

17 mars 2022

Réponse rapide

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

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN : 978-2-550-91440-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et NIRMATREL VIR / RITONAVIR. Québec, Qc : INESSS; 2022. 63 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.....	6
1 NIRMATRELVIR / RITONAVIR : DONNÉES PRÉCLINIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES	10
2 MÉTHODOLOGIE	12
3 SOMMAIRE DES RÉSULTATS	20
3.1 État actuel des connaissances scientifiques	20
3.1.1 Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19	20
3.1.2 Données cliniques sur l'innocuité	23
3.1.3 Positions d'autres organisations et modalités d'usage	24
3.1.4 Aspects économiques	26
3.2 Perspective des cliniciens	26
4 DISCUSSION	29
RÉFÉRENCES.....	32
ANNEXE A	38
Stratégie de repérage d'information scientifique	38
ANNEXE B	44
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique	44
Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique	45
ANNEXE C	53
Recommandations cliniques	53
ANNEXE D	58
Liste des cliniciens consultés	58

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
17 mars 2022 – mise à jour de la position préliminaire	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 de la position de la Colombie-Britannique, de l'Ontario, du NIH, de l'IDSA, de la HAS et de la juridiction australienne 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-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, sotrovimab et remdésivir)	Population non hospitalisée en raison de la COVID-19 AVEC facteur de risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère – Élargissement des critères d'éligibilité et Changement de la force de la position : « pourrait être considéré au cas par cas » [blanche] à « pourrait être envisagé » [jaune]

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 – 17 mars 2022

En se basant sur la documentation scientifique disponible dont l'essai clinique a été réalisé chez des participants non vaccinés et infectés majoritairement par le variant Delta, le contexte épidémiologique, la circulation majoritaire du variant Omicron et ses sous-variants, l'estimation du nombre de personnes exposées au SRAS-CoV-2 jusqu'ici, la proportion de Québécois de 12 ans et plus avec un schéma vaccinal complet, le rappel vaccinal disponible pour tous les adultes, l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations, 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 modérée¹ et non hospitalisés en raison de la COVID-19

Non adéquatement protégés/vaccinés

À moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir / ritonavir **pourrait être envisagé** chez un adulte² atteint de la COVID-19 (confirmation par TAAN ou test antigénique) avec des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins³ et non hospitalisé en raison de la COVID-19

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

- [Immunosuppression](#) modérée à sévère⁴ causée par une condition sous-jacente OU le traitement de celle-ci (peu importe le statut vaccinal)



- Non vacciné ou partiellement vacciné (primovaccination incomplète) ET
 - ✓ 60 ans et plus OU
 - ✓ 18 ans et plus avec AU MOINS UNE des conditions suivantes
 - Hémoglobinopathie⁵
 - Insuffisance rénale chronique
 - Insuffisance hépatique chronique
 - Obésité (risque accru avec IMC ≥ 35)
 - Diabète (risque accru si non contrôlé)
 - Hypertension artérielle avérée (risque accru si non contrôlée)
 - Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
 - Insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle NYHA II à IV

¹ Sans besoin d'une oxygénothérapie.

² Inclus femme qui allaite.

³ 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.

⁴ Population peu représentée dans l'essai clinique (moins de 1 %-non vaccinée).

⁵ Aucun participant dans l'essai clinique, basé sur des études de cohorte exposant un surrisque de mortalité de plus 30%.

- 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 co-morbidités.

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 à Omicron.

Adéquatement protégés/vaccinés⁶



La population dans l'étude EPIC-HR était non vaccinée. Néanmoins, un traitement avec le nirmatrelvir / ritonavir **pourrait exceptionnellement être envisagé au cas par cas** chez un adulte adéquatement protégé/vacciné présentant un risque très élevé de complications⁷ de la COVID-19, après discussion avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.

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

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 **est déconseillé** 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.



Si les avantages potentiels surpassent les inconvénients et à moins d'une contre-indication, un traitement avec le nirmatrelvir / ritonavir **pourrait exceptionnellement être envisagé au cas par cas**, 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,

⁶ [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. Bien qu'il demeure des incertitudes, une infection contractée il y a 3 à 6 mois pourrait protéger contre une hospitalisation en cas de réinfection, d'autant plus si au moins une dose de vaccin a été reçue avant ou après.

⁷ Le risque de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand si les personnes présentent un âge très avancé et plusieurs co-morbidités (énumérées ci-haut), surtout si elles sont non contrôlées, et qu'une protection sous optimale contre le variant circulant est anticipée malgré une primovaccination complète.

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 est, ou non, adéquatement protégé/vacciné ou qu'une réponse vaccinale sous-optimale est anticipée selon le jugement du clinicien

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.

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 adéquatement vaccinée ou non 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 l'état d'avancement de la campagne de vaccination.

D'autres essais cliniques 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 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	nirmatrelvir / ritonavir	1 ECRA de phase II-III	Diminution du risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès	Modéré (Population NON vaccinée ni d'histoire d'infection au SRAS-CoV-2 documentée)
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 (Population NON vaccinée ni d'histoire d'infection au SRAS-CoV-2 documentée)
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.

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 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-19⁸. Alors que six vaccins ont été autorisés au Canada à ce jour⁹, 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

⁸ <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/vaccination> (page consultée le 25 février 2022).

⁹ <https://vaccin-covid.canada.ca/> (page consultée le 25 février 2022).

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, 2021]. Par ailleurs, le degré de protection conféré par la vaccination peut difficilement être quantifié à partir des données d'immunogénicité 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.*, 2021b; Boyarsky *et al.*, 2021a; 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]. Outre les mesures barrières et la vaccination, la protection découlant d'une infection antérieure survenue il y a sept mois ou moins préviendrait le risque de réinfection d'au moins 80 %, du moins avant l'émergence des variants Delta et Omicron [Helfand *et al.*, 2022]. Ces chiffres ont été confirmés avec le variant Delta, mais il semblerait qu'une infection antérieure ne prévienne le risque de réinfection que d'environ 60 % avec le variant Omicron [Altarawneh *et al.*, 2022]. Ainsi, la notion de personne adéquatement vaccinée diffère de celle de personne adéquatement protégée qui englobe l'historique de vaccination et l'historique d'infection.

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 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

Le 17 janvier dernier, Santé Canada a octroyé un avis de conformité à Paxlovid^{MC}, un traitement antiviral composé de nirmatrelvir et de ritonavir, « pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée chez les adultes qui ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) et qui sont exposés à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès ». L'autorisation de commercialisation repose principalement sur les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique EPIC-HR, confirmés dans l'analyse finale, et des données de l'essai clinique de phase I fournis par le fabricant. Tel qu'annoncé dans la position clinique préliminaire de l'INESSS publié à la fin janvier et compte tenu de la publication des résultats finaux de l'étude EPIC-HR dans un journal révisé par les pairs à la mi-février [Hammond et al., 2022], il a été convenu par l'INESSS de publier cette réponse rapide.

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?

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 8 mars 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 8 mars 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'infectiologie (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 / ritonavir a 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

Critères d'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	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Critères d'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> Négativation 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 (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études (p. ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt (p. ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs), force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique, validées par un second. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit

élevé¹⁰, modéré¹¹, faible¹² et insuffisant¹³. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

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

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

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

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

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe de cliniciens (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont 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).

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

Pour cette réponse rapide, des cliniciens ont été invités à réagir aux données et documents transmis par le fabricant, puis aux données publiées dans un journal révisé par les pairs. Compte tenu du contexte épidémiologique, de la prévalence importante des cas liée à l'émergence du variant Omicron, la pression sur le réseau de la santé et des services sociaux et de la disponibilité limitée du nirmatrelvir / ritonavir au premier trimestre de 2022, les cliniciens ont été invités à se positionner sur la pertinence d'offrir ce traitement antiviral aux personnes infectées à risque élevé de complications de la COVID-19 et non hospitalisées, puis à prioriser les populations pour lesquelles il y a un bénéfice plus important. Ils ont aussi été invités à discuter des populations exclues de l'essai clinique afin de déterminer si ces dernières représentent ou non des contre-indications absolues à l'usage de ce nouveau médicament.

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 le nirmatrelvir / ritonavir, aucun des cliniciens n'était en conflit de rôle.

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

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
✓ 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.		
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, 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.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	 La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations exceptionnelles.	■ Pour la pratique L'intervention <u>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, 93 016 notices ont été recensées dont 24 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 8 mars 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 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 8 mars 2021, 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].

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 publication¹⁴, 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.

¹⁴ Calculé par l'INESSS.

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 publication¹⁵, 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]).

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].

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 : modéré

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

¹⁵ Calculé par l'INESSS

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 hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 8 mars 2021, 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 cliniques sur l'innocuité

En date du 8 mars 2021, 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 de la 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]. À ce jour, aucune étude réalisée sur des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

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

3.1.3 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, 93 016 notices ont été recensées dont 790 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre six documents présentant des prises de position quant à l'usage de nirmatrelvir / ritonavir ont été recensés.

Indication

La FDA¹⁶ aux États-Unis, l'EMA¹⁷ en Europe et le MHRA¹⁸ au Royaume-Uni ont approuvé le nirmatrelvir / ritonavir en décembre 2021. Santé Canada a pour sa part autorisé le traitement en janvier 2022¹⁹. 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). Pour l'ASPC, il convient de prioriser les personnes atteintes d'immunosuppression modérée à sévère, les personnes de 80 ans et plus dont les vaccinations ne sont pas à jour, et les personnes de 60 ans et plus résidant dans des communautés mal desservies, rurales ou éloignées, dans un établissement de soins de longue durée, ou membres d'une communauté autochtone dont les vaccinations ne sont pas à jour²⁰.

Recommandations cliniques

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Ces recommandations ne tiennent pas compte du variant Omicron récemment découvert, ni de la publication des résultats d'EPIC-HR dans un journal révisé par les pairs. 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 et la juridiction australienne 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, 2022; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2022; NIH, 2022; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022; BCCDC, 2021]. Basé sur les données d'efficacité et la facilité d'usage, le NIH et la Colombie-Britannique recommandent l'usage de nirmatrelvir / ritonavir en première intention devant le sotrovimab, le remdésivir, puis le molnupiravir [NIH, 2022; BCCDC, 2021]. Pour les cliniciens de la table de l'Ontario le choix entre le sotrovimab, le remdésivir ou l'association nirmatrelvir / ritonavir est laissé à la discrétion du clinicien selon de la disponibilité, les contre-indications et la facilité d'administration. À partir du nombre de doses de vaccins reçus et de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque en fonction de l'âge ou du fait d'être immunosupprimé ou enceinte, les cliniciens ontariens ont ainsi élaboré un tableau permettant de catégoriser les personnes comme étant à haut risque ($\geq 5\%$) ou à risque standard ($< 5\%$) d'être

¹⁶ <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).

¹⁷ <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).

¹⁸ <https://www.gov.uk/government/news/oral-covid-19-antiviral-paxlovid-approved-by-uk-regulator> (site Web consulté le 5 janvier 2022).

¹⁹ <https://vaccin-covid.canada.ca/paxlovid/details-produit> (page consultée le 17 février 2022).

²⁰ <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/considerations-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid.html> (page consultée le 23 février 2022).

hospitalisé en raison de la COVID-19 [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022].

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 ($\text{TFGe} \geq 30 \text{ mL/min}$ et $< 60 \text{ mL/min}$), la dose de nirmatrelvir doit être réduite à 150 mg BID PO pendant cinq jours sans ajuster la dose de ritonavir.

3.1.4 Aspects économiques

Le nirmatrelvir / ritonavir fait partie du programme d'acquisition fédéral. Néanmoins, selon l'information trouvée sur le Web le coût d'acquisition d'un traitement complet se situerait environ à 530 US\$²¹, ce qui correspond approximativement à 672 CND\$.

3.2 Perspective des cliniciens

Durant la semaine 10 janvier 2022, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été réunis deux fois pour discuter de l'efficacité et de l'innocuité du nirmatrelvir / ritonavir, de sa place dans la prise en charge des patients ambulatoires et pour se prononcer sur les populations qui pourraient recevoir l'antiviral de façon prioritaire dans le contexte d'un accès restreint. L'historique des échanges avec les cliniciens sur l'association nirmatrelvir / ritonavir depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

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

²¹ <https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-s-megablockbuster-to-be-covid-pill-paxlovid-scores-fda-nod> (site web consulté le 11 février 2022).

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 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 2e 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 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.

4 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 traiter²² pour éviter une hospitalisation ou un décès de 18 ou 19, respectivement. Toutefois, comme les critères d'hospitalisation des différents pays où l'étude s'est déroulée, pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats. Par ailleurs, l'étude EPIC-HR ayant été réalisée chez des participants non vaccinés sans antécédent d'infection documentée et avant l'apparition du variant Omicron, il apparaît difficile d'apprécier l'impact clinique possible liée à l'usage de nirmatrelvir / ritonavir chez des personnes à risque de développer des complications ayant été vaccinés ou infectés par le variant Omicron.

Depuis l'annonce des résultats par le fabricant, puis la publication de l'étude EPIC-HR, le NIH et l'IDSA aux États-Unis, la Colombie-Britannique et l'Ontario au Canada, la HAS et l'Australie ont recommandé 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 risque élevé d'évolution défavorable. Alors que le NIH et la Colombie-Britannique recommandent l'usage de nirmatrelvir / ritonavir en première intention devant le sotrovimab, le remdésivir, puis le molnupiravir, les cliniciens de la table de l'Ontario considèrent que le choix entre le sotrovimab, le remdésivir ou l'association nirmatrelvir / ritonavir doit reposer sur le jugement du clinicien selon la disponibilité, les contre-indications et la facilité d'administration.

Le profil d'innocuité et d'interactions médicamenteuses du nirmatrelvir sont peu connus à ce jour, contrairement au ritonavir. Les seules 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. Selon le fabricant, l'usage de nirmatrelvir / ritonavir est contre-indiqué chez les patients

²² Calculé par l'INESSS.

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. Les résultats finaux des analyses de sous-groupes portant sur les participants vaccinés d'une autre étude de phase II/III du fabricant en cours, EPIC-SR, devraient mieux indiquer si des personnes vaccinées sont susceptibles ou non de bénéficier du traitement antiviral. 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 avec Omicron seront donc probablement 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 est actuellement adéquatement vaccinée.

L'impact réel de ce nouvel antiviral sur les hospitalisations et l'intensité des soins requis dans le contexte québécois actuel est donc incertain. Il est d'autant plus difficile à estimer que les admissions aux soins intensifs et la durée des hospitalisations au cours de l'essai clinique ne sont pas connues. Toutefois, 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 liés 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.

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 élaboré un [outil clinique](#). Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements prenant en charge des patients atteints la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer si le contexte le permet (notamment pour les populations et thérapies pour lesquelles des incertitudes demeurent), cet outil permet de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non 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 élaboré un [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 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 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, une grande proportion des données provient de continents et pays où les critères d'hospitalisation pourraient différer de ceux au Canada. Le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe.

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

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.
- Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2022;
- 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. *J Am Soc Nephrol* 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;
- 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. *J Am Soc Nephrol* 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. *Rev Neurol (Paris)* 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.

- 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, Giryès 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. *Ann Rheum Dis* 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. *Am J Kidney Dis* 2021;
- 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. *Ann Rheum Dis* 2021;
- 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.
- 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.
- 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. *J Am Soc Nephrol* 2021;
- 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. *Int J Antimicrob 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. *Ann Rheum Dis* 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. *Neurol Sci* 2021:1-4.
- 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.
- 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. *Ann Rheum Dis* 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^{MC} [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).
- Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, Ramsey KL, Armstrong C, Gean E, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2022;
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 17 février 2022).
- COVID-19 et personnes immunosupprimées [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Immunosuppression.pdf (consulté le 21 février 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).
- Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021a;70(10):355-61.
- Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis* 2021b;18:E66.
- 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.
- 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.
- 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.)

- 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. Clin Infect Dis 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.
- 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).
- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/> (consulté le 24 janvier 2022).
- Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/clinical-practice-guideline-summary-recommended-drugs-and-biologics-in-adult-patients-with-covid-19-version-10-0/> (consulté le 24 février 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.
- 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).
- 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.
- 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. Sci Immunol 2021;6(60)
- MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS - PAXLOVID^{MC} [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064314.PDF (consulté le 17 janvier 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. *Rheumatol Int* 2021:1-12.
- Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med* 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;
- 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 Res* 2022;198:105252.
- 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;
- 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 : 8 mars 2022 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 ibavir[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR 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 : 8 mars 2022****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 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 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 otilimab 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 tiltrakizumab 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 : 8 mars 2022 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR 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
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 : 8 mars 2022	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR anti-infecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namlumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab 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 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.

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 ²³ 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)
	Homme %	Nirmatrelvir / ritonavir 50,5 %

²³ 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		
		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, précédant 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 Ritonavir 100 mg BID PO pendant cinq jours	

NIRMATRELVIR / RITONAVIR	
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.

Tableau B-3 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, 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													
Hammo md et coll. 2022 (Internati onal)	ECRA multicent rique de phase II- III à double insu	16 juillet au 9 décembr e 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'enrôle ment	Nombre total de participan ts (N)	Population (adulte, enfant, condition particuliere, 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 ↑ ↓)	
							- 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;

Tableau B-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique**NIRMATRELVIR / RITONAVIR**

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							
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 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 :	Élevée	Non applicable Une seule étude	Modéré	Faible à modérée Absence de participants vaccinés et de participants infectés par le variant Omicron	Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité toute cause des sujets COVID-19 non hospitalisés							
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	Modéré e	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							
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 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	Modéré e	Non applicable Une seule étude	Aucun	Faible à modérée Absence de participants vaccinés et de participants infectés par le variant Omicron	Modéré

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

Juridiction	Recommandation
Australie – 2 février 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 have one or more risk factors for disease progression. In addition to at-risk unvaccinated patients, also consider using nirmatrelvir plus ritonavir in patients within 5 days of symptom onset who do not require oxygen and: - are immunosuppressed or not immunocompetent regardless of vaccination status; or - have received one or two doses of vaccine and who are at high risk of severe disease on the basis of age and multiple risk factors
Canada (Colombie-Britannique) – 15 février 2022 [BCCDC, 2021]	Patients non hospitalisés Nirmatrelvir / ritonavir 300/100mg PO BID x 5 days (or 150/100mg PO BID x 5 days for eGFR 30-60 ml/min) is recommended within 5 days* of symptom onset for patients without contraindications** deemed at high risk# for disease progression/hospitalization from COVID-19 and who are appreciably symptomatic. (Conditional recommendation pending peer-reviewed publication) *It is appropriate to allow the addition of adequate time for delivery of medication for those living in remote and rural communities. **Contraindications include eGFR <30 ml/min, end-stage liver disease (Child Pugh C or cirrhosis), hypersensitivity to protease inhibitors, or serious drug-drug interactions that cannot be managed (see Practice Tool #3: Drug-Drug Interactions and Contraindications for a complete list) #Patients at high-risk for disease progression and hospitalization from COVID-19 are those who are: - Immunocompromised individuals identified as Clinically Extremely Vulnerable^ (CEV) Group 1 and Group 2 (CEV 1 and CEV 2), regardless of vaccine status or previous infection - Unvaccinated or partially vaccinated individuals with high-risk conditions identified as CEV 3^ - Unvaccinated or partially vaccinated^^ individuals: - aged ≥70 years with one or more chronic condition/co-morbidity - aged ≥ 60 years with three or more chronic conditions/co-morbidities - aged ≥ 60 years who are Indigenous ^Unvaccinated or partially vaccinated refers to the receipt of 0, 1 or 2 vaccine doses. Options à privilégier Nirmatrelvir / ritonavir 300/100mg PO BID x 5 days is recommended within 5 days of symptom onset (CONDITIONAL RECOMMENDATION pending peer-reviewed publication)

Jurisdiction	Recommendation
	Nirmatrelvir / ritonavir roll-out is gradual. Check with leadership if it can be used in your treatment setting (e.g., in-hospital, LTC) OR, if drug-drug interactions or contraindications prohibit administration (See Practice Tool 3 – Drug Interactions and Contraindications) Sotrovimab 500mg IV x 1 dose is recommended within 7 days of symptom onset as an alternative to nirmatrelvir, in cases where IV administration is feasible OR, in mildly-moderately ill hospitalized patients admitted for reasons other than severe COVID-19 Remdesivir 200mg IV on day 1, followed by 100mg IV on days 2 and 3 can be considered within 7 days of symptom onset as an alternative to nirmatrelvir/r or sotrovimab THERE IS NO INDICATION TO COMBINE THESE THERAPIES: Due to drug scarcity and limited additional benefit, patients should receive ONE COVID-19-specific therapy. Molnupiravir 800mg PO BID x 5 days is not routinely recommended (if/once available in Canada); if used on a case-by-case basis in patients who are unable to receive nirmatrelvir / ritonavir, sotrovimab or remdesivir, the uncertainty of benefit and the absolute risk of hospitalization, including factors such as age, number and type of co-morbidities and severity of symptoms need to be considered.
Canada (Ontario) – 23 février 2022 [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2022]	Patients non hospitalisés <u>Mildly Ill Patients with high risk of severe disease</u> It is recommended that higher risk patients receive one of nirmatrelvir / ritonavir (Paxlovid™), sotrovimab, or remdesivir. The choice of drug depends on availability, contraindications, and ease of administration. These individuals should have a reasonable expectation for 1-year survival prior to SARS-CoV-2 infection. Nirmatrelvir / ritonavir (Paxlovid™) at a dose of 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet), with all three tablets taken together orally twice daily for 5 days, is recommended for these patients if they present within 5 days of symptom onset. • In patients with moderate renal impairment (eGFR ≥30 to <60 mL/min), the dose should be reduced to 150 mg nirmatrelvir (one 150 mg tablet) and 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) taken together twice daily for 5 days. Paxlovid™ is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min). • Specialized pharmacist consultation is important to mitigate any significant drug-drug interactions with other drugs. • Paxlovid should be preferentially deployed in regions and to populations where administration is a barrier to intravenous medication. Sotrovimab 500 mg IV x 1 dose is recommended for these patients if they present within 7 days of symptom onset. • Previous SARS-CoV-2 infection and vaccination status do not need to be considered. Serologic testing is not recommended. Remdesivir 200 mg IV on day 1, then 100 mg IV daily for 2 days is recommended for these patients if they present within 7 days of symptom onset.
États-Unis (NIH) – 1^{er} février 2022 [NIH, 2022]	Patients non hospitalisés For nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression,⁷ the Panel recommends using 1 of the following therapeutics (listed in order of preference): • Nirmatrelvir 300 mg with ritonavir 100 mg (Paxlovid) orally twice daily for 5 days, initiated as soon as possible and within 5 days of symptom onset in those aged ≥12 years and weighing ≥40 kg (Alla).

Jurisdiction	Recommendation
	○ Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) has significant and complex drug-drug interactions, primarily due to the ritonavir component of the combination. ○ Before prescribing ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid), clinicians should carefully review the patient's concomitant medications, including over-the-counter medications and herbal supplements, to evaluate potential drug-drug interactions. See the Panel's statement on the drug-drug interactions for ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) for details. • Sotrovimab 500 mg as a single IV infusion, administered as soon as possible and within 10 days of symptom onset in those aged ≥ 12 years and weighing ≥ 40 kg who live in areas with a high prevalence of the Omicron VOC (AIIa). ○ If the Delta VOC still represents a significant proportion of infections in the region and other options are not available or are contraindicated, patients can be offered bamlanivimab plus etesevimab or casirivimab plus imdevimab, with the understanding that this treatment would be ineffective if they are infected with the Omicron VOC. ○ Sotrovimab should be administered in a setting where severe hypersensitivity reactions, such as anaphylaxis, can be managed. Patients should be monitored during the infusion and observed for at least 1 hour after infusion. • Remdesivir 200 mg IV on Day 1, followed by remdesivir 100 mg IV daily on Days 2 and 3, initiated as soon as possible and within 7 days of symptom onset in those aged ≥ 12 years and weighing ≥ 40 kg (BIIa). ○ Because remdesivir requires IV infusion for 3 consecutive days, there may be logistical constraints to administering remdesivir in many settings. ○ Remdesivir is currently approved by the FDA for use in hospitalized individuals, and outpatient treatment would be an off-label indication. ○ Remdesivir should be administered in a setting where severe hypersensitivity reactions, such as anaphylaxis, can be managed. Patients should be monitored during the infusion and observed for at least 1 hour after infusion. • Molnupiravir 800 mg orally twice daily for 5 days, initiated as soon as possible and within 5 days of symptom onset in those aged ≥ 18 years ONLY when none of the above options can be used (CIIa). ○ The FDA EUA states that molnupiravir is not recommended for use in pregnant patients due to concerns about the instances of fetal toxicity observed during animal studies. However, when other therapies are not available, pregnant people with COVID-19 who are at high risk of progressing to severe disease may reasonably choose molnupiravir therapy after being fully informed of the risks, particularly those who are beyond the time of embryogenesis (i.e., >10 weeks' gestation). The prescribing clinician should document that a discussion of the risks and benefits occurred and that the patient chose this therapy. ○ There are no data on the use of molnupiravir in patients who have received COVID-19 vaccines, and the risk-to-benefit ratio is likely to be less favorable because of the lower efficacy of this drug.

Jurisdiction	Recommendation
	PATIENT DISPOSITION Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider During an ED, In-Person, or Telehealth Visit Provide symptomatic management for patients who are not at high risk of disease progression. For patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19 (treatments are listed in order of preference, based on efficacy and convenience of use): • Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid); or • Sotrovimab; or • Remdesivir; or • Molnupiravir The Panel recommends against the use of dexamethasone or other systemic glucocorticoids in the absence of another indication (AIII).^a Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen The Panel recommends against continuing the use of remdesivir (AIIa), dexamethasone (AIIa), or baricitinib (AIIa) after hospital discharge. Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen <i>For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen^b</i> There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir, dexamethasone, and/or baricitinib. Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge. Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen <i>When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured^c</i> The Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for AEs (BIII). There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir. When considering the use of remdesivir, review the text below for more information. The Panel recommends against the use of baricitinib in this setting, except in a clinical trial (AIII).
États-Unis (IDSA) – 16 février 2022 [IDSA, 2022]	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 mg ritonavir every 12 hours for five days - 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.

Juridiction	Recommandation
France (HAS) – 21 janvier 2022 [HAS, 2022]	Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « PAXLOVID^{MC} 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.

ANNEXE D

Liste des cliniciens consultés

Tableau D-1 Cliniciens ayant collaboré avec l'INESSS sur le NIRMATRELVIR / RITONAVIR pour cette réponse rapide

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Dre Andrée-Anne Boisvert, MD, pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHUL), 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, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-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
Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Dr Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
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
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologiste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-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

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-LeMoyne, 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
Mme Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
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
Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
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 actuelle. D'autres étaient toutefois d'avis que l'absence de publication dans les circonstances

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les cliniciens
		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 priorisées, 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 demeurerait 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.

*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

