rapide qui n'a rapporté aucune augmentation d'effets indésirables graves liés aux traitements, comparativement au groupe placebo. Une série de cas réalisée chez 47 femmes enceintes n'a rapporté aucun signal d'innocuité associé à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir, aussi bien chez les femmes que chez les nouveaux nés [Garneau *et al.*, 2022]. Une étude observationnelle réalisée chez cinq enfants âgés de 6 à 14 ans n'a pas rapporté de signaux d'innocuité associés à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir, mais d'autres données portant sur plus de participants sont nécessaires avant de pouvoir se prononcer sur l'innocuité de cette association antivirale en pédiatrie [Yan *et al.*, 2022]. Selon le fabricant, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction d'hypersensibilité d'importance clinique à ses ingrédients actifs ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition ; en association avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de la CYP3A et qui sont associés à des réactions graves et/ou potentiellement mortelles lorsque leur concentration plasmatique est élevée ; ainsi qu'en association avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la CYP3A et qui entraînent de ce fait une diminution significative de la concentration plasmatique du nirmatrelvir/ritonavir pouvant être associée à un risque de perte de la réponse virologique et d'apparition d'une éventuelle résistance.

La validité externe de l'étude EPIC-HR est compromise par un certain nombre d'éléments. En effet, l'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées. Par ailleurs, seulement 21,6 % des participants de l'étude EPIC-HR étaient âgés de plus de 60 ans et les facteurs de risque les plus représentés sont l'hypertension artérielle, l'obésité et le tabagisme actif. L'ensemble de ces facteurs limite la généralisabilité des résultats à des personnes vaccinées plus âgées ou présentant un fardeau de comorbidités plus élevé. Faute de données suffisantes, il demeure également difficile d'anticiper l'ampleur des bénéfices de ce nouvel antiviral chez des populations vulnérables dont la réponse aux vaccins est

affectée en raison de leur condition de santé ou d'un traitement. Basée sur le mécanisme d'action du nirmatrelvir (inhibition de la réplication virale), la plausibilité d'une réponse au traitement demeure élevée. Cependant, les personnes avec un antécédent ou une maladie du foie active, celles avec une insuffisance rénale modérée à sévère, les personnes de moins de 18 ans ainsi que les femmes enceintes ont été exclues de l'essai clinique ; le caractère extrapolable des résultats d'efficacité de l'analyse principale de l'étude et d'innocuité à ces populations demeure donc très incertain. L'évolution du contexte épidémiologique affecte également la capacité à tirer des conclusions claires de l'étude EPIC-HR. En effet, 98 % des participants à l'étude étaient infectés par le variant Delta. Or, bien que plus transmissible, le variant Omicron et ses sous-variants apparaissent moins virulent que le variant Delta. Par conséquent, les bénéfices procurés par l'association nirmatrelvir/ritonavir dans le contexte épidémiologique actuel sont donc certainement moins importants que dans l'étude clinique. En effet, le risque d'être hospitalisé à la suite d'une infection par le variant Omicron pourrait être réduit de plus de 50 % selon certaines données préliminaires ; ce risque de base est d'autant plus faible qu'une proportion importante de la population a reçu une primovaccination complète. Une étude a également rapporté que les contre-indications au nirmatrelvir/ritonavir étaient prévalentes chez les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19, mettant en évidence un risque de confusion par contre-indication dans les études observationnelles qui pourrait donc surestimer l'efficacité du traitement [Hoertel *et al.*, 2022].

Ainsi, alors qu'il demeure de l'incertitude sur la durée de l'immunité offerte par les vaccins, que l'usage des anticorps neutralisants ou de remdésivir est associé à plusieurs enjeux ou contraintes reliés à la logistique d'administration, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir apparaît comme une option thérapeutique supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19. Cependant, l'usage de nirmatrelvir/ritonavir requiert une vigilance particulière afin notamment de vérifier l'histoire médicamenteuse du patient, déterminer les interactions médicamenteuses potentielles ou encore prescrire les éventuels ajustements requis des médicaments concomitants. En plus de la monographie de produit³¹ et des outils d'analyse d'interactions médicamenteuses usuels³², plusieurs organisations ont ainsi publié des guides pour la gestion des interactions médicamenteuses et des éventuelles ajustements requis afin d'aider les cliniciens avec l'usage de nirmatrelvir/ritonavir [BCCDC, 2022; IDSA, 2022b; NIH, 2022a; Science table COVID-19 advisory for Ontario, 2022].

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage de nirmatrelvir/ritonavir dans le contexte de la COVID-19, lequel est ou sera disponible au Canada, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a réajusté l'[outil clinique](#) initialement mis en ligne le 17 mars 2022 pour refléter les nouvelles positions. Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements prenant en charge des patients atteints la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer si le contexte le permet (notamment pour les populations et thérapies pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil permet de

³¹ <https://vaccin-covid.canada.ca/info/pdf/paxlovid-pm-fr.pdf> (page consultée le 16 décembre 2022).

³² <https://covid19-druginteractions.org/>; <https://www.guidetherapeutiquevih.com/> (pages consultées le 16 décembre 2022).

soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non au nirmatrelvir/ritonavir en dehors d'un protocole de recherche et encadrer les modalités d'usage de ces derniers (p. ex. population, précaution). Par ailleurs, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a également réajusté l'[algorithme décisionnel](#) permettant de soutenir la décision des cliniciens de recourir à l'option thérapeutique à privilégier en ambulatoire en fonction du contexte clinique.

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. L'étude EPIC-HR a été réalisée chez des participants non vaccinés et avant l'apparition du variant Omicron. Par ailleurs, la faible proportion de participants souffrant d'immunodéficience dans l'étude EPIC-HR ne permet pas d'évaluer l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir chez des personnes immunosupprimées, lesquelles représentent des personnes à risque élevé d'évolution défavorable en cas d'infection. Enfin, plusieurs études réalisées chez des personnes ayant reçu une primovaccination complète n'ont pas fait l'objet d'une révision par des pairs, alors que les données de la cohorte québécoise n'ont pas encore été prépubliées ni révisées par des pairs. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

22 décembre 2022 : 2^{ème} mise à jour. Ajout d'une section chez les personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète avant l'amorce du traitement et des résultats des études observationnelles correspondantes. Mise à jour des données en vie réelle du Québec. Ajout d'une série de cas sur l'innocuité chez la femme enceinte. Mise à jour des positions des principales organisations internationales.

08 novembre 2022 : 1^{ère} mise à jour. Ajout d'information sur la protection vaccinale. Ajout de la publication révisée par les pairs de l'étude EPIC-HR pour l'efficacité et l'innocuité chez des personnes à risque non hospitalisées. Ajout d'une section sur les données contextuelles. Mise à jour des positions des principales organisations internationales. La perspective des cliniciens a été ajustée selon la nouvelle mise à jour de l'état des connaissances scientifiques. L'historique des échanges avec les cliniciens a été déplacée à l'annexe D, [tableau D-3](#). L'encadré des positions cliniques de l'INESSS a été modifié afin de refléter les nouvelles orientations selon notamment l'état actuel des connaissances scientifiques. L'outil de diffusion a été remplacé par un outil clinique et un algorithme décisionnel a été élaboré pour positionner les trois options de traitement disponibles (nirmatrelvir/ritonavir, anticorps neutralisants et remdésivir).

RÉFÉRENCES

- Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada. 2014.
Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Ginde AA. Real-world Use of Nirmatrelvir-Ritonavir in COVID-19 Outpatients During the Emergence of Omicron Variants BA.2/BA.2.12.1. medRxiv 2022:2022.09.12.22279866.
- Anand S, Montez-Rath M, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Patients Receiving Dialysis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2021a;
- Anand S, Montez-Rath ME, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. Serial SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Antibody Responses in Patients Receiving Dialysis. Ann Intern Med 2021b;
- Anderson AS, Caubel P, Rusnak JM. Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. The New England journal of medicine 2022;387(11):1047-9.
- Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. The New England journal of medicine 2022;
- Auvigne V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Tamandjou C, et al. Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021 - January 2022: a retrospective, population-based, matched cohort study. medRxiv 2022;04
- Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Moller CH, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2022;
- BCCDC. Practice Tool #3 – Drug-Drug Interactions and Contraindications. 2022;
- Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021.
Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 17 février 2022).
- Ben-Dov IZ, Oster Y, Tzukert K, Alster T, Bader R, Israeli R, et al. The 5-months impact of tozinameran (BNT162b2) mRNA vaccine on kidney transplant and chronic dialysis patients. medRxiv 2021:2021.06.12.21258813.
- Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C, et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2021;

- Bhaskaran K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health Eur* 2021;6:100109.
- Bigaut K, Kremer L, Fleury M, Lanotte L, Collongues N, de Seze J. Impact of disease-modifying treatments on humoral response after COVID-19 vaccination: A mirror of the response after SARS-CoV-2 infection. *Revue neurologique* 2021;
- Bird S, Panopoulou A, Shea RL, Tsui M, Saso R, Sud A, et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e389-e92.
- Bojkova D, Widera M, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl JN. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant SARS-CoV-2 isolates. *bioRxiv* 2022:2022.01.03.474773.
- Boucau J, Uddin R, Marino C, Regan J, Flynn JP, Choudhary MC, et al. Characterization of virologic rebound following nirmatrelvir-ritonavir treatment for COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022;
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021a;325(17):1784-6.
- Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021b;325(21):2204-6.
- Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryas S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;
- Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera MDM, Marcos M, Egri N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2021;
- Brown PA, McGuinty M, Argyropoulos C, Clark EG, Colantonio D, Giguere P, Hiremath S. Early experience with modified dose nirmatrelvir/ritonavir in dialysis patients with coronavirus disease-2019. *medRxiv* 2022;21
- Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco MI, Luvaro T, Cassaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;
- Cao. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *BioRxiv* 2022;

- Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022;
- Carazo. Protection against Omicron BA.2 reinfection conferred by primary Omicron or pre-Omicron infection with and without mRNA vaccination. *medRxiv* 2022a;
- Carazo. Protection against Omicron re-infection conferred by prior heterologous SARS-CoV-2 infection, with and without mRNA vaccination. *medRxiv* 2022b;
- Carlin AF, Clark AE, Chaillon A, Garretson AF, Bray W, Porrachi M, et al. Virologic and Immunologic Characterization of COVID-19 Recrudescence after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. *Res Sq* 2022a;
- Carlin AF, Clark AE, Chaillon A, Garretson AF, Bray W, Porrachia M, et al. Virologic and Immunologic Characterization of COVID-19 Recrudescence after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. *Clin Infect Dis* 2022b;
- Guidance for COVID-19 vaccination for people who are moderately or severely immunocompromised [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#vaccination-people-immunocompromised> (consulté le 25 février 2022).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Charness ME, Gupta K, Stack G, Strymish J, Adams E, Lindy DC, et al. Rebound of SARS-CoV-2 Infection after Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment. *The New England journal of medicine* 2022;387(11):1045-7.
- Avis portant sur la pertinence d'une dose additionnelle de vaccin contre la COVID-19 pour les personnes ayant une immunodépression [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3163-pertinence-dose-additionnelle-vaccin-covid-19-immunodeprimes.pdf> (consulté le 25 février 2022).
- Conde-Agudelo A et Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):68-89 e3.
- Coulson JM, Adams A, Gray LA, Evans A. COVID-19 "Rebound" associated with nirmatrelvir/ritonavir pre-hospital therapy. *The Journal of infection* 2022;
- Dai EY, Lee KA, Nathanson AB, Leonelli AT, Petros BA, Brock-Fisher T, et al. Viral Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Omicron Infection in mRNA-Vaccinated Individuals Treated and Not Treated with Nirmatrelvir-Ritonavir. *medRxiv* 2022;
- Danthu C, Hantz S, Dahlem A, Duval M, Ba B, Guibbert M, et al. Humoral Response after SARS-Cov-2 mRNA Vaccine in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2021;

- Deo R, Choudhary MC, Moser C, Ritz J, Daar ES, Wohl DA, et al. Viral and Symptom Rebound in Untreated COVID-19 Infection. *medRxiv* 2022:2022.08.01.22278278.
- Devresse A, Sebastien B, De Greef J, Lemaitre F, Boland L, Haufroid V, et al. Safety, Efficacy, and Relapse of Nirmatrelvir-Ritonavir in Kidney Transplant Recipients Infected With SARS-CoV-2. *Kidney International Reports* 2022;
- Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. *medRxiv* 2022:2022.06.14.22276393.
- Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2022;
- Epling BP, Rocco JM, Boswell KL, Laidlaw E, Galindo F, Kellogg A, et al. Clinical, Virologic, and Immunologic Evaluation of Symptomatic Coronavirus Disease 2019 Rebound Following Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022;
- Epling BP, Rocco JM, Boswell KL, Laidlaw E, Galindo F, Kellogg A, et al. COVID-19 redux: clinical, virologic, and immunologic evaluation of clinical rebound after nirmatrelvir/ritonavir. *medRxiv* 2022:2022.06.16.22276392.
- Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International journal of antimicrobial agents* 2020:105960.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- Gallo A, Capuano R, Donnarumma G, Bisecco A, Grimaldi E, Conte M, et al. Preliminary evidence of blunted humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2021:1-4.
- Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2022:ciac673.

- Garneau WM, Jones-Beatty K, Ufua MO, Mostafa HH, Klein SL, Burd I, Gebo KA. Analysis of Clinical Outcomes of Pregnant Patients Treated With Nirmatrelvir and Ritonavir for Acute SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open* 2022;5(11):e2244141.
- Gentile I, Scotto R, Moriello NS, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir in the treatment of mild/moderate COVID-19: results of a real-life study. *medRxiv* 2022:2022.08.23.22278585.
- Goyal P, Reshetnyak E, Khan S, Musse M, Navi BB, Kim J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail* 2021;14(9):e008354.
- Gupta. Rapid Relapse of Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Following Early Suppression with Nirmatrelvir/Ritonavir. *Research Square* 2022;
- Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):522 e1- e11.
- Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;
- PAXLOVID [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid (consulté le 25 janvier 2022).
- Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 : Suivi des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique [site Web]. 2020. Disponible à : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponses_rapides_covid19_insuffisance_cardiaque.pdf (consulté le 9 mars 2022).
- Hashash JG, Desai A, Kochhar GS, Farraye FA. Efficacy of Paxlovid and Lagevrio for COVID-19 Infection in patients with Inflammatory Bowel Disease: A Propensity Matched Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2022;
- Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, DeFilippis EM, Kovac D, Corbo H, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2022;
- Hoertel N, Boulware DR, Sánchez-Rico M, Burgun A, Limosin F. Prevalence of Contraindications to Nirmatrelvir-Ritonavir Among Hospitalized Patients With COVID-19 at Risk for Progression to Severe Disease. *JAMA Network Open* 2022;5(11):e2242140-e.
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2022a. Disponible à :

- <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 17 février 2022).
- IDSA. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians. 2022b;
- Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med* 2022;
- COVID-19 et personnes immunosupprimées [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Immunosuppression.pdf (consulté le 7 novembre 2022).
- Efficacité du vaccin contre la COVID-19 causée par le variant Omicron au Québec - Résultats préliminaires [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/vaccination/efficacite-omicron> (consulté le 25 février 2022).
- Efficacité de deux doses de vaccin contre la COVID-19 chez les adultes québécois vivant dans la communauté [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/vaccination/efficacite-2-doses> (consulté le 25 février 2022).
- Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec [site Web]. INSPQ. 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19.pdf> (consulté le 30 novembre 2021).
- Jian. Further humoral immunity evasion of emerging SARS-CoV-2 BA.4 and BA.5 subvariants. *bioRxiv* 2022;
- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021a;70(10):355-61.
- Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis* 2021b;18:E66.
- Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Viruses* 2022;14(8)
- Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e068632.
- Leist SR, Dinnon KH, 3rd, Schafer A, Tse LV, Okuda K, Hou YJ, et al. A Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Induces Acute Lung Injury and Mortality in Standard Laboratory Mice. *Cell* 2020;183(4):1070-85 e12.

- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Lewnard JA, Malden D, Hong V, Puzniak L, Kim JS, Shaw SF, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission: a matched cohort study in a large US healthcare system. *medRxiv* 2022:2022.10.02.22280623.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Lingscheid T, Kinzig M, Krüger A, Müller N, Bölke G, Tober-Lau P, et al. Pharmacokinetics of Nirmatrelvir and Ritonavir in COVID-19 Patients with End-Stage Renal Disease on Intermittent Hemodialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2022:e0122922.
- Liontos M, Terpos E, Kunadis E, Zagouri F, Briasoulis A, Skafida E, et al. Treatment with abiraterone or enzalutamide does not impair immunological response to COVID-19 vaccination in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, Tartof SY. Hospitalization and Emergency Department Encounters for COVID-19 After Paxlovid Treatment — California, December 2021–May 2022. *MMWR* 2022;
- Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, Tartof SY. Hospitalization and Emergency Department Encounters for COVID-19 After Paxlovid Treatment - California, December 2021-May 2022. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(25):830-3.
- Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, Boletis IN. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;
- Mazzola A, Todesco E, Drouin S, Hazan F, Marot S, Thabut D, et al. Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;
- Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):765-78.
- Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022;
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2022. Disponible à :

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 17 février 2022).

COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/E5BJJj> (consulté le 18 juillet 2022).

NIH. Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. 2022a;

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 [site Web]. 2022b. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/> (consulté le 24 janvier 2022).

Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet 2022;

Therapeutics and COVID-19 : living guideline [site Web]. 2022a. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/section/nByvRL> (consulté le 18 juillet 2022).

Therapeutics and COVID-19 : living guideline [site Web]. 2022b. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/section/nByvRL> (consulté le 16 septembre 2022).

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Use in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Patients on Dialysis with COVID19 [site Web]. 2022a. Disponible à : <https://www.ontariohealth.ca/sites/ontariohealth/files/2022-04/PaxlovidClinicalGuide.pdf> (consulté le 15 septembre 2022).

COVID-19 testing and treatment [site Web]. 2022b. Disponible à : <https://www.ontario.ca/page/covid-19-testing-and-treatment#section-5> (consulté le 20 décembre 2022).

Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science 2021:eabl4784.

Pandit JA, Radin JM, Chiang D, Spencer E, Pawelek J, Diwan M, et al. The Paxlovid Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences Between Paxlovid and Untreated COVID-19 Participants. medRxiv 2022:2022.11.14.22282195.

Park JJ, Lee J, Seo YB, Na SH. Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. Infection & chemotherapy 2022;

Monographie - PAXLOVID^{MC} [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202201/PAXLOVID_PM_Fr_259186_17Jan2022.pdf (consulté le 17 janvier 2022).

- Pitre T, Van Alstine R, Chick G, Leung G, Mikhail D, Cusano E, et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2022;194(28):E969-e80.
- Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. bioRxiv 2022;
- Qian G, Wang X, Patel NJ, Kawano Y, Fu X, Cook CE, et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: A retrospective cohort study. medRxiv 2022;
- Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, Rothan HA, Hao L, Gribenko A, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern. bioRxiv 2022:2022.01.17.476644.
- Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, Tulledge-Scheitel SM, Pike ML, Michael O'Brien R, et al. Rebound Phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease-2019 in High-Risk Persons. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022;
- Razonable RR, O'Horo JC, Hanson SN, Arndt RF, Speicher LL, Seville TA, et al. Outcomes of Bebtelovimab Treatment is Comparable to Ritonavir-boosted Nirmatrelvir among High-Risk Patients with Coronavirus Disease-2019 during SARS-CoV-2 BA.2 Omicron Epoch. The Journal of infectious diseases 2022;jjac346.
- Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Science immunology 2021;6(60)
- Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile (consulté le 18 juillet 2022).
- Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, Bley Kovac D, Shertel T, Chen JK, et al. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2022;
- MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS - PrPAXLOVID^{MC} [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064314.PDF (consulté le 17 janvier 2022).
- Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir use for COVID-19: A population-based cohort study in Ontario, Canada. medRxiv 2022:2022.11.03.22281881.
- Science table COVID-19 advisory for Ontario. Nirmatrelvir/Ritonavir - What Prescribers and Pharmacists Need to Know. 2022;

- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100158.
- Seyahi E, Bakhdiyarli G, Oztas M, Kuskucu MA, Tok Y, Sut N, et al. Antibody response to inactivated COVID-19 vaccine (CoronaVac) in immune-mediated diseases: a controlled study among hospital workers and elderly. *Rheumatology international* 2021:1-12.
- Shah. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;
- Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C, Collaborators EI. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a national cohort study with nested test-negative design. *Lancet Infect Dis* 2022;
- Skarbinski J, Wood MS, Chervo TC, Schapiro JM, Elkin EP, Valice E, et al. Risk of severe clinical outcomes among persons with SARS-CoV-2 infection with differing levels of vaccination during widespread Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variant circulation in Northern California: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2022:100297.
- Soares H, Baniecki ML, Cardin R, Leister-Tebbe H, Zhu Y, Guan S, et al. Viral Load Rebound in Placebo and Nirmatrelvir-Ritonavir Treated COVID-19 Patients is not Associated with Recurrence of Severe Disease or Mutations. *Research Square* 2022;
- Société suisse des maladies infectieuses Recommandations de la Société suisse des maladies infectieuses (SSI) et du Clinical Care Group (CCG) de la Swiss National COVID-19 Science Task Force concernant le recours au traitement précoce de la COVID-19. 2022. 20 décembre 2022.
- Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine* 2022;
- Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell* 2021;
- Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2022. :. Disponible à : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 25 août 2022).
- Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral research* 2022;198:105252.

- Vora SB, Englund JA, Trehan I, Waghmare A, Kong A, Adler A, Zerr DM. Monoclonal antibody and antiviral therapy for treatment of mild-to-moderate COVID-19 in pediatric patients. medRxiv 2022:2022.03.16.22272511.
- Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. Lancet Reg Health West Pac 2022:100602.
- Wang. Resistance of SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.4.6 to Antibody Neutralization. bioRxiv 2022;
- Wang L, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. medRxiv 2022a:2022.06.21.22276724.
- Wang L, Volkow ND, Davis PB, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid treatment during Omicron BA.5 vs BA.2.12.1 subvariant predominance period. medRxiv 2022b:2022.08.04.22278450.
- Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. Lancet (London, England) 2022a;400(10359):1213-22.
- Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. The Lancet Infectious diseases 2022b;
- Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir against mortality, hospitalization, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory COVID-19 patients during the BA.2.2 wave in Hong Kong: an observational study. medRxiv 2022:2022.05.26.22275631.
- Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. medRxiv 2022:2022.11.03.22281783.
- Yan G, Zhou J, Zhu H, Chen Y, Lu Y, Zhang T, et al. The feasibility, safety, and efficacy of Paxlovid treatment in SARS-CoV-2-infected children aged 6-14 years: a cohort study. Ann Transl Med 2022;10(11):619.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;
- Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, et al. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022;

- Zhang S, Cooper-Knock J, Weimer AK, Shi M, Kozhaya L, Unutmaz D, et al. Multiomic analysis reveals cell-type-specific molecular determinants of COVID-19 severity. *Cell Syst* 2022;
- Zheng Q, Ma P, Wang M, Chen Y, Zhou M, Ye L, et al. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Infection*
- Zhou X, Kelly SP, Liang C, Li L, Shen R, Leister-Tebbe H, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir in Preventing Hospitalization Among Patients With COVID-19 at High Risk for Severe Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *medRxiv* 2022:2022.09.13.22279908.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : 6 décembre 2021 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR at-527[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azd7442[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cligavimab[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR

	emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR nirmatrelvir/ritonavir [tiab] OR peginterferon[tiab] OR PF-07321332[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR pulm-001[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regdanvimab[tiab] OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tixagevimab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 6 décembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2

4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otelimab OR nirmatrelvir/ritonavir OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid) Date du repérage : 6 décembre 2021 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR equalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otelimab OR nirmatrelvir/ritonavir OR peginterferon OR PF-07321332 OR pifenedione OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR

	t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 6 décembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atilizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namlumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otlimab OR nirmatrelvir/ritonavir OR peginterferon

	OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs	EPIC-HR (2022)	
Plan d'étude	ECRA	
Évaluateurs	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F
4. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	Mo
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	Mo
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F
9. Justesse de la conduite éthique	Mo	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	Mo
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	Mo	Mo
Qualité de l'étude	E	E
Évaluation de la qualité méthodologique	Élevée	

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

Auteurs	Aggarwal et coll. 2022		Arbel et coll. 2022		Dryden-Peterson et coll. 2022		Ganatra et coll. 2022		Hedvat et coll. 2022	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Mo		F		F		Mo		Mo	
Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F		F		F		Mo		F	
Justesse du contrôle du biais d'information	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Justesse de la conservation et du suivi	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo		Mo		Mo		Mo		Fa	
Justesse de la conduite éthique	F		Mo		F		F		F	
Justesse et interprétation des tests statistiques	F		F		F		Mo		Mo	
Puissance et taille de l'échantillon	F		F		F		F		Mo	
Possibilité de généralisation des résultats	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Faisabilité de la mise en oeuvre	F		F		F		F		F	
Qualité de l'étude	M		M		M		M		M	
Évaluation de la qualité méthodologique										

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

Auteurs	Lewnard et coll. 2022		Najjar-Debbiny et coll. 2022		Qian et coll. 2022		Schwartz et coll. 2022		Xie et coll. 2022	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F		F		Mo		F		Mo	
Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F		Mo		F		F		Mo	
Justesse du contrôle du biais d'information	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	

Auteurs	Lewnard et coll. 2022		Najjar-Debbiny et coll. 2022		Qian et coll. 2022		Schwartz et coll. 2022		Xie et coll. 2022	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Justesse de la conservation et du suivi	Mo		Mo		Mo		Mo		Mo	
Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo		Mo		Mo		Mo		F	
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo		Mo		Fa		Mo		Mo	
Justesse de la conduite éthique	Mo		F		F		F		F	
Justesse et interprétation des tests statistiques	F		F		Mo		F		Mo	
Puissance et taille de l'échantillon	F		F		Mo		F		F	
Possibilité de généralisation des résultats	Mo		Mo		Fa		F		Mo	
Faisabilité de la mise en oeuvre	F		F		F		F		F	
Qualité de l'étude	M		M		M		M		M	
Évaluation de la qualité méthodologique										

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

Auteurs	Shah et coll. 2022									
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F									
Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo									
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F									
Justesse du contrôle du biais d'information	Mo									
Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo									
Justesse de la conservation et du suivi	Mo									
Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo									
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo									
Justesse de la conduite éthique	Mo									

Auteurs	Shah et coll. 2022									
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
Justesse et interprétation des tests statistiques	F									
Puissance et taille de l'échantillon	F									
Possibilité de généralisation des résultats	Mo									
Faisabilité de la mise en oeuvre	F									
Qualité de l'étude	M									
Évaluation de la qualité méthodologique										

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

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

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

NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des patients non hospitalisés

NIRMATRELVIR/RITONAVIR		
Auteurs, année, référence		
Journal, plateforme		Hammond et coll. Février 2022 [Hammond <i>et al.</i> , 2022]
Pays		International – 21 pays
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		16 juillet au 9 décembre 2021
Devis, design et NCT#		ECRA multicentrique de phase II-III à double insu 343 établissements NCT04960202
N	Total	2 246
	Groupe intervention	Nirmatrelvir / Ritonavir 1 120
	Groupe comparateur	Placébo 1 126
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes non hospitalisés, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ³³ Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Symptomatiques depuis 5 jours ou moins Aucun participant vacciné contre la COVID-19
	Âge	Âge médian (Intervalle) Nirmatrelvir/ritonavir 45,0 ans (18-86) Placébo 46,5 ans (18-88)

³³ Âge ≥ 60 ans, IMC > 25, fumeur, immunosuppression, maladie rénale chronique, hypertension, diabète, trouble cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, VIH, drépanocytose, trouble neurodéveloppemental, cancer, dépendance à un appareil médical.

NIRMATRELVIR/RITONAVIR		
Auteurs, année, référence		
	Homme %	Nirmatrelvir/ritonavir 50,5 % Placébo 51,7 %
	Comorbidités	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Historique d'hospitalisation liée à la COVID-19 Hospitalisation attendue dans les 48 heures suivant la randomisation Historique d'infection par le SRAS-CoV-2, avant l'épisode actuel Historique ou maladie du foie active Dialyse ou insuffisance rénale modérée à sévère HIV avec une charge virale > 400 copies / mL ou usage de médicament interdit pour le traitement du HIV Infection active systémique confirmée ou suspectée, autre que la COVID-19 Comorbidité nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie ou considérée comme menaçant le pronostic vital dans les 7 ou 30 jours, respectivement, précédent l'enrôlement Hypersensibilité ou contre-indication à un composant du traitement Usage présent ou anticipé d'un traitement ou substance dont l'élimination est fortement dépendante du CYP3A4, ou d'un inducteur puissant du CYP3A4 Usage passé ou anticipé de plasma convalescent COVID-19 Vaccination contre le SRAS-CoV-2 Participation à un autre essai clinique pendant la période de suivi à long terme Autre participation à un essai clinique sur le NIRMATRELVIR Saturation en oxygène < 92 %, ou sous oxygénothérapie chronique à domicile en raison d'une maladie pulmonaire Femme enceinte ou qui allaite
Intervention		Nirmatrelvir (PF07321332) + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours

NIRMATRELVIR/RITONAVIR	
Auteurs, année, référence	
	Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours
Comparateur	Placébo
Paramètres d'intérêts	Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 (Paramètre principal) Évolution de la charge virale Innocuité
Limites et biais	Généralisabilité des résultats : étude réalisée chez des participants non vaccinés et avant l'apparition du variant Omicron Inclusion de certains facteurs de risque d'évolution défavorable dont la pertinence clinique n'a pas été démontrée : IMC supérieur à 25, fumeur Une partie des investigateurs n'était plus en aveugle à partir du moment où le recrutement a été arrêté à la suite de la rencontre du critère d'efficacité principal.

NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des patients non hospitalisés et ayant reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement

NIRMATRELVIR/RITONAVIR						
Auteurs, année, référence		Arbel et coll. 2022 [Arbel <i>et al.</i> , 2022]	Agarwal et coll. 2022 [Aggarwal <i>et al.</i> , 2022]	Dryden-Peterson et coll. 2022 [Dryden-Peterson S. <i>et al.</i> , 2022]	Ganatra et coll. 2022 [Ganatra <i>et al.</i> , 2022]	Hedvat et coll. 2022 [Hedvat <i>et al.</i> , 2022]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	MedRxiv	Annals of Internal Medicine	Clinical Infectious Diseases	Am J Transplant
Pays		Israël	États-Unis	États-Unis	États-Unis	États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		9 janvier au 31 mars 2022	26 mars au 23 juin 2022	1 ^{er} janvier au 17 juillet 2022	1 ^{er} décembre 2021 au 18 avril 2022	16 décembre 2021 au 19 janvier 2022
Devis, design et NCT#		Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective
N	Total	109 254	8 449	44 551	2 260	103
	Groupe intervention	Nirmatrelvir / Ritonavir 3 902	Nirmatrelvir / Ritonavir 3 614	Nirmatrelvir / Ritonavir 12 541	Nirmatrelvir / Ritonavir 1 130	Nirmatrelvir / Ritonavir 28
	Groupe comparateur	Contrôle 105 352	Contrôle 4 835	Contrôle 32 010	Contrôle 1 130	Contrôle 75
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes de 40 ans et plus non hospitalisés, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir 78 % de participants avaient une immunité antérieure (infection antérieure et/ou vaccination)	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 77 % 3 doses et plus = 62 %	Personnes de 50 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 90 % 3 doses et plus = 64 % Dernière dose ≥ 20 semaines = 71 %	Personnes de 18 ans et plus, vaccinées et non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée au moins un mois après la dernière dose de vaccin Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir	Personnes de 18 ans et plus, vaccinés, receveurs de greffe d'organe solide et non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir
	Âge	Moyenne (ET) Nirmatrelvir + Ritonavir 67,4 ans (11,2) Contrôle 59,6 (12,8)	65 ans et plus Nirmatrelvir + Ritonavir 34,9 % Contrôle 22,1 %	65 ans et plus Nirmatrelvir + Ritonavir 53 % Contrôle 41 %	Moyenne (ET) Nirmatrelvir + Ritonavir 57,5 ans (16,3) Contrôle 57,7 (16,3)	Médiane (EIQ) Nirmatrelvir + Ritonavir 57,6 ans (44,3 à 68,6) Contrôle 53,3 (37,6 à 64,6)
	Homme %	Nirmatrelvir + Ritonavir	Nirmatrelvir + Ritonavir	Nirmatrelvir + Ritonavir	Nirmatrelvir + Ritonavir	Nirmatrelvir + Ritonavir

NIRMATRELVIR/RITONAVIR						
Auteurs, année, référence		Arbel et coll. 2022 [Arbel <i>et al.</i> , 2022]	Agarwal et coll. 2022 [Aggarwal <i>et al.</i> , 2022]	Dryden-Peterson et coll. 2022 [Dryden-Peterson S. <i>et al.</i> , 2022]	Ganatra et coll. 2022 [Ganatra <i>et al.</i> , 2022]	Hedvat et coll. 2022 [Hedvat <i>et al.</i> , 2022]
		40 % Contrôle 40 %	41 % Contrôle 42 %	42 % Contrôle 39 %	37 % Contrôle 36 %	39 % Contrôle 43 %
	Comorbidités	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant les ajustements	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant les ajustements	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant les ajustements	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant appariement	Disparité sur le type de greffe entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Patients hospitalisés ou en CHSLD Traitement antérieur avec molnupiravir ou tixagévimab/cilgavimab	Patients hospitalisés Traitement antérieur avec remdésivir, molnupiravir ou un anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 Positif au SRAS-CoV-2 depuis plus de 10 jours	Patients hospitalisés DFGe < 30 ml/min Pas de données sur le poids dans les deux ans précédant le diagnostic de COVID-19	Patients hospitalisés Traitement antérieur avec molnupiravir, plasma convalescent ou un anticorps neutralisant le SARS-CoV-2	Patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou dont l'infection est nosocomiale
Intervention		Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours
Comparateur		Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique
Paramètres d'intérêts		Hospitalisation en raison de la COVID-19 (paramètre principal) Décès en raison de la COVID-19	Hospitalisation toute cause (paramètre principal) Hospitalisation en raison de la COVID-19 Décès toute cause Visites aux urgences toute cause	Hospitalisation ou mortalité avec un diagnostic de COVID-19 (paramètre principal)	Visite aux urgences, hospitalisation ou mortalité toute cause (paramètre principal) Visites aux urgences toute cause Hospitalisation toute cause	Hospitalisation ou mortalité toute cause (paramètre principal) Hospitalisation en raison de la COVID-19 (paramètre principal) Décès en raison de la COVID-19

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence	Arbel et coll. 2022 [Arbel <i>et al.</i> , 2022]	Agarwal et coll. 2022 [Aggarwal <i>et al.</i> , 2022]	Dryden-Peterson et coll. 2022 [Dryden-Peterson S. <i>et al.</i> , 2022]	Ganatra et coll. 2022 [Ganatra <i>et al.</i> , 2022]	Hedvat et coll. 2022 [Hedvat <i>et al.</i> , 2022]
				Décès toute cause	
Limites et biais	Biais et limites associés au devis Validité externe Manque de détail sur l'immunité antérieure des participants Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Biais et limites associés au devis Validité externe Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Biais et limites associés au devis Validité externe Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Biais et limites associés au devis Validité externe Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Biais et limites associés au devis Validité externe Faible nombre de participants Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)

NIRMATRELVIR/RITONAVIR						
Auteurs, année, référence		Lewnard et coll. 2022 [Lewnard <i>et al.</i> , 2022]	Najjar-Debbiny et coll. 2022 [Najjar-Debbiny <i>et al.</i> , 2022]	EPIC-SR group 2022	INESSS 2022	Schwartz et coll. 2022 [Schwartz <i>et al.</i> , 2022]
Journal, plateforme		MedRxiv	Clinical Infectious Diseases	n.a	n.a	MedRxiv
Pays		États-Unis	Israël	International	Canada (Québec)	Canada (Ontario)
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		31 décembre 2021 au 29 juillet 2022	1 ^{er} janvier au 28 février 2022	25 août 2021 au 25 juillet 2022	15 mars au 15 octobre 2022	4 avril au 31 août 2022
Devis, design et NCT#		Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	ECRA multicentrique de phase II-III à double insu 227 établissements NCT05011513	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective
N	Total	25 309	180 351	1 145	258 938	177 545
	Groupe intervention	Nirmatrelvir / Ritonavir 4 329	Nirmatrelvir / Ritonavir 4 737	Nirmatrelvir / Ritonavir 576	Nirmatrelvir / Ritonavir 16 601	Nirmatrelvir / Ritonavir 8 876
	Groupe comparateur	Contrôle 20 980	Contrôle 175 614	Placébo 569	Contrôle 242 337	Contrôle 168 669
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Personnes de 12 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 93 %	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 75 %	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée dans les 5 jours précédant la randomisation Vacciné avec au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère OU Non vacciné sans facteur de risque de COVID-19 sévère	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Statut vaccinal : 2 doses et plus = 91,6 %	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 93,7 %
	Âge	60 ans et plus Nirmatrelvir + Ritonavir 33,7 % Contrôle 4,6 %	Moyenne (ET) Nirmatrelvir + Ritonavir 53,9 ans (16,8) Contrôle 68,5 (12,5)	n.d	60 ans et plus Nirmatrelvir + Ritonavir 67,4 % Contrôle 26,3 %	Moyenne Nirmatrelvir + Ritonavir 74,3 Contrôle 74,4
	Homme %	Nirmatrelvir + Ritonavir 41 %	Nirmatrelvir + Ritonavir 42 %	n.d	Nirmatrelvir + Ritonavir 43 %	Nirmatrelvir + Ritonavir 40,7 %

NIRMATRELVIR/RITONAVIR						
Auteurs, année, référence		Lewnard et coll. 2022 [Lewnard <i>et al.</i> , 2022]	Najjar-Debbiny et coll. 2022 [Najjar-Debbiny <i>et al.</i> , 2022]	EPIC-SR group 2022	INESSS 2022	Schwartz et coll. 2022 [Schwartz <i>et al.</i> , 2022]
		Contrôle 43 %	Contrôle 41 %		Contrôle 33 %	Contrôle 40,6 %
	Comorbidités	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant les ajustements	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant les ajustements	n.d	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant appariement	Nombreux déséquilibres entre les groupes avant appariement
Critères d'exclusion de l'essai		Hospitalisation pour toute raison dans les 7 derniers jours Autre infection au SRAS-CoV-2 dans les 90 jours précédent l'enrôlement	Hospitalisation Femmes enceintes Traitement antérieur avec molnupiravir Traitement avec nirmatrelvir/ritonavir plus de 5 jours après l'apparition des premiers symptômes	Historique d'hospitalisation liée à la COVID-19 Réinfection au SRAS-CoV-2 Historique ou maladie du foie active Dialyse ou insuffisance rénale modérée à sévère HIV avec une charge virale > 400 copies / mL ou usage de médicament interdit pour le traitement du HIV Infection active systémique confirmée ou suspectée, autre que la COVID-19 Hypersensibilité ou contre-indication à un composant du traitement Usage présent ou anticipé d'un traitement ou substance dont l'élimination est fortement dépendante du CYP3A4, ou d'un inducteur puissant du CYP3A4 Usage passé ou anticipé de plasma convalescent COVID-19	Hospitalisation Résidant en CHSLD	Hospitalisation ou infection nosocomiale Non résidents Ontariens

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence	Lewnard et coll. 2022 [Lewnard <i>et al.</i> , 2022]	Najjar-Debbiny et coll. 2022 [Najjar-Debbiny <i>et al.</i> , 2022]	EPIC-SR group 2022	INESSS 2022	Schwartz et coll. 2022 [Schwartz <i>et al.</i> , 2022]
			Participation à un autre essai clinique pendant la période de suivi à long terme Autre participation à un essai clinique sur le NIRMATRELVIR Saturation en oxygène < 92 % Femme enceinte ou qui allaite		
Intervention	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours
Comparateur	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique	Placébo	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique
Paramètres d'intérêts	Hospitalisation toute cause (paramètre principal)	Hospitalisation ou mortalité toute cause (paramètre principal)	Soulagement soutenu des symptômes pendant quatre jours consécutifs (paramètre principal) Hospitalisation ou mortalité toute cause Visite médicale en raison de la COVID-19	Hospitalisation toute cause (paramètre principal)	Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité (paramètre principal)
Limites et biais	Biais et limites associés au devis Validité externe	Biais et limites associés au devis Validité externe	Validité externe Absence de prépublication ou de publication ne	Biais et limites associés au devis Validité externe	Biais et limites associés au devis Validité externe

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence	Lewnard et coll. 2022 [Lewnard <i>et al.</i> , 2022]	Najjar-Debbiny et coll. 2022 [Najjar-Debbiny <i>et al.</i> , 2022]	EPIC-SR group 2022	INESSS 2022	Schwartz et coll. 2022 [Schwartz <i>et al.</i> , 2022]
	Mise en forme des analyses et résultats Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	permettant d'avoir accès à la méthodologie et aux données Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	Pas d'information sur éventuelle immunité hybride et le type d'immunité hybride (nombre de dose et d'infection, variant responsable de l'infection)	

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence	Qian et coll. 2022 [Qian <i>et al.</i> , 2022]	Xie et coll. 2022 [Xie <i>et al.</i> , 2022]	Shah et coll. 2022 [Shah, 2022]		
Journal, plateforme	MedRxiv	MedRxiv	MMWR Morb Mortal Wkly Rep		
Pays	États-Unis	États-Unis	États-Unis		
Période de recrutement/révision dossiers médicaux	23 janvier au 30 mai 2022	1 ^{er} mars au 30 juin 2022	1 ^{er} avril au 31 août 2022		
Devis, design et NCT#	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective		
N	Total	585	56 340	699 848	
	Groupe intervention	Nirmatrelvir / Ritonavir 307	Nirmatrelvir / Ritonavir 9 217	Nirmatrelvir / Ritonavir 198 927	
	Groupe comparateur	Contrôle 278	Contrôle 47 123	Contrôle 500 921	
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées et atteinte de maladie rhumatismale auto-immune systémique Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir	Personnes de 12 ans et plus et 40 kg et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19	

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence		Qian et coll. 2022 [Qian <i>et al.</i> , 2022]	Xie et coll. 2022 [Xie <i>et al.</i> , 2022]	Shah et coll. 2022 [Shah, 2022]	
		Statut vaccinal : 2 doses et plus = 97,2 %	Statut vaccinal : 2 doses et plus = 80 %	Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonavir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 68,8 %	
	Âge	Moyenne (ET) Nirmatrelvir + Ritonavir 57,1 ans (14,9) Contrôle 58,7 (16,4)	Moyenne (ET) Nirmatrelvir + Ritonavir 65,1 ans (13,9) Contrôle 65,1 (13,9)	65 ans et plus - % Nirmatrelvir + Ritonavir 37,9 % Contrôle 26,5 %	
	Homme %	Nirmatrelvir + Ritonavir 23,4 % Contrôle 26,3 %	Nirmatrelvir + Ritonavir 87,6 % Contrôle 87,7 %	Nirmatrelvir + Ritonavir 38,2 % Contrôle 36,8 %	
	Comorbidités	Nombreux déséquilibres entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes	Plusieurs déséquilibres entre les groupes	
Critères d'exclusion de l'essai		Hospitalisation	Hospitalisation eGFR < 30 mL/min/1.73m ² Usage d'autre antiviral ou anticorps neutralisant dans les 30 jours suivant l'enrôlement Décès dans les 30 jours suivant l'enrôlement	Hospitalisation Femme enceinte Contre-indication au paxlovid	
Intervention		Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	Nirmatrelvir + Ritonavir Nirmatrelvir 300 mg BID PO pendant cinq jours Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	

NIRMATRELVIR/RITONAVIR					
Auteurs, année, référence	Qian et coll. 2022 [Qian <i>et al.</i> , 2022]	Xie et coll. 2022 [Xie <i>et al.</i> , 2022]	Shah et coll. 2022 [Shah, 2022]		
Comparateur	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique	Pas de traitement pharmacologique		
Paramètres d'intérêts	Hospitalisation ou mortalité toute cause (paramètre principal)	Séquelles post-COVID-19 aigue Hospitalisation post-COVID-19 aigue Mortalité post-COVID-19 aigue	Hospitalisation avec un diagnostic de COVID-19 (paramètre principal) Hospitalisation toute cause		
Limites et biais	Biais et limites associés au devis Validité externe	Biais et limites associés au devis Validité externe	Biais et limites associés au devis Validité externe		

Tableau B-3 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participa nts (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des patients non hospitalisés													
Hammom d et coll. 2022 (Internati onal)	ECRA multicentr ique de phase II- III à double insu	16 juillet au 9 décem- bre 2021	2 246	Personnes non hospitalisées, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Infection au SRAS- CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique Symptomatiques depuis 5 jours ou moins Aucun participant vacciné contre la COVID-19	Nirmatrelvir/ Ritonavir 1 120	Placébo 1 126	Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 – n/tot (%)						Treatment of symptomatic Covid- 19 with nirmatrelvir plus ritonavir resulted in a risk of progression to severe Covid-19 that was 89% lower than the risk with placebo, without evident safety concerns.
							Symptômes depuis 3 jours ou moins	5/697 (0.7)	44/682 (6.5)	< 0.001	Diff. = -5.8 (-7.8; -3.8)	↑ (en faveur)	
							Symptômes depuis 5 jours ou moins	8/1 039 (0.8)	66/1 046 (6.3)	< 0.001	Diff. = -5.6 (-7.2; -4.0)	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation en raison de la COVID-19 au jour 28 – n/tot (%)						
							Symptômes depuis 3 jours ou moins	5/697 (0.7)	44/682 (6.5)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Symptômes depuis 5 jours ou moins	8/1 039 (0.8)	65/1 046 (6.2)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Mortalité toute cause au jour 28 – n/tot (%)						
							Symptômes depuis 3 jours ou moins	0/697 (0)	9/682 (1.3)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Symptômes depuis 5 jours ou moins	0/1 039 (0)	12/1 046 (1.2)	n.d	n.d	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
- EI graves	18/1 109 (1.6)	74/1 115 (6.6)	n.d	n.d	Φ								

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							- Arrêt du traitement dû à un EI sans retrait de l'étude	23/1 109 (2.1)	47/1 115 (4.2)	n.d	n.d	Φ	

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

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Compare ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des patients non hospitalisés ayant reçu une primovaccination complète													
Shah et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	1 ^{er} avril au 31 août 2022	699 848	Personnes de 12 ans et plus et 40 kg et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 68,8 %	Nirmatrelvir/ Ritonavir 198 927	Sans traitement 500 921	Hospitalisation avec un diagnostic de COVID-19 au jour 30 – n/tot (%) Population globale 2 doses de vaccin ≥3 doses de vaccin Non vaccinés 18-49 ans - 2 doses de vaccin 18-49 ans - ≥3 doses de vaccin 18-49 ans - Non vaccinés 50-64 ans - 2 doses de vaccin	930 / 198 927 (0.47) n.d n.d n.d n.d n.d n.d	4 299 / 500 921 (0.86) n.d n.d n.d n.d n.d n.d	n.d n.d n.d n.d n.d n.d	RRIa : 0.49 (0.46; 0.53) RRIa : 0.50 (0.42; 0.58) RRIa : 0.50 (0.45; 0.55) RRIa : 0.50 (0.43; 0.59) RRIa : 0.53 (0.35; 0.82) RRIa : 0.75 (0.53; 1.06) RRIa : 0.54 (0.39; 0.76) RRIa : 0.46 (0.33; 0.63)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) Φ ↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	This study demonstrates that Paxlovid provides protection against severe COVID-19–associated outcomes among persons for whom it is recommended, including those with vaccine-conferred immunity, and that it is underutilized among eligible persons with COVID-19. In this analysis, only 28% of eligible persons were prescribed Paxlovid. The ease of oral administration, short duration of therapy, and lower likelihood for resistance make Paxlovid a useful antiviral. Paxlovid should be offered to eligible persons to protect against COVID-19 hospitalizations, irrespective of vaccination status, and especially among groups with the highest risk for severe outcomes, such as older adults and those with multiple underlying health conditions.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparete ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							50-64 ans - ≥3 doses de vaccin	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.41 (0.30; 0.55)	↑ (en faveur)	
							50-64 ans - Non vaccinés	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.38 (0.27; 0.53)	↑ (en faveur)	
							≥ 65 ans - 2 doses de vaccin	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.53 (0.43; 0.65)	↑ (en faveur)	
							≥ 65 ans - ≥3 doses de vaccin	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.51 (0.46; 0.57)	↑ (en faveur)	
							≥ 65 ans - Non vaccinés	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.58 (0.47; 0.72)	↑ (en faveur)	
							Immunosupprimés	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.50 (0.44; 0.58)	↑ (en faveur)	
							Infection antérieure	n.d	n.d	n.d	RRIa : 0.76 (0.60; 0.98)	↑ (en faveur)	
Xie et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	1 ^{er} mars au 30 juin 2022	56 340	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 80 %	Nirmatrelvir/ Ritonavir 9 217	Sans traitement 47 123	Hospitalisation post- COVID-19 aigue	n.d	n.d	n.d	RRI : 0.70 (0.61; 0.80)	↑ (en faveur)	In sum, our results show that in people with SARS-CoV-2 infection who had at least 1 risk factor for progression to severe COVID-19 illness, treatment with nirmatrelvir within 5 days of a positive SARS-CoV-2 test was associated with reduced risk of PASC regardless of vaccination status and history of prior infection. The totality of findings suggests that treatment with nirmatrelvir during the acute phase of COVID-19 reduces the risk of post-acute adverse health outcomes.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulièr e, sévérité)	Intervention (N)	Comparat eur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Qian et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	23 janvier au 30 mai 2022	585	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées et atteinte de maladie rhumatismale auto-immune systémique Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir Statut vaccinal : 2 doses et plus = 97,2 %	Nirmatrelvir/ Ritonavir 307	Sans traitement 278	Hospitalisation ou mortalité au jour 30 – n/tot (%) Population globale 2 doses de vaccin ≥3 doses de vaccin	4/307 (1.3) n.d n.d	49/278 (17.6) n.d n.d	n.d n.d n.d	RC : 0.08 (0.03; 0.24) RC : 0.03 (0.00; 0.81) RC : 0.09 (0.03; 0.32)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	Outpatient treatment was strongly associated with lower odds of severe COVID-19 compared to no outpatient treatment. At least 8% of SARD patients experienced COVID-19 rebound. These findings highlight the importance of outpatient COVID-19 treatment for SARD patients and the need for further research on rebound
Schartz et coll. 2022 (Canada)	Cohorte rétrospec tive	4 avril au 31 août 2022	177 545	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT- PCR Statut vaccinal : 2 doses et plus = 93,7 % 3 doses et plus = 84,7 %	Nirmatrelvir/ Ritonavir 8 876	Sans traitement 168 669	Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité au jour 30 – % Population globale ≥3 doses de vaccin 70 ans et plus Âge < 70 ans	2.1 2.2 2.8 0.3	3.7 3.5 5.0 0.8	<0.001 n.d n.d n.d	RCa = 0.56 (0.47; 0.67) RCa = 0.62 (0.51; 0.75) RCa = 0.55 (0.45; 0.66) RCa = 0.34 (0.15; 0.79)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur)	Nirmatrelvir/ritonavir was associated with significantly reduced risk of hospitalization and death from COVID- 19 in this observational study, supporting ongoing use of this therapeutic to treat patients with mild COVID-19 at risk for severe disease
EPIC-SR (Internati onal)	ECRA multicent rique de phase II- III à	n.d	1 145	Personnes non hospitalisées : - vaccinées et avec au moins un facteur de risque d'évolution vers	Nirmatrelvir/ Ritonavir 576	Placébo 569	Hospitalisation en raison de la COVID-19 au jour 28 – n/tot (%)	3 / 361 (0.8)	7 / 360 (1.9)	0.2	Réduction relative du risque = 57 %	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
	double insu			une forme grave de COVID-19 OU - non vaccinées et sans facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID- 19 Infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique Symptomatiques depuis 5 jours ou moins									

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparete ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
INESSS 2022 (Québec)	Cohorte rétrospec tive	15 mars au 15 octobre 2022	258 938	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Statut vaccinal : 2 doses et plus = 91,6%	Nirmatrelvir/ Ritonavir 16 601	Sans traitement 242 337	Hospitalisation associée à la COVID- 19 au jour 30 – n/tot (%)						
							Population globale	299 / 8 402 (3.6)	966 / 8 402 (11.5)	<0.001	RR = 0.31 (0.28; 0.36)	↑ (en faveur)	
							≥2 doses de vaccin	276 / 3 665 (7.5)	309 / 3 665 (8,4)	0.321	RR = 0.93 (0.78; 1.08)	Φ	
							Dernière dose reçue il y a > 6 mois	60 / 885 (6.8)	97 / 885 (11.0)	0.001	RR = 0.62 (0.46; 0.83)	↑ (en faveur)	
							70 ans et plus	199 / 1 678 (11.9)	261 / 1 678(15.6)	0.001	RR = 0.75 (0.63; 0.88)	↑ (en faveur)	
							70 ans et plus - dernière dose reçue il y a > 6 mois	30 / 253 (11.9)	58 / 253 (22.9)	<0.001	RR = 0.50 (0.34; 0.74)	↑ (en faveur)	
							70 ans et plus - dernière dose reçue il y a ≤ 6 mois	161 / 1 388 (11.6)	181 / 1 388 (13.0)	0.240	RR = 0.89 (0.73; 1.08)	Φ	
							< 70 ans - dernière dose reçue il y a > 6 mois	20 / 579 (3.5)	16 / 579 122 (2.8)	0.418	RR = 1.31 (0.68; 2.49)	Φ	
							< 70 ans - dernière dose reçue il y a ≤ 6 mois	48 / 1 231 (3.9)	40 / 1 231 (3.3)	0.361	RR = 1.20 (0.81; 1.81)	Φ	
							Immunosupprimées	62 / 519 (12.0)	95 / 519 (18.3)	0.005	RR = 0.66 (0.50; 0.89)	↑ (en faveur)	
							Immunosupprimées- dernière dose reçue il y a ≤ 6 mois	43 / 369 (11.7)	78 / 369 (21.1)	0.001	RR = 0.58 (0.41; 0.81)	↑ (en faveur)	
							Immunosupprimées- dernière dose reçue il y a > 6 mois	19 / 139 (13.7)	32 / 139 (23.0)	0.047	RR = 0.61 (0.37; 0.99)	↑ (en faveur)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Hospitalisation en raison de la COVID-19 au jour 30 – n/tot (%) Population globale Sans primovaccination complète ≥ 2 doses - dernière dose reçue il y a > 6 mois ≥ 2 doses - dernière dose reçue il y a ≤ 6 mois ≥2 doses de vaccin	180 / 8 087 (2.2) 11 / 4 514 (0.2) 34 / 843 (4.0) 134 / 2 604 (5.2) 174 / 3 551 (4.9)	635 / 8 087 (7.9) 405 / 4 514 (9.0) 58 / 843 (6.9) 147 / 2 604 (5.7) 214 / 3 551 (6.0)	<0.001 <0.001 0.015 0.532 0.081	RR = 0.29 (0.25; 0.34) RR = 0.03 (0.02; 0.05) RR = 0.61 (0.41; 0.91) RR = 0.93 (0.75; 1.16) RR = 0.85 (0.70; 1.02)	↑ (en faveur) ↑ (en faveur) ↑ (en faveur) Φ Φ	
Arbel et coll. 2022 (Israël)	Cohorte rétrospec tive	9 janvier au 31 mars 2022	109 254	Personnes de 40 ans et plus, non hospitalisées, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir	Nirmatrelvir/ Ritonavir 3 902	Sans traitement 105 352	Hospitalisation en raison de la COVID-19 au jour 35 – n/tot (%) 40 à 64 ans 65 ans et plus	7 / 1 418 (<0.1) 11 / 2 483 (<0.1)	327 / 66 433 (<0.1) 766 / 42 821 (<0.1)	n.d n.d	RRI = 0.74 (0.35; 1.58) RRI = 0.27 (0.15; 0.49)	Φ ↑ (en faveur)	Among patients 65 years of age or older, the rates of hospitalization and death due to Covid-19 were significantly lower among those who received nirmatrelvir than among those who did not. No evidence of benefit was found in younger adults
Lewnard et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	31 décembr e 2021 au 29 juillet	25 309	Personnes de 12 ans et plus, non hospitalisées	Nirmatrelvir/ Ritonavir 4 329	Sans traitement 20 980	Hospitalisation toute cause au jour 30 – n/tot (%) Population globale	n.d n.d	n.d n.d	n.d n.d	Efficacité :	↑ (en	In a real-world setting with high levels of COVID-19 vaccine and booster uptake, receipt of nirmatrelvirritonavir 0–5 days after symptom onset was associated substantial reductions in risk of hospital

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
		2022		Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir			≥2 doses de vaccin	n.d	n.d	n.d	78.0 % (46.2; 91.4) Efficacité : 77.0 % (41.8; 91.3)	faveur) ↑ (en faveur)	admission among individuals testing positive for SARS-CoV-2 infection in outpatient settings
Najiar- Debbiny et coll. 2022 (Israël)	Cohorte rétrospec tive	1 ^{er} janvier au 28 février 2022	180 351	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées	Nirmatrelvir/ Ritonavir 4 737	Sans traitement 175 614	COVID-19 sévère ou mortalité toute cause au jour 28 – n/tot (%)						This study suggests that in the era of Omicron and in real-life settings, Paxlovid is highly effective in reducing the risk of severe COVID-19 or mortality
				Infection au SRAS-CoV-2 confirmée avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19			Population globale	n.d	n.d	n.d	RRI = 0.54 (0.39; 0.75)	↑ (en faveur)	
							Non adéquatement vaccinés	n.d	n.d	n.d	RRI = 0.52 (0.32; 0.82)	↑ (en faveur)	
				Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir			Adéquatement vaccinés	n.d	n.d	n.d	RRI = 0.62 (0.39; 0.98)	↑ (en faveur)	
Aggarwal et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	26 mars au 23 juin 2022	8 449	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées	Nirmatrelvir/ Ritonavir 3 614	Sans traitement 4 835	Hospitalisation toute cause au jour 28 – n/tot (%)						Real-world evidence during an Omicron BA.2/BA2.12.1 predominant period demonstrated an association of NMV-r treatment with reduced 28-day hospitalization and all-cause mortality, and without an increase in rebound symptoms as assessed by ED visits within 28 days after treatment.
				Infection au SRAS-CoV-2 confirmée			Population globale	31 / 3 614 (0.9)	64 / 4 835 (1.3)	<0.001	RCa = 0.48 (0.31; 0.75)	↑ (en faveur)	
				Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir			≥3 doses de vaccin	16 / 2 330 (0.7)	31 / 2 949 (1.1)	0.009	RC = 0.44 (0.24; 0.81)	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation en raison de la COVID-19 au jour 28 – n/tot (%)						
							Population globale	23 / 3 614 (0.7)	52 / 4 835 (1.1)	<0.001	RCa = 0.42 (0.25; 0.68)	↑ (en faveur)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Compareate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Dryden- Peterson et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	1 ^{er} janvier au 17 juillet 2022	44 551	Personnes de 50 ans et plus, non hospitalisées	Nirmatrelvir/ Ritonavir 12 541	Sans traitement 32 010	Hospitalisation au jour 14 ou décès au jour 28 – %						The overall risk of hospitalization was already low (<1%) following an outpatient diagnosis of COVID-19, but this risk was 45% lower among patients prescribed nirmatrelvir plus ritonavir
				Infection au SRAS-CoV-2 confirmée			Population globale	0.5	0.9	n.d	RR = 0.56 (0.42; 0.95)	↑ (en faveur)	
				Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir			0 ou 1 dose de vaccin	0.5	2.5	n.d	RR = 0.19 (0.08; 0.49)	↑ (en faveur)	
							≥2 doses de vaccin	0.5	0.8	n.d	RR = 0.69 (0.50; 0.94)	↑ (en faveur)	
				Statut vaccinal : 2 doses et plus = 90 % 3 doses et plus = 64 % Dernière dose ≥ 20 semaines = 71 %			Dernière dose reçue il y a < 20 semaines	0.8	0.9	n.d	RR = 0.87 (0.51; 1.50)	Φ	
							Dernière dose reçue il y a > 20 semaines	0.4	0.9	n.d	RR = 0.45 (0.32; 0.64)	↑ (en faveur)	
							50-64 ans	0.3	0.5	n.d	RR = 0.55 (0.30; 1.03)	Φ	
Ganatra et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	1 ^{er} décembr e 2021 au 18 avril 2022	2 260	Personnes de 18 ans et plus, vaccinées et non hospitalisées	Nirmatrelvir/ Ritonavir 1 130	Sans traitement 1 130	Hospitalisation toute cause au jour 30 – n/tot (%)						Treatment with NMV-r in nonhospitalized vaccinated patients with COVID-19 was associated with a reduced likelihood of ER visits, hospitalization, or death. Complications and overall resource utilization were also decreased.
				Infection au SRAS-CoV-2 confirmée au moins un mois après la dernière dose de vaccin			Population globale	10 / 1 130 (0.8)	23 / 1 130 (2.0)	0.023	RC = 0.43 (0.20; 0.91)	↑ (en faveur)	
				Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir									

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlem ent	Nombre total de participant s (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparate ur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Hedvat et coll. 2022 (États- Unis)	Cohorte rétrospec tive	16 décembr e 2021 au 19 janvier 2022	103	Personnes de 18 ans et plus, receveurs de greffe d'organe solide et non hospitalisées Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Éligible à l'usage de nirmatrelvir/ritonav ir	Nirmatrelvir/ Ritonavir 28	Sans traitement 75	Hospitalisation ou mortalité toute cause au jour 30 – n/tot (%)						These results suggest a role for SARS- CoV-2 spe-cific agents in the treatment of SOTR with COVID-19, and that there does not appear to be any difference in effectiveness when comparing NR versus sotrovimab.
							Population globale	4 / 28 (14.3)	25 / 75 (33.3)	n.d	RRa = 0.21 (0.06; 0.71)	↑ (en faveur)	
							Hospitalisation ou mortalité en raison de la COVID-19 au jour 30 – n/tot (%)						
							Population globale	3 / 28 (10.7)	23 / 75 (30.7)	n.d	RRa = 0.17 (0.04; 0.67)	↑ (en faveur)	

Tableau B-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique**NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des personnes non vaccinées**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation en raison de la COVID-19 ou mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés et non vaccinés à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.							
NIRMATRELVIR/RITONAVIR [™]	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité ECRA : 1	Élevée Pour l'ECRA	Élevée	Élevé	Faible à modérée Absence de participants vaccinés et de participants infectés par le variant Omicron	Élevé
		N bras NIRMATRELVIR/RITONAVIR = 1 120					
		N bras Placébo = 1 126					
		Quantité cohortes : 26					
		Devis : 1 ECRA de phase III					
Biais/limites: Faible à modéré							
Précision :							

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité toute cause des sujets COVID-19 non hospitalisés et non vaccinés à l'amorce du traitement						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à un placebo, pourrait réduire modestement le risque de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.						
NIRMATRELVIR/RITONAVIR	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras NIRMATRELVIR/RITONAVIR = 1 120 N bras Placébo = 1 126 Devis : 1 ECRA de phase III Biais/limites: Faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable Une seule étude	Faible	Faible à modérée Absence de participants vaccinés et de participants infectés par le variant Omicron Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des sujets COVID-19 non hospitalisés et non vaccinés à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique portant sur 2 246 participants non vaccinés, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, semble sécuritaire chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus							
NIRMATRELVIR/RITONAVIR	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1	Modérée	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modérée Absence de participants vaccinés et de participants infectés par le variant Omicron	Modéré
		N bras NIRMATRELVIR/RITONAVIR = 1 120					
		N bras Placébo = 1 126					
		Devis : 1 ECRA de phase III					
		Biais/limites: Faible à modéré					
Précision : Pas de puissance statistique							

NIRMATRELVIR/RITONAVIR chez des personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés et qui ont au moins reçu une primovaccination complète à l'amorce du traitement à l'amorce du traitement							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les résultats d'un ECRA de phase II-III à double insu multicentrique arrêté prématurément et de douze études de cohorte rétrospectives, suggère que le nirmatrelvir/ritonavir à raison de 300 mg BID de nirmatrelvir et 100 mg BID de ritonavir pendant cinq jours, comparativement à une absence de traitement pharmacologique, pourrait réduire le risque d'hospitalisation toute cause des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui ont reçu une primovaccination complète et qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie; particulièrement si la dernière dose de vaccin a été reçue il y a plus de six mois.							
NIRMATRELVIR/RITONAVIR™	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 12	Faible à modérée	Modéré à élevée 9 études ont rapporté une diminution statistiquement significative des hospitalisations associée à l'usage de nirmatrelvir/rionavir	Faible à modéré Faible pourcentage de personnes vaccinées hospitalisées en raison de la COVID-19, même dans le groupe contrôle. Impact plus important chez les personnes immunosupprimées avec un risque de base d'hospitalisation plus élevé	Faible à modérée Biais et limites associés au devis	Faible à modéré
		Devis : 1 ECRA de phase II-III 12 cohortes rétrospectives					
		Biais/limites: Modéré à élevé					
		Précision :					

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

Jurisdiction	Recommandation
Allemagne – 6 décembre 2022 [Robert Koch Institut, 2022]	Nirmatrelvir/ritonavir 300/100mg PO BID x 5 days (or 150/100mg PO BID x 5 days for eGFR 30-60 ml/min)
Australie – 19 décembre 2022 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2022]	Nirmatrelvir/ritonavir Outpatients Consider using nirmatrelvir plus ritonavir within 5 days of symptom onset in unvaccinated adults* with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression. Within the patient population for which nirmatrelvir plus ritonavir is conditionally recommended for use (see Additional information), decisions about the appropriateness of treatment with nirmatrelvir plus ritonavir should be based on the individual's risk of severe disease, including their age, presence of multiple risk factors, and vaccination status (including number of doses and time since last dose/ or timing of most recent infection). <i>* Individuals who had received one or more doses of SARS-CoV-2 vaccine were excluded from the trial. The efficacy of nirmatrelvir plus ritonavir is unclear in individuals who have received any COVID-19 vaccine. See <u>consensus recommendation</u> for guidance on use of nirmatrelvir plus ritonavir in vaccinated adults or in immunocompromised patients regardless of vaccination status.</i>
Belgique – Décembre 2022 [Van Ierssel et al., 2022]	Antivirals should be proposed to severely immunocompromised patients, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed AS EARLY AS POSSIBLE (targeting < 5 days) from start of symptoms, in the following order: Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence.) Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days (conditional recommendation, low quality of evidence)
Canada (Colombie-Britannique) – 16 décembre 2022 [BCCDC, 2021]	Patients non hospitalisés Nirmatrelvir/ritonavir 300/100mg PO BID x 5 days (150/100mg PO BID x 5 days in eGFR 30-60ml/min) is recommended within 5 days* of symptom onset to patients with a 5% or greater risk^A for hospitalization or progression to severe COVID-19.

Jurisdiction	Recommendation
	Nirmatrelvir/ritonavir 300/100mg PO BID x 5 days (150/100mg PO BID x 5 days in eGFR 30-60ml/min) is suggested within 5 days of symptom onset to patients with a 3-4% risk[^] of hospitalization or progression to severe COVID-19. As treatment effect is not directly known in this population, the estimated benefit needs to be weighed against potential risk of adverse effects in consideration with patient's values and preferences Complete eligibility for nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) includes: ▪ Immunocompromised individuals^{1,2} and those with high-risk conditions³ identified as Clinically Extremely Vulnerable Group 11, Group 22, and Group 33 (CEV 1, CEV 2, and CEV 3), regardless of vaccine status or previous infection. (See also Practice Tool 2 – CEV Definitions). ▪ Unvaccinated individuals without previous infection who are EITHER: – ≥50 years OR – have three or more chronic conditions/co-morbidities* ▪ Individuals ≥ 50 years with 1-2 vaccine doses or previous infection alone, with three or more chronic conditions/co-morbidities* ▪ Individuals aged ≥70 years with 1-2 vaccine doses or previous infection alone, with one or more chronic condition/co-morbidity* ▪ Individuals ≥ 70 years with three or more chronic conditions/co-morbidities*, regardless of vaccine status or previous infection ▪ Indigenous individuals (if not captured above) who are EITHER: – unvaccinated without previous infection OR – ≥ 50 years with 1-2 vaccine doses or with previous infection alone OR – ≥ 70 years regardless of vaccine status or previous infection
Canada (Ontario) – 15 décembre 2022 [Ontario Health, 2022b; Ontario Health, 2022a]	Patients non hospitalisés Nirmatrelvir/ritonavir must begin within five days of the start of symptoms. Paxlovid can be prescribed to eligible patients by any physician, nurse practitioner and participating pharmacist. Individuals should contact their local pharmacy to confirm if the pharmacist is prescribing Paxlovid and how to get a prescription. You may be at higher risk if you are any of the following: • 60 years of age or older • 18 years of age or older and are immunocompromised • 18 – 59 years old and at a higher risk of severe COVID-19 including having: – chronic medical conditions (such as diabetes, heart or lung disease) – inadequate immunity against COVID-19 from: • not receiving a full primary series of the COVID-19 vaccine • having received a full primary series but no COVID-19 vaccine or COVID-19 infection within the past six months – pregnancy

Jurisdiction	Recommendation				
	The use of antivirals in children under the age of 18 is not routinely recommended. Exceptions may be made on a case-by-case basis, such as for children who are severely immunocompromised and/or have multiple risk factors. Speak with a health care provider or contact a clinical assessment centre to learn more. We suggest that patients with advanced CKD (eGFR < 30) and those on dialysis who contract COVID-19 be offered the low dose nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) regimens. Since the current product monograph does not recommend the use of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) in these patients, this should be preceded by a discussion between the prescribing physician and the patient emphasizing that the potential benefits of the treatment substantially exceed the theoretical risks of toxicity Dosing regimen : 300 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir both on day 1 then 150 mg nirmatrelvir + 100 mg ritonavir once a day for 4 more days, to be dosed after dialysis				
États-Unis (NIH) – 6 décembre 2022 [NIH, 2022b]	Patients non hospitalisés <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="520 683 884 719">Patient Disposition</th><th data-bbox="884 683 1745 719">Panel's Recommendations</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="520 719 884 1039">Does Not Require Hospitalization or Supplemental Oxygen</td><td data-bbox="884 719 1745 1039"> For All Patients: - All patients should be offered symptomatic management (AIII). - The Panel recommends against the use of dexamethasone^b or other systemic corticosteroids in the absence of another indication (AIIb). For Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19^b Preferred therapies. Listed in order of preference: - Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^{c,d} (AIIa) - Remdesivir^{d,e} (BIIa) Alternative therapies. For use ONLY when neither of the preferred therapies are available, feasible to use, or clinically appropriate. Listed in alphabetical order: - Bebtelovimab^f (CIII) - Molnupiravir^{d,g} (CIIa) </td></tr> </tbody> </table>	Patient Disposition	Panel's Recommendations	Does Not Require Hospitalization or Supplemental Oxygen	For All Patients: - All patients should be offered symptomatic management (AIII). - The Panel recommends against the use of dexamethasone^b or other systemic corticosteroids in the absence of another indication (AIIb). For Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19^b Preferred therapies. Listed in order of preference: - Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^{c,d} (AIIa) - Remdesivir^{d,e} (BIIa) Alternative therapies. For use ONLY when neither of the preferred therapies are available, feasible to use, or clinically appropriate. Listed in alphabetical order: - Bebtelovimab^f (CIII) - Molnupiravir^{d,g} (CIIa)
Patient Disposition	Panel's Recommendations				
Does Not Require Hospitalization or Supplemental Oxygen	For All Patients: - All patients should be offered symptomatic management (AIII). - The Panel recommends against the use of dexamethasone^b or other systemic corticosteroids in the absence of another indication (AIIb). For Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19^b Preferred therapies. Listed in order of preference: - Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^{c,d} (AIIa) - Remdesivir^{d,e} (BIIa) Alternative therapies. For use ONLY when neither of the preferred therapies are available, feasible to use, or clinically appropriate. Listed in alphabetical order: - Bebtelovimab^f (CIII) - Molnupiravir^{d,g} (CIIa)				
États-Unis (IDSA) – 21 novembre 2022 [IDSA, 2022a]	Patients non hospitalisés In ambulatory patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests nirmatrelvir/ritonavir initiated within five days of symptom onset rather than no nirmatrelvir/ritonavir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence) Remarks: Patients' medications need to be screened for serious drug interactions (i.e., medication reconciliation). Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated. Dosing based on renal function: Estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 60 ml/min: 300 mg nirmatrelvir/100 ritonavir every 12 hours for five days				

Jurisdiction	Recommendation
	- eGFR ≤ 60 and ≥ 30 mL/min: 150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir every 12 hours for five days - eGFR < 30 mL/min: not recommended Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progression to severe disease admitted to the hospital for reasons other than COVID-19 may also receive nirmatrelvir/ritonavir Options for treatment and management of ambulatory patients include nirmatrelvir/ritonavir, three-day treatment with remdesivir, molnupiravir, and neutralizing monoclonal antibodies. Patient-specific factors (e.g., symptom duration, renal function, drug interactions) as well as product availability should drive decision-making regarding choice of agent. Data for combination treatment do not exist in this setting.
France (HAS) – 25 janvier 2022 [HAS, 2022]	Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Compte tenu du risque majeur d'interactions médicamenteuses lié au ritonavir chez des patients polymédiqués notamment ceux ayant des facteurs de risque associés à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique), la Commission souhaite la mise à disposition des prescripteurs d'un document ou d'un dispositif d'aide à la prescription pour faciliter la gestion des interactions médicamenteuses.
OMS – 5 octobre 2022 [OMS, 2022a]	<u>For patients with non-severe COVID-19 at highest risk of hospitalization</u> We recommend treatment with nirmatrelvir-ritonavir (<i>strong recommendation for</i>).
Royaume-Uni (NICE) – 10 novembre 2022 [NICE, 2022]	Consider a 5-day course of nirmatrelvir and ritonavir (Paxlovid) for adults with COVID-19 who: ▪ do not need supplemental oxygen for COVID-19, and ▪ are within 5 days of symptom onset, and ▪ are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people at who have been prioritised for treatment with antivirals.)

Juridiction	Recommandation
Suisse – 28 novembre 2022 [Société suisse des maladies infectieuses, 2022]	Nirmatrelvir [PF-07321332]/ritonavir (Paxlovid®) : 300 mg nirmatrelvir [PF-07321332] (deux comprimés à 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé à 100 mg), les trois comprimés devant être pris ensemble deux fois par jour pendant cinq jours, per os, sauf contre-indication. Contre-indications, mises en garde et précautions pour nirmatrelvir [PF-07321332]/ritonavir (Paxlovid®) : ▪ Insuffisance hépatique (Child Pugh classe C) ▪ Co-médication avec des médicaments métabolisés par le CYP3A. Pour évaluer les contre-indications, utiliser le COVID-19 drug interactions checker (Liverpool website) chaque fois que Paxlovid® est prescrit. Insuffisance rénale / dialyse ▪ Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG estimé de 30 - 60 ml/min) : – 1^{er} au 5^e jour : 150 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir (Paxlovid®) deux fois par jour. ▪ Insuffisance rénale (DFG estimé < 30 ml/min) : Paxlovid® ne doit pas être utilisé conformément à l'information professionnelle, mais dans des cas exceptionnels, après décision de l'équipe multidisciplinaire, la posologie suivante (usage hors étiquette) peut être proposée (utilisation off label) : – 1^{er} jour : 300 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir (les trois comprimés pris ensemble). – 2^e au 5^e jour : 150 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir une fois par jour. ▪ Patient dialysé : Paxlovid® ne doit pas être utilisé conformément à l'information professionnelle, mais dans des cas exceptionnels, après décision de l'équipe multidisciplinaire, la posologie suivante peut être proposée (utilisation off label) : – patients pesant > 40 kg : 1^{er} jour : 300 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir (les trois comprimés pris ensemble) ; – 2^e au 5^e jour : 150 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir une fois par jour, administrés après la dialyse ; – patients pesant < 40kg : 1^{er} jour : 150 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir : 3^e et 5^e jour : 150 mg de nirmatrelvir [PF-07321332] / 100 mg de ritonavir, administrés après la dialyse. Le traitement des femmes enceintes peut être envisagé sur décision d'une équipe multidisciplinaire. Veuillez-vous référer aux informations destinées aux professionnels de la santé.

ANNEXE D

Liste des cliniciens consultés

Tableau D-1 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur le NIRMATRELVIR/RITONAVIR pour cette deuxième mise à jour

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mme Julie Forté, B. Pharm, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Dr Vilayvong Loughnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec

Tableau D-2 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Michel Cauchon, MD, FCMF, médecin de famille, GMF-U Maizerets
Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Dr David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital PierreBoucher, Longueuil, Canada
Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-3 Historiques des échanges avec les cliniciens

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
Semaine 10 janvier 2022	• Échanger sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'association antivirale nirmatrelvir/ritonavir • Discuter de sa place dans la prise en charge des patients ambulatoires • Se prononcer sur les populations qui pourraient recevoir l'antiviral de façon prioritaire dans le contexte d'un accès restreint	Face à la propagation fulgurante du variant Omicron et la communication des résultats finaux non publiés de l'étude EPIC-HR, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été rencontrés les 10 et 14 janvier derniers, soit avant l'homologation de Paxlovid^{MC} par Santé Canada. Dans ce contexte, ils ont notamment été invités à discuter de l'efficacité et de l'innocuité de l'association antivirale nirmatrelvir/ritonavir, de sa place dans la prise en charge des patients ambulatoires par rapport à celle du sotrovimab, le seul anticorps neutralisant approuvé par Santé Canada pour cette catégorie de patients ayant démontré un maintien d'activité contre le variant Omicron. Ils ont par la suite été amenés à se prononcer sur les populations qui pourraient recevoir l'antiviral de façon prioritaire dans le contexte d'un accès restreint à des doses du médicament. À la lumière des résultats finaux de l'étude EPIC-HR partagés par le fabricant, les cliniciens étaient d'avis que ce dernier présente une efficacité claire à réduire la survenue des hospitalisations chez des personnes non vaccinées, infectées par le variant Delta et présentant au moins un facteur de risque. Certains cliniciens ont souligné la capacité limitée de généraliser ces résultats pour les raisons évoquées dans la présentation des principales limites de l'étude. Par ailleurs, selon eux, il n'est pas clair que le tabagisme actif, pris isolément, facteur rapporté chez une proportion importante des participants, constitue sans équivoque un facteur de risque important de développer des complications de la COVID-19. Tous s'accordaient sur le fait que les résultats de l'étude surestiment vraisemblablement ceux qui seraient observés en pratique dans le contexte épidémiologique actuel. Toutefois, considérant l'ampleur très importante de l'effet rapporté par l'étude clinique, la majorité des membres du groupe estimait peu probable que le traitement ne procure aucun bénéfice en termes de réduction des hospitalisations. Il est cependant impossible d'estimer l'ampleur de cette réduction ni son impact sur l'utilisation des ressources. Bien qu'ils comprennent la pression actuelle sur le réseau de la santé, plusieurs cliniciens ont exprimé leurs réserves à positionner un médicament comme option thérapeutique alors qu'aucune donnée n'a été prépubliée ou publiée, ce qui n'a jamais été fait auparavant par l'INESSS au cours de la pandémie. Les experts ont rappelé que le médicament n'était pas encore commercialisé au moment des discussions, que les quantités allouées au Québec seront limitées et qu'il existe un grand nombre de défis pour permettre l'accès à ce nouvel antiviral (confirmation du test, mise en place d'un parcours de soins et d'un système de distribution). Ils soulignent également qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques, quoique plus complexes à administrer, pour lesquelles les résultats ont été publiés dans un journal révisé par les pairs (p. ex. sotrovimab, remdésivir). Dans ce contexte, les cliniciens qui prônent l'attente de la publication des résultats de l'étude EPIC-HR ont souligné qu'accélérer l'usage de ce médicament ne permettra vraisemblablement pas de réduire la vague d'hospitalisations.

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		actuelle. D'autres étaient toutefois d'avis que l'absence de publication dans les circonstances actuelles ne justifie pas nécessairement d'attendre. Ces derniers étaient particulièrement sensibles aux personnes plus à risque de développer des complications de la COVID-19 malgré la vaccination. Ils estiment qu'une orientation de l'INESSS, même imparfaite en raison du niveau d'incertitude, permettrait de guider les prescripteurs afin de favoriser la meilleure utilisation possible de ce nouvel antiviral, d'autant plus que des doses du médicament ont déjà été commandées et seront distribuées par l'Agence de santé publique canadienne à toutes les provinces canadiennes y compris au Québec. L'ensemble des cliniciens consultés estime que l'enjeu principal réside dans la priorisation des populations qui auront accès au médicament, dans un contexte d'approvisionnement limité, ainsi que dans la gestion des nombreuses interactions médicamenteuses possibles. Considérant la rareté des doses de l'association nirmatrelvir/ritonavir au cours des premières semaines qui vont suivre sa commercialisation, les cliniciens en faveur d'une utilisation ciblée sont d'avis que les personnes dont la réponse immunitaire est probablement inadéquate en raison de leur état de santé ou de leur médication devraient être prioritaires, même si ces personnes sont vaccinées et étaient très peu représentées dans l'étude. À l'unanimité, les cliniciens consultés ont rappelé que la vaccination demeurait l'option la plus efficace pour prévenir les complications de la COVID-19. Certains cliniciens étaient préoccupés par les nombreuses interactions médicamenteuses possibles entre le nouvel antiviral et des médicaments susceptibles d'être pris couramment par les personnes ciblées, lesquelles peuvent mener à des complications graves voire mortelles. Pour cette raison, une majorité des cliniciens consultés privilégierait d'emblée le recours au sotrovimab, si cette option est disponible et accessible, chez des personnes identifiées comme à risque très élevé, notamment les personnes immunosupprimées. Pour cette population particulière, en raison du mécanisme d'action (immunité passive), de l'expérience acquise avec ce traitement et de son profil d'innocuité favorable sans enjeux d'interactions médicamenteuses, les cliniciens et experts consultés privilégieraient, à l'unanimité, le sotrovimab avant le nirmatrelvir/ritonavir. Compte tenu que le sotrovimab est lui aussi disponible en quantité limitée, l'association nirmatrelvir/ritonavir constitue une autre option pour les personnes vulnérables ne prenant pas de médicaments sujets à une interaction médicamenteuse significative avec le ritonavir. Il a été convenu que l'outil de diffusion qui sera publié pour guider l'utilisation de l'association nirmatrelvir/ritonavir ne se verra pas exhaustif pour ne pas complexifier la prise de décision. Il a toutefois été jugé approprié d'y mentionner les contre-indications absolues rapportées dans la monographie de produit ainsi que les médicaments éventuels pour lesquels au moins deux des trois principales références consultées (Micromedex, Lexicomp, Liverpool University Drug Interactions checker) considèrent l'association comme telle.

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
21 février 2022	- Finaliser les positions sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir - Préciser l'option thérapeutique à privilégier parmi les trois médicaments disponibles pour le traitement ambulatoire de la COVID-19 chez différentes populations cibles	À la suite de la publication des résultats d'EPIC-HR dans un journal révisé par les pairs, les cliniciens collaborant avec l'INESSS ont été réunis le 21 février 2022. Les principaux objectifs de la rencontre étaient de finaliser les positions sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir et de préciser l'option thérapeutique à privilégier parmi les trois médicaments disponibles pour le traitement ambulatoire de la COVID-19 chez différentes populations cibles. Concernant la place du nirmatrelvir/ritonavir dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 en ambulatoire, la proposition de l'INESSS d'attribuer une icône jaune, soit que le nirmatrelvir/ritonavir pourrait être envisagé chez des personnes non adéquatement protégées/vaccinées à risque élevé de complications, a été unanimement appuyée par les cliniciens. Les critères d'éligibilité au nirmatrelvir/ritonavir a fait consensus après une seconde itération de la consultation par sondage. Ces conditions étaient pour la grande majorité des critères d'inclusion dans l'essai EPIC-HR. D'autres proviennent de la position sur les anticorps neutralisants sur la base d'un surrisque de décès observé dans des études de cohortes. Ainsi, les conditions à risque élevé de complications de la COVID-19 retenus sont l'immunosuppression, les hémoglobinopathies, l'obésité, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance hépatique chronique, le diabète, l'hypertension artérielle avérée, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, l'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV, les maladies pulmonaires chroniques et un âge de 60 ans ou plus. À l'unanimité, les cliniciens consultés concèdent que le risque de développer des complications de la COVID est d'autant plus grand que les personnes présentent un âge avancé, plusieurs co-morbidités ou une ou plusieurs des conditions de santé à risque élevé de complications non contrôlée(s). En raison de l'hétérogénéité des seuils d'IMC choisis dans les essais cliniques en contexte de COVID-19 (i.e. IMC de 25 ou plus à un IMC de 35 ou plus selon les études), il a été convenu de laisser l'appréciation du risque relatif au poids au jugement du clinicien qui pourra considérer ce facteur en fonction d'autres paramètres tels que les comorbidités ou les habitudes de vie de la personne. Par ailleurs, le tabagisme actif a été écarté en raison de données contradictoires, alors que les autres conditions qui confèrent une complexité médicale ou une dépendance technologique n'ont pas été jugées nécessaires, car ces populations sont généralement déjà incluses avec les critères d'éligibilité choisis. Enfin, la possibilité de rendre nécessaire la présence d'un autre facteur de risque de complications aux personnes de 60 ans et plus a été évoquée, mais a été rejetée par la majorité. La protection contre le variant Omicron découlant de la primovaccination ou de la primo-infection a également été abordée. Dans EPIC-HR les participants étaient non vaccinés et n'avaient pas d'infection antérieure au SRAS-CoV-2 documentée. La caractérisation des personnes considérées comme adéquatement protégées/vaccinées dans le contexte épidémiologique actuel avec Omicron et ses sous-variants ne fait pas l'unanimité auprès du

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		groupe de cliniciens consultés, tout comme dans la communauté médicale et scientifique. Cela s'explique d'une part par l'état actuel des connaissances sur la protection conférée par un schéma complet de primovaccination ou une primo-infection encore parcellaire, et d'autre part sur le poids accordé à la prévention des infections symptomatiques par opposition à la prévention des hospitalisations. Pour une minorité, en raison du nombre actuel de personnes vulnérables à risque élevé de complications de la COVID-19 hospitalisées malgré un schéma de primovaccination complet, une dose de rappel datant de moins de 6 mois, ou une primo-infection avec Omicron de moins de 3 mois, semble essentielle à une protection optimale. À l'opposé, une majorité concède qu'un schéma de primovaccination complet est généralement suffisant pour se prémunir des complications de la COVID-19 découlant d'une infection avec Omicron ou ses sous-variants. Malgré tout, ils reconnaissent une protection insuffisante chez une minorité de personnes souffrant de multiples co-morbidités. Interrogés sur la facilité des professionnels de la santé à repérer les données nécessaires à l'appréciation du niveau de protection individuel, les cliniciens consultés étaient unanimes ; le statut vaccinal est facilement accessible, mais il en est autrement pour les antécédents d'infection et sa temporalité qui fait appel à la mémoire des gens depuis le déploiement des tests antigéniques rapides. Pour s'affranchir des enjeux de documentation et compte tenu des ambiguïtés scientifiques, il a été convenu de simplifier les critères d'une personne non adéquatement protégée/vaccinée et de mentionner les incertitudes dans le futur outil clinique. Ainsi, parmi les critères d'une protection non optimale figurent l'immunosuppression modérée à sévère (peu importe le statut vaccinal) ainsi que la primovaccination incomplète (personnes non vaccinées ou partiellement vaccinées). Cela est cohérent avec l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations mise en évidence par les analyses préliminaires de l'Institut national de santé publique du Québec. Ces dernières indiquent qu'une personne est généralement bien protégée contre une hospitalisation découlant d'une infection par Omicron si elle a reçu au moins un schéma complet de primovaccination, avec la 2^e dose depuis ≥ 7 jours (primovaccination) ou une dose du vaccin de Johnson & Johnson depuis ≥ 14 jours (primovaccination). Par ailleurs, la protection est renforcée par la dose de rappel. La protection émanant d'une infection antérieure au moment d'une réinfection par le variant Omicron est encore incertaine. Néanmoins, certaines données laissent penser qu'elle confère une protection contre une hospitalisation si elle a été contractée entre 3 à 6 mois auparavant, d'autant plus avec un schéma vaccinal complet. Selon la majorité des cliniciens consultés, laisser la place à un usage au cas par cas dans des situations exceptionnelles chez des personnes pleinement vaccinées, mais dont leur âge ou l'état de santé précaire les place à un risque très élevé de complications de la COVID-19 est acceptable bien que les bénéfices escomptés soient très incertains. Pour cette raison selon eux, la décision d'offrir l'antiviral à cette catégorie de patients devrait se prendre

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		conjointement avec d'autres spécialistes, incluant idéalement un pharmacien pour la gestion des interactions médicamenteuses, après l'appréciation de la balance risque-bénéfice. Considérant l'absence d'enfants et de femmes enceintes dans EPIC-HR, les cliniciens étaient d'accord qu'un principe de prudence s'imposait. La décision d'offrir le nirmatrelvir/ritonavir à un adolescent ou une femme enceinte présentant un risque élevé de complication de la COVID-19 devrait idéalement se prendre après discussion avec un médecin spécialiste en pédiatrie ou en médecine materno-foetale, un collègue expérimenté et encore mieux avec un comité de convenance au sein d'un établissement de santé. S'agissant de l'option thérapeutique à privilégier en ambulatoire, les cliniciens considèrent que l'INESSS devrait adopter la même position sur les recommandations d'usage du nirmatrelvir/ritonavir, du sotrovimab et du remdésivir, soit une icône jaune. Bien que les positions de l'INESSS ne tiennent pas uniquement compte de l'efficacité des médicaments, une différence de position serait interprétée comme une différence d'efficacité entre les traitements. Pour les cliniciens, il est préférable d'avoir une même position et de justifier par écrit un ordre de préférence en fonction des populations cibles et des enjeux organisationnels. Par ailleurs, la disponibilité d'outils cliniques spécifiques à chacune des trois options de traitement pour les personnes symptomatiques non hospitalisées apparaît insuffisante pour les cliniciens qui suggèrent l'élaboration d'un algorithme permettant de guider l'usage optimal de chacun d'eux en fonction du contexte clinique.
Semaine du 12 septembre 2022	• Possibilité d'élargissement des critères d'éligibilité aux personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète et à celles atteintes d'insuffisance rénale sévère ou ayant recours à l'hémodialyse	Durant la semaine du 12 septembre 2022, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été réunis pour discuter de la possibilité de prescrire du nirmatrelvir/ritonavir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou ayant recours à l'hémodialyse. Ils ont également été informés des résultats de l'étude de cohorte québécoise et interrogés sur la pertinence clinique d'élargir les critères d'accès au nirmatrelvir/ritonavir, après avoir discuté des données cliniques disponibles sur l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez des personnes qui ont reçu au moins deux doses de vaccins contre la COVID-19. Concernant l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou ayant recours à l'hémodialyse, les cliniciens reconnaissent que peu de données sont disponibles, mais ils considèrent qu'aucune donnée de toxicité ne permet d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population. Pour les cliniciens consultés, le risque de toxicité est faible et la possibilité d'offrir du nirmatrelvir/ritonavir serait particulièrement la bienvenue chez les personnes sous dialyse à qui il est problématique d'administrer du remdésivir. Concernant la posologie du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère, les cliniciens sont favorables à utiliser la posologie recommandée par le panel de cliniciens de l'Ontario soit, 300 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir au jour 1, puis 150 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir DIE pendant

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les cliniciens
		4 jours. Par ailleurs, les cliniciens sont unanimes pour ne pas recommander l'usage de nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes greffées en raison du risque de toxicité associé au tacrolimus. Concernant la possibilité d'élargir l'accessibilité au nirmatrelvir/ritonavir aux personnes qui présentent au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère, qui ont reçu une primovaccination complète depuis plusieurs mois et qui ne sont jamais allés chercher une dose de rappel, les cliniciens consultés sont favorables au maintien des positions de l'INESSS. Ces derniers n'ont pas été convaincus par les données préliminaires de l'étude EPIC-SR, ni par les données des études observationnelles qui ne permettent pas de démontrer que l'usage de ce traitement permet de réduire le risque d'hospitalisation des personnes vaccinées à l'amorce du traitement. Les cliniciens se disent confortables avec l'icône blanche et le fait que dans le programme confié, il est possible de prescrire du nirmatrelvir/ritonavir à des personnes ayant reçu une primovaccination complète avec le code AZ, selon le jugement du clinicien. Pour les cliniciens consultés, il serait important de mesurer l'impact de l'usage de cette thérapie sur le réseau de la santé et en ce sens, pertinent de faire des analyses pharmaco économiques. Par ailleurs, il apparaît plausible pour les cliniciens que le nirmatrelvir/ritonavir soit plus largement utilisé dans le futur afin d'améliorer la qualité de vie des personnes contaminées en diminuant l'intensité ou la durée des symptômes, prenant les exemples de l'oseltamivir ou de l'acétaminophène qui sont aujourd'hui largement prescrits sans pour autant avoir un effet statistiquement significatif sur des paramètres cliniques forts, tels que les risques d'hospitalisation ou de mortalité. Toutefois, avec les données disponibles au moment de la discussion, les cliniciens considèrent qu'il est prématuré d'élargir les critères d'admissibilité aux personnes à risque élevé de complications de la COVID-19 ayant une primovaccination complète. Il a ainsi été mentionné que le rôle de l'INESSS était de faire des recommandations basées sur des données probantes et que les médecins étaient libres de prescrire l'antiviral s'ils le jugeaient cliniquement pertinent

*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

