

Le nirmatrelvir-ritonavir dans le traitement de la COVID-19

Autrices

Nkiruka Eze, Benedicta Asante, Carolyn Spry, Fiona Clement

Messages clés

Les résultats de cet examen laissent entendre que le nirmatrelvir-ritonavir réduirait le risque de progression de la maladie, d'hospitalisation ou de décès comparativement à un placebo ou aux soins usuels chez les personnes ayant une infection légère ou modérée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) qui sont considérées comme à risque élevé, mais ne sont pas hospitalisées. Deux essais cliniques randomisés présentant un risque de biais faible à modéré font état de cette réduction du risque; cependant, l'essai clinique randomisé de plus grande envergure ne porte que sur des personnes non vaccinées.

Il semblerait que le nirmatrelvir-ritonavir réduise le risque de visite aux urgences, d'hospitalisation ou de décès comparativement à l'absence de traitement ou aux soins usuels. Cette réduction est observée dans quatorze études d'observation présentant un risque de biais modéré à élevé.

Les résultats indiquent que le nirmatrelvir-ritonavir serait comparable au molnupiravir ou au remdésivir en ce qui concerne la réduction du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19, d'hospitalisation toutes causes confondues et de décès. Cette comparabilité est constatée dans 19 études d'observation présentant un risque de biais modéré à élevé.

L'incidence des événements indésirables légers ou modérés comme la dysgueusie (altération de la fonction sensorielle du goût) ou la diarrhée pourrait être plus grande chez les personnes ayant reçu le nirmatrelvir-ritonavir que chez celles ayant reçu le molnupiravir ou le remdésivir.

Les études n'adoptent pas une optique de diversité, ce qui pourrait limiter leur généralisabilité à la population canadienne. Plus précisément, le sexe et le genre ne sont pas pris en compte, ni les personnes racisées, les personnes autochtones ou les personnes issues d'autres groupes en quête d'équité.

Le regroupement en fonction du statut vaccinal n'est pas déclaré dans beaucoup de ces études. Cependant, lorsque cette variable est précisée, le nirmatrelvir-ritonavir semble plus efficace chez les personnes partiellement vaccinées ou non vaccinées.

Citer comme suit :

Eze N, Asante B, Spry C, et al.
Le nirmatrelvir-ritonavir dans le traitement de la COVID-19. ACMTS; 2023.

Parties prenantes

Deux cliniciens experts en la matière ont commenté ce rapport.

Table des matières

Messages clés	02
Sigles et acronymes	05
Présentation et contexte	06
Objectif	06
Questions stratégiques	07
Question de recherche	07
Méthodologie	07
Méthodologie de la recherche documentaire	07
Critères d’admissibilité	08
Population et sous-groupes	10
Intervention et comparateurs	11
Définition des critères d’évaluation	12
Types d’étude	13
Processus de sélection des études	14
Extraction des données et évaluation du risque de biais	15
Analyses et synthèse des données	16
Résultats de l’évaluation clinique	16
Sélection des études primaires	16
Caractéristiques des études et des patients	18
Essais cliniques randomisés	22
Études d’observation	29
Études évaluant des populations particulières parmi la documentation relevée	67
Mise en évidence des études menées au Canada	76
Le sexe et le genre dans cette documentation	79
Statut vaccinal et efficacité du NMV-r	79
Limites de la documentation	82
Essais cliniques toujours en cours	83
Répercussions de cette documentation	85

Conclusions	86
Références.....	88
Autrices	91
Examen clinique	91
Recherche en sciences de l’information	91
Collaborateurs	92
Examinatrices	92
Experts en la matière	92
Remerciements	92
Conflits d’intérêts	93
Appendix 1: Literature Search Strategy	95
Overview	95
Multi-Database Strategy.....	97
Clinical Trials Registries	101
Appendix 2: List of Included Studies	102

Sigles et acronymes

ACEI	abandon pour cause d'évènements indésirables
ARN	acide ribonucléique
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
DMS	différence moyenne standardisée
DSE	dossier de santé électronique
ECR	essai clinique randomisé
EI	évènement indésirable
EIG	évènement indésirable grave
HM	hémopathie maligne
IC	intervalle de confiance
IMC	indice de masse corporelle
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MRAS	maladie rhumatismale auto-immune systémique
NMV-r	nirmatrelvir-ritonavir
PCR	réaction de polymérisation en chaîne
PICOS	population(s), intervention(s), comparateur(s), méthodologie des études
RC	rapport de cotes
RCa	rapport de cotes ajusté
RR	risque relatif
RRa	risque relatif ajusté
RRIa	rapport de risques instantanés ajusté
SRAS-CoV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
USI	unité des soins intensifs

Introduction et contexte

Au Canada, plusieurs traitements pharmacologiques sont autorisés dans la prise en charge de la COVID-19 causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Le gouvernement fédéral, en particulier l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), supervise l'achat et l'attribution de ces médicaments afin de garantir leur disponibilité au sein des systèmes de soins de santé fédéraux, provinciaux et territoriaux. Les médicaments suivants, qui sont en forte demande, sont actuellement financés par l'ASPC : l'association nirmatrelvir-ritonavir (NMV-r) (Paxlovid), le remdésivir (Veklury) et le tocilizumab (Actemra).

Ces médicaments ont reçu une autorisation d'utilisation au Canada et sont considérés comme des outils essentiels dans la prise en charge de la COVID-19. Afin de fournir des lignes directrices fiables et fondées sur des données probantes, l'ACMTS a effectué des examens exhaustifs des données probantes sur le NMV-r, le remdésivir (chez les patients hospitalisés) et le tocilizumab¹. L'objectif principal de ces examens est d'évaluer les données probantes sur l'innocuité, l'efficacité et les bienfaits globaux de ces médicaments dans le contexte du traitement de la COVID-19.

En plus des examens des données probantes, l'ACMTS a émis des recommandations de mise en œuvre pour appuyer les professionnels des soins de santé dans l'utilisation optimale du NMV-r et du remdésivir¹. Ces recommandations visaient plus précisément à orienter la prise de décision concernant l'utilisation optimale du NMV-r dans le traitement de la COVID-19 légère ou modérée chez les patients adultes ayant un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2 et présentant un risque élevé de progression de la maladie, notamment d'hospitalisation ou de décès, lorsque l'approvisionnement en traitements antiviraux était limité.

Objectif

L'objectif de cette revue systématique est de résumer les données probantes actuelles sur le NMV-r. En effet, comme l'examen

Pourquoi

L'ASPC assure l'approvisionnement en médicaments contre la COVID-19 pour les systèmes de santé. Recueillir des données postcommercialisation sur l'innocuité et l'efficacité de ces produits aide à définir un accès équitable.

précédent a été effectué lorsque le NMV-r venait tout juste d'arriver sur le marché canadien, les données étaient limitées et les recommandations de mise en œuvre tenaient compte d'une pénurie de stocks de NMV-r.

Questions stratégiques

1. Depuis la publication du rapport de l'ACMTS, quelles sont les nouvelles données probantes sur l'efficacité théorique et clinique, et sur l'innocuité du NMV-r?
2. Quels sont les patients les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?

Question de recherche

Chez les adultes infectés par le SRAS-CoV-2 considérés comme à risque élevé, mais n'étant pas hospitalisés, quelles sont l'efficacité clinique et l'innocuité du NMV-r par rapport au placebo, à l'absence de traitement, aux soins usuels, au molnupiravir et au remdésivir dans la réduction du risque de visites aux urgences, d'hospitalisation et de décès?

Méthodologie

Un protocole a été établi au préalable et enregistré (PROSPERO CRD42023425341), et a été suivi tout au long du processus de la revue systématique. Il n'y a pas eu d'écarts par rapport au protocole. Le protocole et la revue systématique suivent les méthodes du [Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions](#) et de la liste de vérification du PRISMA pour les revues systématiques².

Méthodologie de la recherche documentaire

Une spécialiste de l'information a conçu et effectué une recherche de la documentation ciblant les études cliniques au moyen d'une stratégie de recherche évaluée par les pairs conformément à la

Méthodologie

Nous avons effectué une revue systématique afin de repérer des essais cliniques et des études d'observation publiés de novembre 2021 à ce jour. Le choix des études a été fait selon les critères du cadre PICOS.

[Liste de contrôle fondée sur des données probantes pour l'examen par les pairs de stratégies de recherche électronique](#)³. La stratégie de recherche complète est présentée à l'[annexe 1](#). Pour trouver la documentation publiée, des recherches ont été faites dans les bases de données bibliographiques suivantes : MEDLINE par l'entremise d'Ovid et Embase par l'entremise d'Ovid. Les recherches dans Ovid ont été effectuées en simultanée comme recherche multifichiers, et les doublons ont été supprimés à l'aide de l'outil d'élimination des doublons d'Ovid pour les recherches multifichiers, puis d'une élimination manuelle dans EndNote. La stratégie de recherche comprend à la fois le vocabulaire contrôlé, comme les termes MeSH (vedettes-matières médicales) de la National Library of Medicine, et des mots-clés. Les concepts recherchés sont déterminés d'après les éléments de la population, de l'intervention, du comparateur et des types d'études du cadre PICOS et les questions de recherche. Les principaux concepts recherchés sont le nirmatrelvir, le ritonavir et Paxlovid. Une recherche a également été effectuée dans le registre d'essais cliniques clinicaltrials.gov des National Institutes of Health des États-Unis.

[Des filtres de recherche conçus par l'ACMTS](#) ont été appliqués pour limiter l'extraction à tous les essais cliniques et études d'observation. Le filtre relatif aux études d'observation a été modifié pour retirer les termes visant les études transversales, les études sur la prévalence, les études de cas et les rapports de cas. L'extraction n'était pas limitée par date de publication, mais était limitée aux documents rédigés en anglais ou en français. Les résumés de conférences ont été exclus. La recherche initiale a été effectuée le 4 mai 2023. Grâce à des alertes régulières, les recherches dans les bases de données ont été mises à jour jusqu'au 19 juin 2023.

Critères d'admissibilité

Pour être incluses dans cette analyse, les études devaient respecter les critères PICOS. Le processus de sélection n'a pas tenu compte des résultats rapportés. Les critères d'inclusion sont présentés au [tableau 1](#). Les études devaient avoir été publiées au plus tôt en novembre 2021. Seules les études publiées en anglais ou en français ont été incluses.

Critères de sélection

Population : Adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19.

Intervention : Nirmatrelvir-ritonavir.

Comparateur : Absence de traitement, placebo, soins usuels, remdésivir ou molnupiravir.

Tableau 1

Critères d'inclusion

Critère	Description
Populations	Adultes atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 considérés comme à risque élevé, mais non hospitalisés. Le qualificatif « risque élevé » peut inclure les sous-groupes suivants : âge (> 65 ans), sexe et genre, immunodépression, nombre d'affections comorbides, personnes autochtones.
Intervention	Nirmatrelvir-ritonavir
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir • Glucocorticoïdes par inhalation et/ou budésonide • Molnupiravir • Soins usuels • Absence de traitement • Placébo
Critères d'évaluation	<p>Efficacité clinique (p. ex. visites aux urgences, hospitalisations, admissions à l'USI, COVID-19 de longue durée, rebond de la COVID-19, observance thérapeutique, délai avant la disparition des symptômes)</p> <p>Innocuité (p. ex. hypersensibilité, décès, EIG [EI de grade 3 ou 4], ACEI)</p>
Types d'études	<p>ECR de phase II/III ou plus avancée terminés</p> <p>Les essais cliniques non randomisés et les études de cohorte ont été inclus s'ils se déroulaient dans un endroit ayant un système de santé semblable au système canadien, soit en Australie, en Grèce, en Italie, au Danemark, en Norvège, en Finlande, en Islande, en Suède, au Japon, aux Pays-Bas, en Nouvelle-Zélande, au Portugal, en Espagne, au Royaume-Uni ou aux États-Unis^a.</p> <p>Critères d'exclusion : Les études non randomisées menées dans un environnement différent de celui du Canada, les essais sans comparateur, les protocoles d'études en cours ou sans résultats, les études interrompues, les études enregistrées en cours, les éditoriaux, les lettres, les commentaires, les résumés de congrès, les présentations, les thèses, les prépublications et les études dupliquées.</p>

ACEI = abandon pour cause d'évènement indésirable; ECR = essai clinique randomisé; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; USI = unité des soins intensifs

^a L'Agence de la santé publique du Canada a indiqué avoir une préférence pour les résultats provenant de pays ayant un système de soins de santé et un contexte semblables afin de permettre les comparaisons, en particulier les pays ayant un système de soins de santé non marchand. Les autres pays inclus sont des pays à revenu élevé faisant partie de l'Organisation de coopération et de développement économiques, comme les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie.

Population et sous-groupes

La population d'intérêt de cette revue systématique est composée d'adultes atteints de la COVID-19 n'étant pas hospitalisés, notamment les personnes ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de la COVID-19, mais n'ayant pas besoin d'être hospitalisées. Dans la revue systématique, divers aspects de cette population sont étudiés afin d'obtenir des renseignements sur l'état de santé de ces patients et les traitements ou les interventions reçus.

En plus de la population globale, plusieurs sous-groupes d'intérêt ont été déterminés, dont ceux que voici :

- **Âge (> 65 ans) :** Ce sous-groupe est composé de personnes âgées de 65 ans ou plus. L'âge est un facteur déterminant important de la gravité de la COVID-19 et de son issue, puisque les personnes âgées présentent généralement un risque de complications accru.
- **Sexe et/ou genre :** Ce sous-groupe explore les différences potentielles dans l'issue de la COVID-19 entre les hommes et les femmes. Il vise à comprendre s'il existe des disparités à l'égard du sexe par rapport aux répercussions de la maladie ou à la réponse aux traitements.
- **Statut vaccinal :** Ce sous-groupe examine les effets de la COVID-19 chez les personnes vaccinées et non vaccinées. Il vise à déterminer si le statut vaccinal influe sur la gravité de la maladie, les taux d'hospitalisation ou d'autres résultats pertinents.
- **Immunodépression :** Ce sous-groupe comprend des personnes ayant un système immunitaire affaibli, par exemple les personnes ayant reçu une greffe d'organe, recevant une chimiothérapie ou ayant un trouble de santé particulier. Il étudie les défis et les risques particuliers auxquels font face les personnes immunodéprimées atteintes de la COVID-19.
- **Affections comorbides :** Ce sous-groupe vise les personnes présentant plusieurs problèmes de santé sous-jacents. Il vise à comprendre de quelle façon la présence de plusieurs affections comorbides influe sur l'évolution de la COVID-19 et son issue.

- Personnes autochtones : Ce sous-groupe comprend des personnes issues de communautés autochtones. Il reconnaît les possibles variations dans l'issue de la COVID-19 et dans les besoins en matière de soins de santé au sein des populations autochtones.
- Populations plus susceptibles de présenter une issue défavorable : Ce résultat peut être associé à des facteurs socioéconomiques ou à des disparités dans l'accès aux soins de santé. Ce sous-groupe comprend les personnes sans logement, les personnes ayant un statut socioéconomique faible, les populations des régions rurales et éloignées, les groupes racisés et les personnes ayant un statut de réfugié ou les nouveaux immigrants.

Intervention et comparateurs

L'intervention étudiée dans le cadre de ce projet est le NMV-r, une association thérapeutique utilisée dans le traitement de la COVID-19. Cette association est formée du nirmatrelvir et du ritonavir.

Les comparateurs utilisés dans cette étude sont les suivants :

- Molnupiravir : Il s'agit d'un médicament antiviral utilisé dans le traitement de la COVID-19 légère ou modérée chez les patients non hospitalisés considérés comme à risque élevé.
- Remdésivir : Il s'agit d'un autre médicament antiviral ayant été utilisé dans le traitement de la COVID-19. On le compare au NMV-r pour évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives des deux traitements.
- Absence de traitement : On désigne ici l'absence de tout traitement contre la COVID-19. Ce comparateur sert de point de départ ou de groupe témoin pour comparer les résultats des patients recevant le NMV-r.
- Placébo : Le placebo est une substance inerte ou un traitement sans effet thérapeutique. Il est utilisé dans un groupe de comparaison pour évaluer l'effet spécifique du NMV-r par rapport à une intervention inactive.

- Soins usuels : Ce terme est utilisé pour décrire tout autre soin prodigué. Ces soins étaient différents selon la période de la pandémie, donc aucune description spécifique n'a été appliquée. Les études dans lesquelles le comparateur est représenté par les « soins usuels » ont été incluses.

Définition des critères d'évaluation

Le principal critère d'évaluation d'intérêt de cette revue systématique est l'efficacité des interventions étudiées. L'efficacité est utilisée de manière très vaste pour inclure de nombreux critères. Les critères d'intérêt de cette revue sont notamment les suivants :

- Mortalité : Le taux de mortalité est souvent déclaré 28 jours ou 30 jours après le traitement; cependant, aucune période de suivi précise n'a été utilisée.
- Visite aux urgences sans hospitalisation : Ce critère mesure la nécessité pour une personne de recevoir des soins médicaux d'urgence pour traiter des symptômes ou des complications liés à la COVID-19 sans devoir être hospitalisée.
- Hospitalisation : Ce critère évalue le taux d'admission à l'hôpital parmi les participants aux études.
- Admission à l'unité des soins intensifs (USI) : Ce critère porte sur la nécessité d'être admis à l'USI en raison d'une forme grave de COVID-19.
- Syndrome post-COVID-19 (COVID-19 de longue durée) : Ce critère évalue la présence ou l'apparition de symptômes ou de complications à long terme après la résolution de l'infection aiguë par le SRAS-CoV-2.
- Rebond de la COVID-19 (à 7 jours et à 30 jours) : Ce critère examine la survenue d'une nouvelle infection par le SRAS-CoV-2 ou la réapparition des symptômes à l'intérieur d'une période déterminée (7 jours et 30 jours) après le rétablissement initial.
- Observance thérapeutique : Ce critère évalue la mesure dans laquelle les patients respectent le schéma thérapeutique prescrit.
- Délai avant la disparition des symptômes : Ce critère évalue le temps nécessaire à la disparition complète des symptômes de la COVID-19.

En plus de l'efficacité, la revue évalue également des critères d'évaluation de l'innocuité, notamment les suivants :

- Décès : Ce critère évalue le taux de mortalité parmi les participants aux études.
- Abandon pour cause d'évènement indésirable (ACEI) : Ce critère évalue les cas où des participants ont dû abandonner l'étude en raison d'évènements indésirables (EI).
- L'abréviation EIG désigne les évènements indésirables graves. Ce critère porte sur les EIG de grade 3 ou 4.
- Hypersensibilité : Ce critère évalue les cas de réactions d'hypersensibilité aux interventions étudiées.

Types d'étude

Les différentes méthodologies d'étude incluses dans la revue systématique sont les suivantes :

- Essais cliniques randomisés (ECR) de phase II/III ou plus avancée terminés : Ce terme désigne les études pour lesquelles les essais cliniques randomisés sont terminés, y compris ceux de phase II ou III ou de phase plus avancée de recherche clinique.
- Essais cliniques non randomisés : Cette catégorie comprend les essais comparant des groupes d'intervention et des groupes témoins, mais sans répartition aléatoire des participants. Cependant, la répartition dans les groupes d'intervention et témoin est tout de même effectuée en vertu d'une méthodologie expérimentale (p. ex. la répartition respecte un protocole de recherche).
- Études d'observation : Cette catégorie comprend les études comparant des groupes d'intervention et des groupes témoins, mais sans répartition expérimentale des participants. Cela signifie que les participants ont été répartis dans les groupes d'intervention et témoin en fonction de facteurs comme le moment de la pandémie, la préférence du médecin et la préférence du patient, qui ne sont pas associés à un protocole de recherche. De plus, la revue comprend seulement les études d'observation menées dans les pays ayant un système de soins de santé semblable à celui du Canada, comme l'Australie, la Grèce, l'Italie,

le Danemark, la Norvège, la Finlande, l'Islande, la Suède, le Japon, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, le Portugal, l'Espagne, le Royaume-Uni et les États-Unis.

Les critères d'exclusion de la revue sont les suivants :

- Études non randomisées ou études d'observation effectuées dans un contexte de soins de santé différent de celui du Canada : Les études menées dans des pays autres que l'Australie, la Grèce, l'Italie, le Danemark, la Norvège, la Finlande, l'Islande, la Suède, le Japon, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, le Portugal, l'Espagne, le Royaume-Uni et les États-Unis sont exclues de la revue.
- Études non comparatives : Les études sans groupe de comparaison ou groupe témoin sont exclues.
- Protocoles d'études en cours ou sans résultats : Les protocoles d'études en cours ou d'études sans résultats déclarés sont exclus.
- Études interrompues : Les études interrompues prématurément sont exclues.
- Études enregistrées en cours : Les études en cours qui sont enregistrées, mais pour lesquelles il n'y a pas encore de résultats sont exclues.
- Éditoriaux, lettres, commentaires, résumés de conférence, présentations, thèses et prépublications : Ces types ou ces formats de publications sont exclus de la revue.

Processus de sélection des études

Deux examinateurs indépendants ont évalué un échantillon de 10 résumés tirés de la recherche de la documentation en fonction des critères d'inclusion présentés au [tableau 1](#). Des échantillons subséquents de 10 résumés ont été évalués jusqu'à l'obtention d'un accord de 90 % ou plus. Ensuite, chacun des résumés restants a été évalué par l'un des examinateurs. Les résumés sélectionnés par l'un ou l'autre des examinateurs ont ensuite été évalués dans leur intégralité.

Un exercice d'étalonnage semblable a été effectué pour l'examen des textes intégraux. Des échantillons aléatoires de cinq textes

complets ont été évalués par deux examinateurs indépendants jusqu'à l'obtention d'un accord de 90 % ou plus. Les textes intégraux restants ont été évalués par l'un des examinateurs. En cas de désaccord par rapport à l'inclusion d'une publication, la résolution se faisait au moyen d'un consensus et d'une discussion, et un troisième examinateur a été consulté au besoin.

Extraction des données et évaluation du risque de biais

Pour toutes les études incluses, les examinateurs ont extrait des données, soit l'année de publication, le pays, la méthodologie de l'étude, les caractéristiques des patients, le type de comparateur et les critères rapportés ([annexe 2](#)) au moyen d'un formulaire d'extraction de données standardisé.

La qualité des ECR a été évaluée au moyen de l'outil sur le risque de biais révisé de la Collaboration Cochrane (ROB v. 2.0)⁴. Dans cette méthode, chaque ECR est évalué au moyen de cinq critères couvrant de façon générale les domaines suivants : le processus de répartition aléatoire, les écarts par rapport aux interventions prévues, les données manquantes sur les critères d'évaluation, la mesure des critères d'évaluation et la sélection des critères rapportés. Chaque critère se voit attribuer une note de risque, soit « faible », « certaines réserves » ou « élevé »⁴.

Les études non randomisées ont été évaluées au moyen de l'outil sur le risque de biais dans les études non randomisées portant sur des interventions (ROBINS-I, de l'anglais *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions*)⁵. L'évaluation par cet outil est fondée sur les paramètres suivants : biais de confusion, biais de sélection, biais de classification, biais d'écarts par rapport aux interventions prévues, biais dû aux données manquantes, biais de mesure et biais de déclaration. Chaque critère se voit attribuer une note de risque « faible », « modéré », « élevé » ou « très élevé »⁵. Les examinateurs ont chacun effectué l'évaluation de la qualité, et les divergences ont été résolues par des discussions. Les études n'ont pas été exclues en fonction du résultat de l'évaluation de la qualité.

Dans le contexte de ces outils, les notes sont utilisées pour classer le risque de biais. Il convient de noter que l'attribution d'une note de « risque élevé » à un domaine particulier fait en sorte que la note globale sera de « risque élevé ».

Analyses et synthèse des données

En raison de l'hétérogénéité importante des comparateurs utilisés dans les études, des populations et des critères d'évaluation, aucune métaanalyse n'a été effectuée. L'approche utilisée pour l'analyse des données est de nature narrative.

Dans les tableaux présentant un résumé des résultats, lorsque les rapports des études ne fournissaient pas d'estimations de l'effet propres aux critères d'évaluation et aux comparaisons de traitements d'intérêt, mais qu'ils fournissaient les données nécessaires sur la fréquence ou le taux, alors les proportions relatives, les risques relatifs (RR) et les rapports de cotes (RC) ont été calculés par l'équipe de recherche et les intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants ont été estimés à partir d'erreurs types évaluées d'après ces données.

Résultats de l'évaluation clinique

Sélection des études primaires

La stratégie de recherche a permis d'obtenir 366 citations uniques, dont 299 ont été exclues après la révision des résumés. Soixante-sept études sont passées à l'étape de révision du texte intégral. Au total, 37 études ont été exclues pour les raisons suivantes : pas un pays d'intérêt (n = 10); doublon (n = 8); étude non comparative (n = 5); prépublication (n = 4); patients hospitalisés (n = 3); résultats groupés (n = 3); intervention non pertinente (n = 3); et texte intégral non disponible (n = 1).

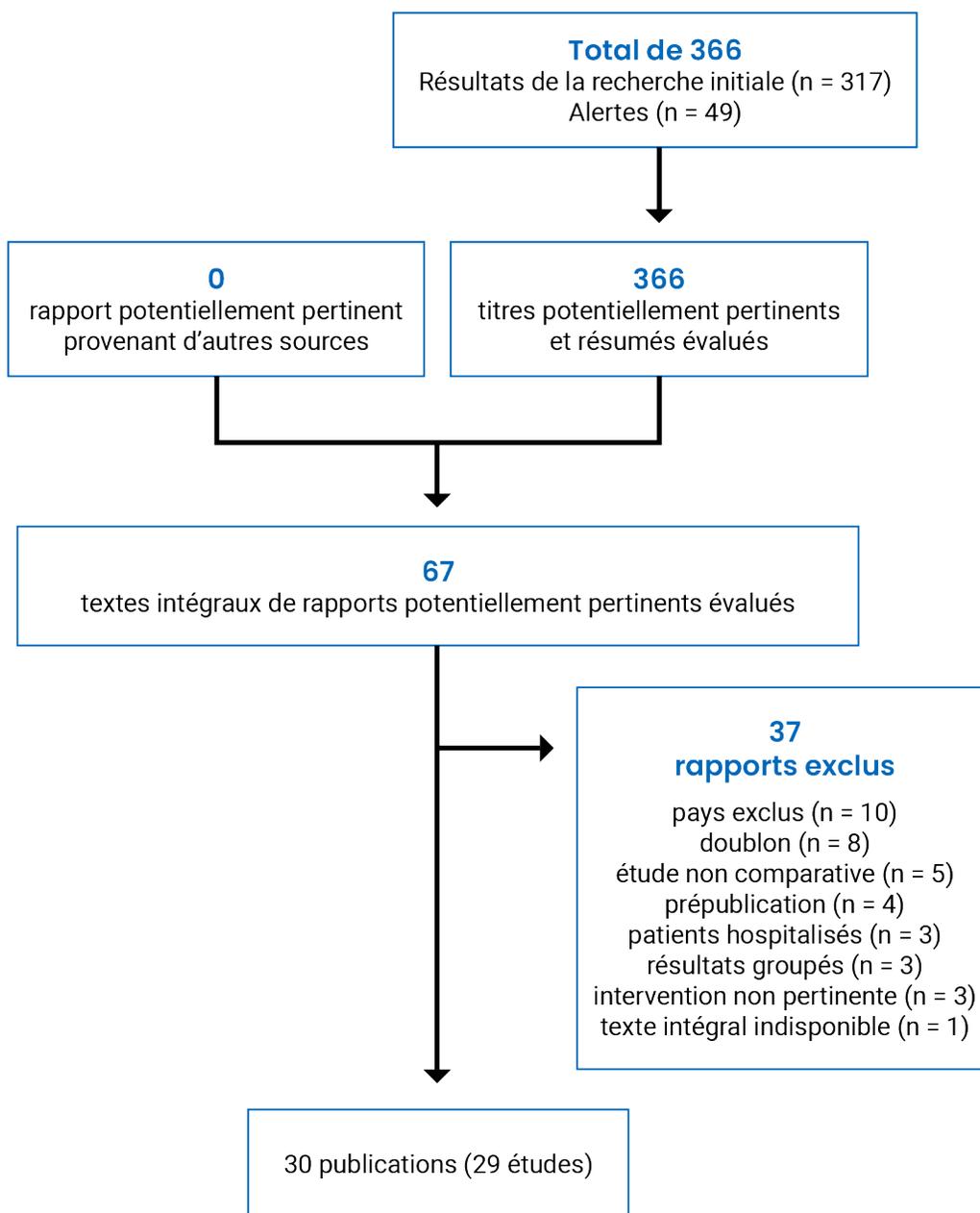
Vingt-neuf études uniques provenant de 30 publications ont été incluses dans l'analyse finale ([figure 1](#)).

Études retenues

Dans l'analyse définitive : 30 publications représentant 29 études uniques, soit 2 ECR dans 3 publications, et 27 études d'observation.

Figure 1

Organigramme PRISMA des rapports sélectionnés



Caractéristiques des études et des patients

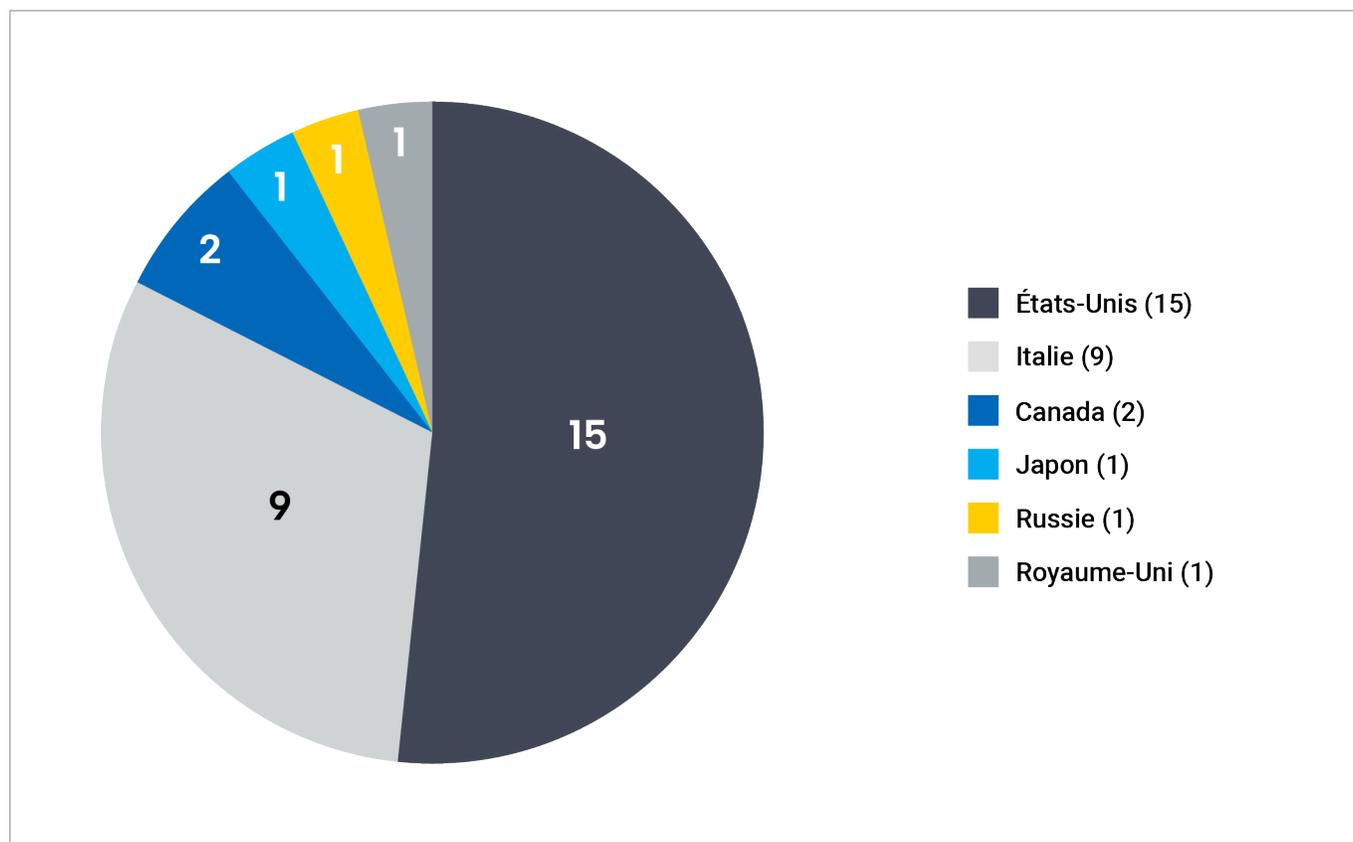
Vingt-neuf études dans 30 publications ont été incluses dans l'ensemble de données final : 2 ECR dans 3 publications, et 27 études d'observation ([figure 1](#)). L'un des ECR était une étude mondiale dirigée par le Royaume-Uni⁶ menée auprès de patients de 21 pays, et l'autre est menée en Russie⁷. L'ECR dirigé par le Royaume-Uni a été mené durant la vague du variant Delta, et l'ECR russe ne précise pas le variant prédominant au moment de l'étude. Les auteurs de 56 % des études d'observation ont précisé que leur étude avait été menée alors que le variant Omicron et ses sous-variants étaient prédominants.

Dans l'ensemble, plus de la moitié des études incluses ont été menées aux États-Unis (n = 15), alors que 9 études ont été menées en Italie et 2, au Canada ([figure 2](#)). Le Japon et la Russie comptent chacun une étude. Un ECR dirigé par le Royaume-Uni a admis des participants de 21 pays ([figure 2](#)).

À noter

Pour 56 % des études d'observation retenues, la collecte de données a eu lieu pendant la vague Omicron.

Figure 2

Nombre d'études incluses par pays

Remarque : L'essai clinique randomisé Hammond est dirigé par des chercheurs du Royaume-Uni. Cet essai clinique randomisé est une étude mondiale menée auprès de patients de 21 pays : États-Unis (105 centres), Bulgarie (30 centres), Afrique du Sud (28 centres), Brésil (26 centres), Inde (19 centres), Mexique (18 centres), Ukraine (17 centres), Turquie (16 centres), Japon et Espagne (10 centres chacun), Russie (9 centres), Argentine et Colombie (8 centres chacun), Pologne et Corée du Sud (7 centres chacun), Hongrie (6 centres), Taïwan (5 centres), Malaisie et République tchèque (4 centres chacun), et Thaïlande et Porto Rico (3 centres chacun).

Les deux ECR inclus comparent le NMV-r au placebo^{6,8} et aux soins usuels⁷, respectivement. Dix-neuf des études d'observation n'ont qu'un seul groupe de comparaison, alors que les 8 autres en ont au moins 2. Vingt-deux études d'observation n'ont pas de sous-groupes particuliers; ces études comparent le NMV-r à l'absence de traitement (n = 7)⁹⁻¹⁵; à l'absence de traitement par le NMV-r (n = 4)¹⁶⁻¹⁹, au molnupiravir (n = 10)^{15,20-28}, ou au remdésivir (n = 4)^{20,22,23,25}, et une étude compare le NMV-r aux soins usuels²⁸.

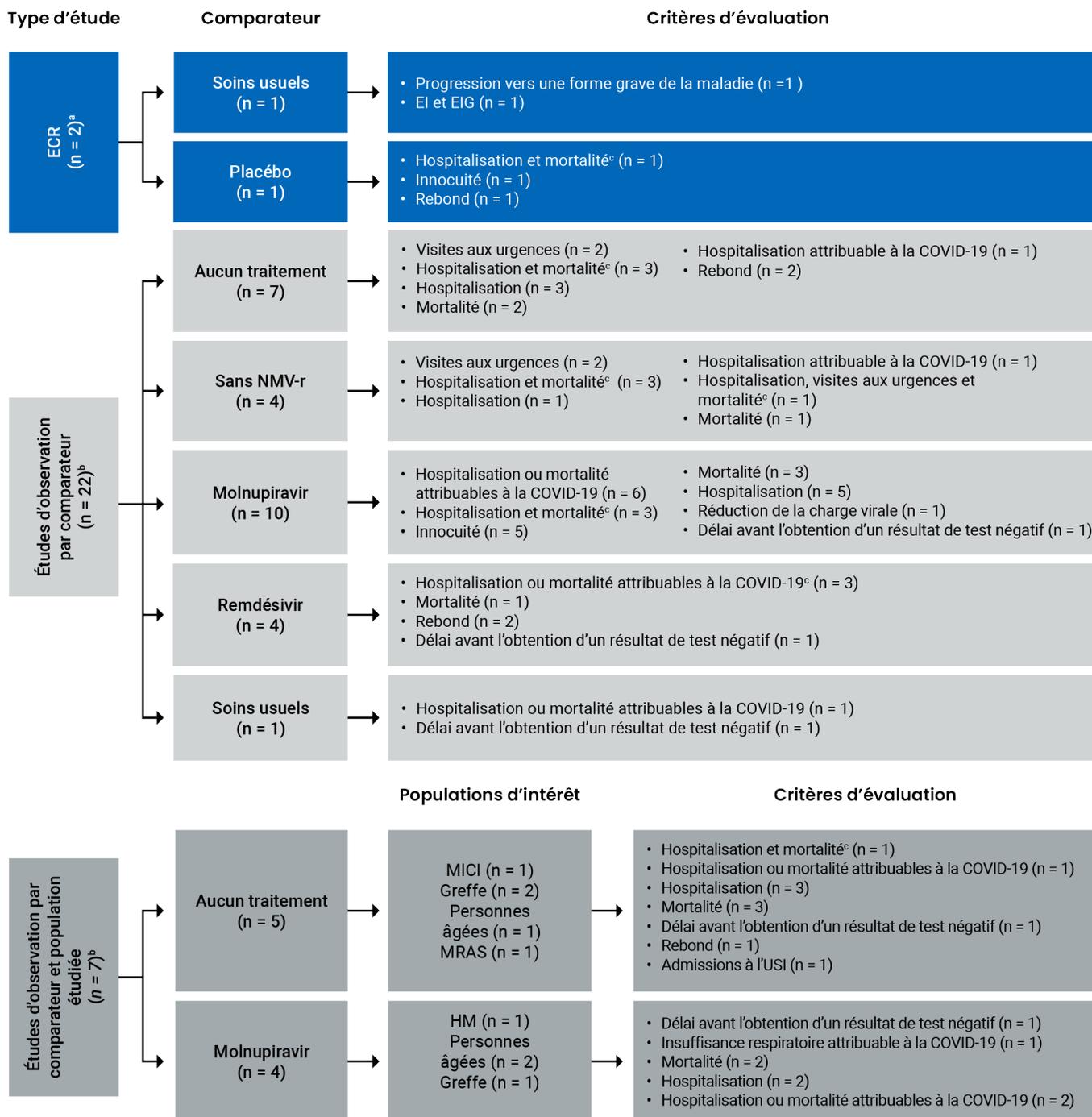
Les sept études restantes s'intéressent à des populations particulières présentant un risque élevé de progression vers une forme grave de COVID-19. Deux études se concentrent sur les personnes âgées^{29,30} et les personnes ayant reçu une greffe d'organe plein^{31,32}. Une étude se concentre sur les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)³³, une autre sur les personnes présentant une hémopathie maligne (HM)³⁴, et une dernière sur les personnes atteintes d'une maladie rhumatismale auto-immune systémique (MRAS)³⁵. Dans les études, le NMV-r est comparé à l'absence de traitement (n = 55)³⁰⁻³³ et au molnupiravir (n = 4)^{29,30,32,34} ([figure 3](#)).

Les résultats rapportés dans les études sont notamment les visites aux urgences, les hospitalisations attribuables à la COVID-19, les hospitalisations toutes causes confondues, la mortalité, l'innocuité, le rebond, la diminution de la charge virale, l'admission à l'USI, la progression de la maladie et le délai avant l'obtention d'un résultat de test négatif ([figure 3](#)).

Les personnes recevant le NMV-r présentent au moins un facteur de risque de progression vers une forme grave de COVID-19. Les facteurs de risque observés dans les études sont l'âge, l'immunodépression, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25, la présence d'au moins une affection comorbide (p. ex. diabète, maladie cardiaque chronique), le tabagisme, la race et l'ethnie. Dans certaines études d'observation, le diagnostic de COVID-19 confirmé en laboratoire (c.-à-d. par un test de réaction de polymérisation en chaîne [PCR]) est un critère d'inclusion. Cependant, dans d'autres études effectuant une analyse rétrospective de dossiers de santé électroniques (DSE), il est noté que de nombreux participants auxquels on a prescrit le NMV-r ou des antiviraux n'ont pas de diagnostic de COVID-19 confirmé par un test de laboratoire (soit un test de PCR positif) dans leur DSE.

Figure 3

Nombre d'études incluses selon le comparateur, la population d'intérêt et les critères d'évaluation



ECR = essai clinique randomisé; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; HM = hémopathie maligne; MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin; MRAS = maladies rhumatismales auto-immunes systémiques; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir; USI = unité des soins intensifs

^a Deux ECR dans trois publications.

^b Études uniques. Huit études évaluent plus d'un comparateur.

^c Critères d'évaluation composés.

Essais cliniques randomisés

Le premier ECR⁷ (Balykova et ses collègues, 2022) est une étude multicentrique menée en Russie. Le risque de biais provenant du processus de répartition aléatoire et en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues soulève certaines réserves. Cependant, dans tous les autres domaines, le risque de biais est faible. Par conséquent, selon l'évaluation globale, le risque de biais de l'étude fait l'objet de certaines réserves (tableau 2). Cette étude est notamment limitée par le fait qu'en plus du NMV-r, le groupe d'intervention a aussi reçu des traitements pathogéniques et symptomatiques non précisés. L'absence d'information détaillée au sujet de ces traitements soulève des questions quant à leurs répercussions potentielles sur les critères d'évaluation d'intérêt. Sans compréhension claire de ces traitements supplémentaires, il devient difficile de distinguer les effets du NMV-r de ceux des autres traitements administrés. Il est donc difficile de déterminer l'efficacité réelle et d'isoler la contribution du NMV-r dans l'étude (tableau 2).

Résumé

Les 2 ECR étudient des critères d'évaluation différents : 1 les hospitalisations et les décès, 1 la progression de la maladie. De plus, 1 ne comprend que des personnes non vaccinées. Les comparaisons sont donc difficiles.

Résultats

Par rapport aux soins usuels, le nirmatrelvir-ritonavir réduirait la progression vers une forme grave. Au départ, 68 % des participants ont des affections comorbides et 75 %, des facteurs de risque de progression.

Table 2

Évaluation du risque de biais – Forces et limites de l'étude de Balykova et ses collègues, 2022

Auteur	Risque de biais						Forces	Limites
Année	D1	D2	D3	D4	D5	Global		
Balykova 2022 ⁷							Méthode de répartition aléatoire adéquate, critères d'évaluation non subjectifs comprenant le résultat aux tests de détection du SRAS-CoV-2 et la mortalité	Description insuffisante des traitements reçus par le groupe témoin et le groupe d'intervention

Domaines

D1 : Biais provenant du processus de répartition aléatoire; D2 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D3 : Biais dû aux données manquantes sur les critères d'évaluation; D4 : Biais dans la mesure des critères; D5 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Cet ECR évalue l'innocuité (fréquence des EI et des EIG) et l'efficacité (progression vers une maladie grave) du NMV-r chez les personnes atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2 comparativement aux soins usuels⁷. L'étude est menée auprès de 264 adultes non hospitalisés (132 dans le groupe d'intervention, 132 dans le groupe témoin) âgés de 18 à 80 ans présentant une COVID-19 légèrement ou modérément symptomatique dont l'apparition des symptômes est survenue moins de cinq jours avant la répartition aléatoire. Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, les patients ayant reçu un vaccin moins de 4 semaines avant le début de l'étude et les patients ayant reçu des antiviraux à action directe dans les 10 jours précédant la répartition aléatoire sont exclus. Dans le groupe d'intervention, les patients reçoivent le NMV-r deux fois par jour pendant cinq jours en plus d'un traitement pathogénique et symptomatique, alors que le groupe témoin reçoit les soins usuels conformément aux lignes directrices provisoires en vigueur au moment de l'étude. Les visites de suivi ont lieu en personne ou au téléphone pour effectuer les examens, mesurer les signes vitaux et déterminer les scores des symptômes jusqu'à 29 jours après la répartition aléatoire. L'état clinique, comprenant l'aggravation ou l'amélioration évaluée sur une échelle ordinaire catégorique, et la proportion de patients ayant obtenu un résultat négatif au test d'acide ribonucléique (ARN) pour le SRAS-CoV-2, sont consignés aux visites 2, 3 et 4. Les scores des symptômes aux visites 2 à 6 sont aussi consignés selon l'échelle d'évaluation des principaux symptômes de la COVID-19⁷.

Au début de l'étude, 68 % des patients présentent des affections comorbides, notamment l'hypertension et des maladies rénales et respiratoires, alors que 75 % présentent des facteurs de risque de progression vers une forme grave de COVID-19⁷. Les facteurs de risque de progression vers une maladie grave comme l'âge, l'obésité et les affections comorbides sont semblables dans les deux groupes. Au jour 16, aucun patient du groupe d'intervention n'avait progressé vers une forme grave de COVID-19, alors que c'était le cas de 8 patients du groupe témoin ($P < 0,0275$). Au jour 6, 35,6 % des patients du groupe d'intervention étaient complètement rétablis, alors

que ce n'était le cas que de 14,4 % des patients du groupe témoin ($P = 0,0001$); 82,58 % des patients du groupe d'intervention avaient obtenu un résultat négatif au test d'ARN du SRAS-CoV-2, soit 20 % de plus que dans le groupe témoin ($P < 0,0001$)⁷.

Aucun EIG, ACEI ou décès n'est survenu durant l'étude⁷. Les EI ont été codés selon le dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA, pour *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) et incluent les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, sécheresse buccale, nausée), les effets révélés par des données de laboratoire et d'instruments (hausse des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase), les troubles cutanés et sous-cutanés (érythème), et les troubles du système nerveux (dysgueusie). Dix patients (7,6 %) du groupe d'intervention et 8 patients (6 %) du groupe témoin ont présenté des EI légers ou modérés, notamment une hausse des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase, la dysgueusie, la diarrhée et la sécheresse buccale. Tous les EI sont transitoires et ils n'ont pas nécessité de changements au schéma thérapeutique. Aucune différence statistiquement significative dans les EI sur le plan de la présence, de la gravité et de la relation de cause à effet entre le traitement et les critères d'évaluation n'a été observée entre les patients traités par le NMR-v et les patients du groupe témoin⁷.

Le deuxième ECR, par Hammond et ses collègues (2022), est mené auprès de participants dans 343 centres de 21 pays et est dirigé par le Royaume-Uni⁶. Le risque de biais pour tous les domaines, dont la répartition aléatoire, les écarts, les données manquantes, la mesure des critères et la déclaration, est faible, de même que le risque de biais global pour cette étude ([tableau 3](#)). Or, cette étude est fortement limitée par l'inclusion de patients non vaccinés seulement ([tableau 3](#)).

Résultats

Par rapport au placebo, le nirmatrelvir-ritonavir réduirait les hospitalisations et les décès attribuables à la COVID-19 s'il est amorcé dans les 3 à 5 jours suivant l'apparition des symptômes, chez les personnes non vaccinées.

Tableau 3

Évaluation du risque de biais — Forces et limites de l'étude par Hammond et ses collègues, 2022

Auteur Année	Risque de biais						Forces	Limites
Hammond 2022 ⁶	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	Global 	Comprend des personnes de différentes régions, ce qui permet une généralisation vaste sur le plan géographique; critères d'évaluation non subjectifs comprenant les hospitalisations et la mortalité	Essai limité aux personnes non vaccinées

Domaines

D1: Biais provenant du processus de répartition aléatoire; D2 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D3 : Biais dû aux données manquantes sur les critères d'évaluation; D4 : Biais dans la mesure des critères; D5 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

Cet ECR évalue l'efficacité (hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou mortalité toutes causes confondues), la diminution de la charge virale (au départ, et aux jours 3, 5, 10 et 14) et l'innocuité du NMV-r (EIG et ACEI jusqu'au jour 34) comparativement au placebo chez les adultes non hospitalisés et non vaccinés présentant des symptômes de la COVID-19 et un risque élevé de progression vers une maladie grave⁶.

L'étude est menée auprès de 2 246 patients (1 120 dans le groupe d'intervention et 1 126 dans le groupe témoin) ayant une infection confirmée et dont les symptômes sont apparus moins de 5 jours avant la répartition aléatoire, et présentant au moins 1 facteur de risque de progression vers une forme grave de COVID-19⁶. Les patients ayant déjà été hospitalisés en raison d'une infection par le SRAS-CoV-2 ou ceux ayant reçu un traitement plasmatique contre la COVID-19 ou un vaccin contre le SRAS-CoV-2 sont exclus. Les patients du groupe d'intervention reçoivent le NMV-r toutes les 12 heures pendant 5 jours, alors que les patients du groupe témoin

reçoivent un placebo. Des analyses par sous-groupes prédéterminées ont été menées sur les patients ayant amorcé le traitement dans les trois à cinq jours suivant l'apparition des symptômes. Les EI ont été codés conformément au dictionnaire MedDRA version 24.0, et les données sur l'incidence sont fournies pour chaque groupe sur tous les patients ayant reçu au moins une dose du NMV-r ou du placebo jusqu'au jour 34⁶.

L'âge médian de la population de l'étude est de 46 ans⁶. Dans l'ensemble, 51 % sont des hommes, 71,5 % sont caucasiens et 14 % sont asiatiques. Les facteurs initiaux associés au risque de progression vers une forme grave de COVID-19 sont un IMC de 25 ou plus (80,5 %), le tabagisme (39 %) et l'hypertension (33 %). La majorité des patients (93,8 %) n'avaient pas reçu d'anticorps monoclonaux pour traiter la COVID-19 au moment de la répartition aléatoire. Les facteurs de risque sont semblables entre les deux groupes⁶.

Un nombre significativement inférieur de patients ayant amorcé un traitement dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes ont été hospitalisés ou sont décédés en raison de la COVID-19 après 28 jours dans le groupe d'intervention, comparativement aux patients recevant le placebo; cette différence est de -5,81 % (IC à 95 % de -7,78 à -3,84; $P < 0,001$), et la réduction du RR est de 88,9 %⁶. Pour les patients ayant amorcé leur traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, la réduction du RR d'hospitalisation ou de décès attribuable à la COVID-19 jusqu'au jour 28 est de 87,8 % ($P < 0,001$). La charge virale est évaluée au début de l'étude et au jour 5 chez 70 % des patients. Après l'ajustement pour tenir compte de la charge virale initiale, du statut sérologique et de l'emplacement géographique, le NMV-r réduit de façon statistiquement significative (par un facteur de 10) la charge virale au jour 5 comparativement au placebo⁶.

L'incidence des EI est semblable dans le groupe d'intervention (22,6 %) et dans le groupe témoin (23,9 %)⁶. Les EI légers (soit de grade 1 et 2) s'étant résolus sont la dysgueusie, la diarrhée, la hausse de la concentration de D-dimères, la hausse du taux d'alanine aminotransférase, les céphalées, la diminution de la clairance rénale

de la créatinine et les vomissements. Les EI légers considérés par les chercheurs des centres comme étant liés au médicament de l'étude ou au placebo sont plus courants dans le groupe d'intervention (7,8 %) que dans le groupe témoin (3,8 %) et il s'agit principalement de la dysgueusie (4,5 % par rapport à 0,2 %) et de la diarrhée (1,3 % par rapport à 0,2 %). Tous les EI se sont résorbés sauf un cas de dysgueusie de grade 3⁶.

Moins d'EI de grade 3 ou 4 sont déclarés dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (4,1 % par rapport à 8,3 %), ainsi que moins d'EIG (1,6 % par rapport à 6,6 %) et d'ACEI (2,1 % par rapport à 4,2 %)⁶. Les EIG les plus courants, survenus chez au moins 2 patients, sont la pneumonie attribuable à la COVID-19, qui est survenue chez 6 patients du groupe recevant le NMV-r et chez 37 patients du groupe du placebo (0,5 % par rapport à 3,3 %) et la diminution de la clairance rénale de la créatinine (2 patients [0,2 %] comparativement à 3 [0,3 %]); cependant, le chercheur ne considère qu'aucun de ces EIG n'est attribuable au NMV-r ou au placebo. Au jour 34, aucun EIG n'avait entraîné de décès dans le groupe d'intervention. Treize patients sont décédés dans le groupe du placebo, et tous ces décès sont attribuables à la COVID-19. Douze patients ont présenté un EI potentiellement mortel (grade 4) (2 patients dans le groupe d'intervention et 10 dans le groupe témoin). Parmi les ACEI, la plupart des événements sont légers ou modérés et sont résolus au moment de l'analyse. Selon le chercheur, quelques événements ($\leq 0,8$ %) ayant mené à l'abandon du traitement sont attribuables au médicament à l'étude ou au placebo⁶.

Des résultats supplémentaires issus de cet essai sur les cas de remontée de la charge virale sont publiés dans une autre étude⁸. Entre le début de l'étude et le jour 14, 23 des 990 patients (2,3 %) ont présenté une remontée dans le groupe d'intervention, alors que ce fut le cas de 17 des 980 patients (1,7 %) du groupe témoin. La fréquence des remontées de la charge virale est semblable dans les deux groupes, sans égard aux affections comorbides, à l'exposition au NMV-r, à l'hospitalisation, au décès ni aux symptômes modérés ou graves de la COVID-19⁸.

Discussion

Les résultats des deux ECR présentés laissent croire que, chez les adultes non hospitalisés considérés comme à risque élevé atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2, le NMV-r réduit significativement le risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19, de progression vers une forme grave de COVID-19 et de mortalité toutes causes confondues comparativement au placebo ou aux soins usuels. Cependant, ces critères n'ont été évalués que dans un ECR chacun et chez différentes populations. La fréquence du rebond de COVID-19 est semblable dans les groupes du NMV-r et du placebo. Le délai avant la résolution des symptômes est significativement plus court chez les patients recevant le NMV-r, et une plus grande proportion de ces patients sont complètement rétablis au jour 6 et présentent un résultat négatif au test d'ARN pour le SRAS-CoV-2 comparativement aux patients recevant les soins usuels.

Les études montrent aussi l'innocuité du NMV-r; en effet, les EI sont rares et moins fréquents chez les patients recevant le NMV-r que le placebo. Parmi les ACEI, les événements sont principalement légers ou modérés, et, selon les chercheurs, moins de 1 % sont attribuables au NMV-r ou au placebo.

Certaines limites pourraient nuire à la généralisabilité de ces résultats. Dans la première étude, les patients du groupe du NMV-r ont également reçu un traitement pathogénique et symptomatique non précisé. L'effet de ce traitement additionnel sur l'atténuation des symptômes de la COVID-19 dans le groupe d'intervention est inconnu. Le deuxième ECR est mené auprès de patients non vaccinés provenant de 343 centres partout dans le monde. Ce groupe de patients n'est pas nécessairement représentatif de la population canadienne actuelle, puisque plus de 80 % des personnes admissibles ont reçu leur première série complète de vaccins.

Résultats

Le nirmatrelvir-ritonavir réduirait le risque d'hospitalisation, de progression et de mortalité (toutes causes) chez les adultes non hospitalisés à risque élevé avec infection légère ou modérée. Interpréter avec prudence.

À noter

Les résultats des ECR laissent entendre que les EI graves sont rares, et que les EI sont légers ou modérés, et passagers.

Limites

L'étude de Russie comprend un autre traitement non précisé dans le groupe d'intervention. L'étude du R.-U. ne porte que sur des personnes non vaccinées. Cela pourrait influencer sur la généralisabilité des résultats.

Études d'observation

NMV-r Versus No Treatment

Comparaison entre le NMV-r et l'absence de traitement. Sept études d'observation comparent le NMV-r à l'absence de traitement. Elles sont toutes menées aux États-Unis. Cinq de ces études ont un risque de biais évalué comme modéré^{9-11,14,15}, une présente un risque élevé de biais¹³, et une présente un risque très élevé de biais¹² (tableau 4). Trois études évaluent le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation et de la mortalité, trois études évaluent l'hospitalisation toutes causes confondues, deux études évaluent la mortalité, deux études évaluent les visites aux urgences, deux études évaluent la fréquence des rebonds infectieux, une étude évalue l'hospitalisation attribuable à la COVID-19, et une étude évalue le délai avant la clairance du virus et la disparition des symptômes (tableau 5).

Résumé

Sept études d'observation comparent le nirmatrelvir-ritonavir à l'absence de traitement. Une métaanalyse n'est pas possible en raison de différences entre les études.

Tableau 4

Évaluation du risque de biais — Forces et limites des études comparant le NMV-r à l'absence de traitement

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global		
Aggarwal 2022 ¹⁰									Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations, mortalité), appariement sur scores de propension	Absence de résultats de tests de laboratoire pour une proportion élevée de patients ayant reçu le NMV-r, possibles facteurs de confusion résiduels
Al-Obaidi 2022 ¹¹									Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations), groupes appariés	Possibles facteurs de confusion résiduels (p. ex. statut socioéconomique, biomarqueurs non décrits dans les DSE)
Bajema 2022 ¹⁵									Groupes appariés, inclusion de données de DSE d'Anciens combattants	Impossibilité d'évaluer le moment d'apparition des symptômes

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Dryden-Peterson 2023 ¹⁴	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Pondération par probabilité inverse pour équilibrer le groupe témoin et le groupe d'intervention	Impossibilité d'évaluer l'observance du traitement, possibles facteurs de confusion résiduels et biais de sélection
Epling 2022 ¹³	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (écouvillons nasaux, biomarqueurs)	Échantillon de petite taille (n = 15)
Pandit 2023 ¹²	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Renseignements essentiels sur le rebond de la COVID-19	Taille d'échantillon non équilibrée, population essentiellement blanche, exclusion de 31 % des patients consentants en raison de données manquantes
Shah 2023 ⁹	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations), étude soulignant la sous-utilisation du NMV-r	Impossibilité d'évaluer l'observance du traitement, incertitude à savoir si les dates reflètent le moment d'apparition des symptômes, risque de biais associé à l'inclusion de personnes asymptomatiques dans le groupe de comparaison

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

DSE = dossier de santé électronique; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir

Risque de biais

Parmi les études, 5 présentent un risque de biais modéré, 1 un risque élevé, et 1 un risque très élevé.

Tableau 5

Mesures de l'effet déclarées par sous-groupes dans les études comparant le NMV-r à l'absence de traitement

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 60 ans	≥ 60 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections concomitantes	Sans affections comorbides
Mortalité							
Aggarwal, 2023 ¹⁰	RCa = 0,15 (IC à 95 % de 0,03 à 0,50) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Bajema, 2022 ¹⁵	RR = 0,21 (IC à 95 % de 0,09 à 0,52) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hospitalisations toutes causes confondues							
Aggarwal, 2023 ¹⁰	RCa = 0,45 (IC à 95 % de 0,33 à 0,62) ^a	RCa = 0,53 (IC à 95 % de 0,34 à 0,80) ^a	RCa = 0,37 (IC à 95 % de 0,23 à 0,57) ^a	RCa = 0,47 (IC à 95 % de 0,29 à 0,74) ^a	RCa = 0,46 (IC à 95 % de 0,27 à 0,77) ^a	≥ 2 affections comorbides RCa = 0,37 (IC à 95 % de 0,25 à 0,654) ^a	0 à 1 affection comorbide RCa = 0,68 (IC à 95 % de 0,41 à 1,12)
Bajema, 2022 ¹⁵	RR = 0,66 (IC à 95 % de 0,48 à 0,91) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Shah, 2023 ⁹	RR1a = 0,45 (IC à 95 % de 0,43 à 0,48) ^a	Âge de 18 à 49 ans RR1a = 0,59 (IC à 95 % de 0,48 à 0,71) ^a Âge de 50 à 64 ans RR1a = 0,40 (IC à 95 % de 0,34 à 0,58) ^a	RR1a = 0,53 (IC à 95 % de 0,48 à 0,58) ^a	3 doses : RR1a = 0,50 (IC à 95 % de 0,45 à 0,55) ^a 2 doses RR1a = 0,50 (IC à 95 % de 0,42 à 0,58) ^a	RR1a = 0,50 (IC à 95 % de 0,43 à 0,59) ^a	1 RR1a = 0,57 (IC à 95 % de 0,45 à 0,71) ^a ≥ 2 RR1a = 0,47 (IC à 95 % de 0,44 à 0,51) ^a	RR1a = 0,89 (IC à 95 % de 0,58 à 1,36)
Hospitalisation attribuable à la COVID-19							
Aggarwal, 2023 ¹⁰	RCa = 0,40 (IC à 95 % de 0,28 à 0,57) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 60 ans	≥ 60 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections concomitantes	Sans affections comorbides
Critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès							
Al-Obaidai, 2023 ¹¹	RC = 0,42 (IC à 95 % de 0,30 à 0,58) ^a	RC = -0,8 (IC à 95 % de -1,3 à -0,3) ^a	RC = -1,9 (IC à 95 % de -2,9 à -0,9) ^a	RC = -1,0 (IC à 95 % de -1,7 à -0,4) ^a	RC = -1,2 (IC à 95 % de -3,1 à -1,0) ^a	N.D.	N.D.
Bajema, 2022 ¹⁵	RR = 0,53 (IC à 95 % de 0,39 à 0,72) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Dryden-Peterson ^b , 2022 ¹⁴	RR = 0,56 (IC à 95 % de 0,42 à 0,75) ^a	RR = 0,55 (IC à 95 % de 0,30 à 1,03)	RR = 0,55 (IC à 95 % de 0,40 à 0,77) ^a	RR = 0,69 (IC à 95 % de 0,50 à 0,94) ^a	RR = 0,19 (IC à 95 % de 0,08 à 0,49) ^a	N.D.	N.D.
Remontée de la charge virale et récurrence des symptômes							
Pandit, 2022 ¹²	RC = 1,52 (IC à 95 % de 0,51 à 5,05) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Epling, 2022 ¹³	RR = 1,00 (IC à 95 % de 1,00 à 1,00)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

IC = intervalle de confiance; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir; N.D. = non déclaré; RC = rapport de cotes; RCa = rapport de cotes ajusté; RR = risque relatif; RRla = rapport de risques instantanés ajusté

^a Résultats statistiquement significatifs.

^b La stratification selon l'âge est effectuée comme suit : personnes de 50 à 64 ans et personnes de 65 ans et plus.

La première étude¹⁰ (Aggarwal et ses collègues, 2022) est une étude de cohorte rétrospective avec appariement sur scores de propension menée auprès d'adultes ayant un dossier dans le système de santé de l'état du Colorado. Le risque de biais global de cette étude est modéré ([tableau 4](#)). L'étude compare les hospitalisations attribuables à la COVID-19, les hospitalisations toutes causes confondues, la mortalité et les visites aux urgences à 28 jours entre les patients ayant reçu le NMV-r et ceux n'ayant reçu aucun traitement contre la COVID-19 dans les 10 jours suivant un résultat de test positif. Parmi les patients répondant aux critères d'inclusion, 7 168 patients ayant reçu le NMV-r ont été appariés à 9 361 patients non traités. Les covariables ayant une différence moyenne standardisée (DMS) élevée (> 0,1) après l'appariement sont l'âge, l'immunodépression

et le nombre d'affections comorbides. Les modèles de régression sont ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la race et de l'ethnie, de la situation sur le plan des assurances, de l'obésité, de l'immunodépression, du nombre de doses de vaccin reçues, du nombre d'affections comorbides et de la présence du variant Omicron. Le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation toutes causes confondues (RCa = 0,45; IC à 95 % de 0,33 à 0,62; $P < 0,0001$), de décès (RCa = 0,15; IC à 95 % de 0,03 à 0,50; $P = 0,0010$) et de visite aux urgences (RCa = 0,74; IC à 95 % de 0,63 à 0,87; $P = 0,0002$) à 28 jours comparativement à l'absence de traitement¹⁰. L'étude est notamment limitée par la forte proportion de patients ayant reçu le NMV-r sans avoir de résultat de test positif au SRAS-CoV-2 et par le facteur de confusion résiduel possible que représentent les caractéristiques non mesurées associées au risque élevé de COVID-19, mais qui ne sont pas consignés dans les DSE ([tableau 4](#))¹⁰.

La deuxième étude¹¹ (Al-Obaidi et ses collègues, 2022) est une étude de cohorte rétrospective avec appariement sur scores de propension qui présente un risque modéré de biais ([tableau 4](#)). L'étude se penche sur le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation et de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours et sur le critère d'évaluation secondaire des visites aux urgences à 30 jours chez une cohorte de patients appariés sur scores de propension ayant reçu le NMV-r (5 754) et n'ayant reçu aucun traitement (5 754) pour traiter une infection confirmée par le SRAS-CoV-2. Toutes les covariables, notamment l'âge, l'IMC, le statut vaccinal, la race et les affections comorbides ont une DMS inférieure à $P = 0,05$ après l'appariement, ce qui indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes au début de l'étude. Comparativement au groupe non traité, le groupe recevant le NMV-r a une proportion significativement plus faible de patients correspondant au critère d'évaluation composé, la différence étant de $-1,2$ % (IC à 95 % de $-1,7$ à $-0,8$; $P < 0,01$). Le NMV-r est également associé à une réduction significative du taux d'hospitalisation toutes causes confondues de $-1,2$ % (IC à 95 % de $-1,6$ à $-0,7$; $P < 0,01$); cependant, aucune différence statistiquement significative n'est observée quant à la mortalité entre le groupe

recevant le NMV-r et le groupe non traité. Dans l'analyse par sous-groupes du critère d'évaluation principal composé, le NMV-r réduit de façon statistiquement significative le risque d'hospitalisation et de mortalité, sans égard aux groupes d'âge (≥ 65 ans par rapport à < 65 ans) ni au statut vaccinal; le NMV-r réduit également de façon statistiquement significative les visites aux urgences de $-1,0\%$ (IC à 95 % de $-1,6$ à $-0,3$; $P < 0,01$). Cette étude est limitée par la possibilité de facteurs de confusion résiduels découlant des caractéristiques non mesurées (p. ex. le statut socioéconomique) qui ne sont pas consignées dans les DSE ([tableau 4](#))¹¹.

La troisième étude¹⁵ (Bajema et ses collègues, 2022) est menée aux États-Unis et évalue l'efficacité du NMV-r comparativement à l'absence de traitement dans la réduction du risque de décès ou d'hospitalisation toutes causes confondues à 30 jours chez les patients ayant un dossier dans la base de données de l'administration de la santé des anciens combattants (*Veterans Health Administration*) considérés comme à risque et ayant un résultat positif confirmé de COVID-19. Les participants sont d'abord appariés en fonction de l'ordre de priorité pour les traitements contre le SRAS-CoV-2 des National Institutes of Health (NIH), du réseau de service intégré des anciens combattants (*VA Integrated Service Network*), et du temps, puis par scores de propension estimés d'après des facteurs additionnels sélectionnés au préalable associés à la fois à l'exposition et aux résultats. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 4](#)). Les dossiers des anciens combattants ayant un résultat de test positif à la COVID-19 et ayant reçu le NMV-r sont appariés à ceux de patients n'ayant pas été traités (1 587 participants dans chaque groupe). Dans l'ensemble, 90 % des participants sont des hommes, l'âge médian est de 54 ans, de 70 % à 72 % sont caucasiens, les patients ont en moyenne 4 facteurs de risque associés à une forme grave de COVID-19, et 26 % ne sont pas vaccinés. Comparativement aux patients non traités, les participants recevant le NMV-r présentent un risque significativement plus faible de décès (rapport de risque = 0,21; IC à 95 % de 0,09 à 0,52) et d'hospitalisation (rapport de risque = 0,66; IC à 95 % de 0,48 à 0,91). Parmi les participants toujours vivants au jour

31, aucune réduction statistiquement significative supplémentaire des cas d'hospitalisation (rapport de risques instantanés de sous-répartition = 1,07; IC à 95 % de 0,83 à 1,37) et de décès (rapport de risques instantanés = 0,61; IC à 95 % de 0,35 à 1,08) n'est observée entre les jours 31 et 180. L'incapacité à évaluer le moment réel de l'apparition des symptômes et les infections antérieures, qui peuvent procurer une immunité de fond et influencer sur l'efficacité du traitement antiviral, est une limite de cette étude. De plus, les patients sont principalement des hommes (90 %) et la saisie des résultats des patients non hospitalisés, notamment les hospitalisations et les traitements contre la COVID-19, pourrait être incomplète¹⁵.

La quatrième étude¹⁴ (Dryden-Peterson et ses collègues, 2023) est une étude de cohorte populationnelle qui utilise une analyse de pondération par probabilité inverse fondée sur des facteurs sélectionnés au préalable associés au traitement. Elle se fonde sur des données de patients du Massachusetts et du sud du New Hampshire et son risque de biais est évalué comme étant modéré ([tableau 4](#)). L'étude évalue le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation et de la mortalité chez 12 541 adultes (28,1 %) âgés de 50 ans et plus ayant reçu le NMV-r comparativement à 32 010 patients (71,9 %) n'ayant reçu aucun traitement antiviral pour traiter une infection confirmée par le SRAS-CoV-2. Dans l'ensemble, la plupart des patients ont reçu au moins 3 doses de vaccin (90,3 %). Au début de l'étude, les patients recevant le NMV-r sont plus âgés, présentent davantage d'affections comorbides et ont un taux de vaccination plus élevé. Le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation ou de décès (RCa = 0,56; IC à 95 % de 0,42 à 0,75). L'étude est limitée par la possibilité de facteurs de confusion résiduels découlant de l'accès inégal aux vaccins contre la COVID-19, aux tests diagnostiques, au traitement, et à l'observance du traitement par le NMV-r non mesurée, qui pourraient entraîner une sous-estimation de l'efficacité¹⁴.

Dans la cinquième étude¹³ (Epling et ses collègues, 2022), un séquençage viral et une analyse de culture, des épreuves sérologiques, une stimulation des lymphocytes T et la mesure

des biomarqueurs solubles ont été effectués sur des échantillons plasmatiques provenant de participants adultes évalués par les NIH¹³. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque élevé de biais ([tableau 4](#)). L'objectif de cette étude est d'évaluer le rebond de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez des patients ayant reçu le NMV-r (n = 6), des patients présentant des symptômes de rebond n'ayant pas reçu de traitement antiviral auparavant (n = 2) et des patients présentant une infection aiguë par le variant Omicron (n = 7). Chez les patients ayant connu un rebond après avoir reçu le NMV-r, le rebond est survenu 12,5 jours après l'apparition des symptômes initiaux et 6,5 jours après la fin du traitement. Des huit patients ayant connu un rebond, aucun n'a présenté de symptômes graves ni n'a dû recevoir de traitement additionnel. Chez les patients connaissant un rebond, les réponses robustes des lymphocytes T spécifiques au SRAS-CoV-2 activés, proliférant et produisant des cytokines sont plus importantes que chez ceux présentant une forme aiguë de la COVID-19, et la numération des lymphocytes T est plus élevée. Les résultats donnent à penser que l'effet de rebond est associé à une réponse immunitaire plus robuste plutôt qu'à une réplication virale non maîtrisée. Cette étude est limitée par la petite taille de l'échantillon et l'absence d'ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion¹³.

La sixième étude⁹ (Shah et ses collègues, 2023) évalue de façon rétrospective le risque à 30 jours d'hospitalisation parmi 198 927 adultes (28,4 %) ayant reçu le NMV-r comparativement à 500 921 patients (71,6 %) n'ayant pas reçu de traitement antiviral dans les 5 jours suivant leur diagnostic de COVID-19⁹. Le risque de biais de cette étude est évalué comme étant modéré ([tableau 4](#)). Au début de l'étude, la prévalence d'affections comorbides est semblable dans les deux groupes. Dans l'ensemble, le NMV-r est associé à une protection statistiquement significative contre l'hospitalisation (RR1a = 0,49; IC à 95 % de 0,46 à 0,53), sans égard à l'âge et au nombre de doses de vaccin (soit 2 ou 3). Cette étude est limitée par l'incapacité à évaluer l'observance du traitement par le NMV-r, le fait que les dates de test positif ne reflètent pas nécessairement la date réelle d'apparition des symptômes, et

le fait que des personnes asymptomatiques peuvent avoir été incluses dans le groupe de comparaison, ce qui pourrait fausser les estimations dans le sens de l'hypothèse nulle⁹.

La septième étude¹² (Pandit et ses collègues, 2023) évalue le délai avant la clairance virale et la disparition des symptômes, ainsi que le rebond de la COVID-19 chez des patients atteints de la COVID-19 ayant reçu le NMV-r (n = 127) comparativement à des patients n'ayant pas été traités (n = 43)¹². Le risque de biais de cette étude est évalué comme étant très élevé (tableau 4). Les deux groupes ont reçu 12 tests antigéniques rapides et ont reçu pour instructions d'effectuer un test selon un calendrier régulier pendant 16 jours et de répondre à des questionnaires sur leurs symptômes. Au début de l'étude, les patients caucasiens sont significativement plus susceptibles de se retrouver dans le groupe du NMV-r que dans le groupe témoin. Le pourcentage de cas de remontée de la charge virale est de 14,2 % dans le groupe recevant le NMV-r et de 9,3 % dans le groupe non traité. La reprise des symptômes est plus fréquente dans le groupe recevant le NMV-r (18,9 %) que dans le groupe témoin (7,0 %). Il n'y a pas de différence dans la fréquence des remontées de la charge virale (14,2 % contre 9,3 %; P = 0,41), le délai avant la clairance virale (moyenne = 7,1 jours contre 7 jours; P = 0,85) ni dans le délai entre l'apparition des symptômes et le premier test antigénique négatif (moyenne = 6,8 jours contre 6,1 jours; P = 0,80) entre le groupe recevant le NMV-r et le groupe non traité. Cette étude est limitée par la population à prédominance caucasienne dans le groupe recevant le NMV-r, la taille plus petite du groupe témoin, et l'exclusion de 31 % des patients ayant initialement donné leur consentement en raison de données manquantes¹².

Discussion

Les données probantes pour lesquelles le risque de biais est modéré laissent croire que dans la plupart des études, le NMV-r, comparativement à l'absence de traitement, est associé à une réduction du risque de visite aux urgences, d'hospitalisation et de décès chez les adultes atteints d'une infection légère ou modérée par

À noter

Selon les études d'observation, le NMV-r réduit le risque de visite aux urgences, d'hospitalisation et de décès chez les adultes non hospitalisés avec infection légère ou modérée de tous âges et états vaccinaux.

le SRAS-CoV-2 qui ne sont pas hospitalisés durant la période de circulation des sous-variants BA.2, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5 d'Omicron. Parmi les personnes ne présentant aucune affection comorbide ou en présentant une seule, deux études montrent qu'il n'y a pas d'avantage significatif à recevoir le NMV-r comparativement à l'absence de traitement quant à la réduction du risque d'hospitalisation ou de décès. Parmi les personnes de 50 à 64 ans, une étude montre qu'il n'y a pas de différence significative entre celles ayant reçu le NMV-r et celles n'ayant pas été traitées.

Les limites de ces études incluent notamment les facteurs de confusion résiduels, l'observance du traitement antiviral non mesurée, l'exclusion des tests antigéniques rapides et l'incohérence dans la déclaration des symptômes, qui peuvent influencer sur la généralisabilité des résultats.

Comparaison entre le NMV-r et l'absence de NMV-r

Quatre études d'observation comparent les résultats de personnes ayant reçu le NMV-r à ceux de personnes ne l'ayant pas reçu pour traiter une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Deux de ces études sont menées au Canada^{18,19} et les deux autres, aux États-Unis^{16,17}. Selon l'évaluation, les quatre études présentent un risque modéré de biais ([tableau 6](#)).

Comme toutes les études utilisent les données des DSE, il est impossible d'exclure le recours à d'autres traitements monoclonaux ou antiviraux dans les groupes témoins. Cependant, dans certaines études, il est noté que la proportion de patients dans les groupes témoins ayant reçu ces traitements est probablement très faible en raison de l'accessibilité des autres traitements à cette période. Toutes les études ont tenté de créer des groupes d'intervention et témoin équilibrés en utilisant les scores de propension et la pondération par probabilité inverse. Les critères d'évaluation de ces études sont notamment les hospitalisations attribuables à la COVID-19, les hospitalisations toutes causes confondues, et les critères d'évaluation composés de l'hospitalisation, de la mortalité et des visites aux urgences ([tableau 7](#)).

Limites

L'exclusion des tests rapides, la déclaration incohérente des symptômes, l'observance thérapeutique non mesurée, et des facteurs de confusion non contrôlés pourraient influencer sur la généralisabilité des résultats.

Résumé

Quatre études d'observation comparent le nirmatrelvir-ritonavir à l'absence de nirmatrelvir-ritonavir. Une métaanalyse n'est pas possible en raison de différences entre les études.

Risque de biais

Les 4 études présentent un risque de biais modéré.

Tableau 6

Évaluation du risque de biais — Forces et limites des études comparant le NMV-r à l'absence de NMV-r

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Ganatra 2023 ¹⁷	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Cohortes appariées, critères d'évaluation objectifs, résultats comparables dans les analyses de sensibilité	Possibles facteurs de confusion non décrits dans les DSE, possibilité que la mortalité ou les hospitalisations toutes causes confondues ne soient pas associées à la COVID-19
Kabore 2023 ¹⁹	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Cohortes appariées, critères d'évaluation objectifs, résultats se maintenant aux analyses de sensibilité	Information limitée sur l'utilisation concomitante d'autres médicaments, généralisabilité possiblement limitée en raison de critères précis pour l'accès au NMV-r
Lewnard 2023 ¹⁶	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Cohortes appariées, critères d'évaluation objectifs	Impossibilité de saisir les infections antérieures ou l'observance du traitement, faible risque de maladie grave chez une population largement vaccinée
Schwartz 2023 ¹⁸	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Cohortes appariées, biais d'immortalité réduit par l'utilisation de dates de délivrance théoriques pour les témoins	Impossibilité de saisir les résultats de tests antigéniques rapides, d'évaluer l'observance ou de consigner les dates de tests positifs

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

DSE = dossier de santé électronique; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir

Tableau 7

Mesures de l'effet déclarées par sous-groupes dans les études comparant le NMV-r à l'absence de NMV-r

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 70 ans	≥ 70 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections comorbides	Sans affections comorbides
Mortalité							
Schwartz, 2023 ¹⁸	RC = 0,49 (IC à 95 % de 0,40 à 0,60) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hospitalisation attribuable à la COVID-19							
Kabore, 2023 ¹⁹	RR = 0,31 (IC à 95 % de 0,28 à 0,36) ^a	RR = 1,20 (IC à 95 % de 0,87 à 1,65)	RR = 0,75 (IC à 95 % de 0,63 à 0,88) ^a	RR = 0,93 (IC à 95 % de 0,78 à 1,08)	Aucune vaccination ou vaccination incomplète RR = 0,04 (IC à 95 % de 0,03 à 0,06) ^a	N.D.	N.D.
Critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès attribuables à la COVID-19							
Lewnard, 2022 ¹⁶	RRla = 79,6 % (IC à 95 % de 33,9 à 93,8) ^a	N.D.	N.D.	RRla = 83,1 % (IC à 95 % de 30,4 à 95,9) ^a	N.D.	N.D.	N.D.
Schwartz, 2023 ¹⁸	RC = 0,56 (IC à 95 % de 0,47 à 0,67) ^a	RC = 0,34 (IC à 95 % de 0,15 à 0,79) ^a	RC = 0,55 (IC à 95 % de 0,45 à 0,66) ^a	1-2 doses RC = 0,25 (IC à 95 % de 0,12 à 0,50) ^a 3 doses et plus RC = 0,62 (IC à 95 % de 0,51 à 0,75) ^a	RC = 0,44 (IC à 95 % de 0,23 à 0,84) ^a	3+ = 0,54 (IC à 95 % de 0,39 à 0,73) < 3 = 0,57 (IC à 95 % de 0,46 à 0,71) ^a	N.D.
Critère d'évaluation composé des hospitalisations toutes causes confondues, des visites aux urgences et des décès							
Ganatra, 2023 ¹⁷	RC = 0,5 (IC à 95 % de 0,39 à 0,67) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

IC = intervalle de confiance; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir; N.D. = non déclaré; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRla = rapport de risques instantanés ajusté

^a Résultats statistiquement significatifs.

La première étude¹⁷ (Ganatra et ses collègues, 2023) est une étude de cohorte avec appariement sur scores de propension menée aux États-Unis qui utilise les données du réseau TriNetX, une base de données comprenant des données sur des patients de 19 pays¹⁷. Le risque de biais global de cette étude est évalué comme étant modéré ([tableau 6](#)). L'étude se penche sur le critère d'évaluation composé des visites aux urgences, des hospitalisations et des décès toutes causes confondues à 30 jours chez des adultes ayant reçu le NMV-r (1 130) appariés à des témoins n'ayant pas été traités (1 130). Le critère d'évaluation principal composé est observé chez 89 patients (7,87 %) dans la cohorte recevant le NMV-r comparativement à 163 patients (14,4 %) dans la cohorte non traitée (RC = 0,5; IC à 95 % de 0,39 à 0,67), ce qui indique une réduction statistiquement significative du RR de 45 %. Le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du fardeau des symptômes multisystémiques et des complications subséquentes comme une infection des voies respiratoires inférieures, l'arythmie cardiaque et un examen radiologique diagnostique. Cette étude est limitée par les facteurs de confusion non mesurés potentiels qui ne sont pas consignés dans les DSE, comme les vaccins reçus. De plus, le critère d'évaluation de l'hospitalisation ou du décès pourrait être causé par une maladie qui n'est pas associée à la COVID-19 ([tableau 6](#))¹⁷.

La deuxième étude¹⁹ (Kabore et ses collègues, 2023) est menée au Canada et évalue le risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 à 30 jours chez les patients non hospitalisés ayant reçu le NMV-r (8 402) comparativement aux témoins appariés sur scores de propension (8 402) n'ayant pas reçu de traitement antiviral au Québec^{19,36}. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 6](#)). Dans l'ensemble, 58 % de la cohorte sont des femmes, 57 % sont âgés de 60 ans ou plus, 56 % n'ont pas reçu la première série complète de vaccins, 51 % présentent au moins 5 affections comorbides, 18 % sont gravement immunodéprimés et 16 % sont atteints d'un cancer. Après l'appariement, aucune différence significative n'est observée entre les groupes quant aux caractéristiques démographiques et cliniques des patients. Sans égard au statut vaccinal, le NMV-r est associé à une réduction

statistiquement significative du RR d'hospitalisation de 69 % parmi les patients infectés présentant un risque élevé de complications (RRI = 0,31; IC à 95 % de 0,28 à 0,36)¹⁹.

Chez les patients non hospitalisés ayant reçu la première série complète de vaccins, le temps écoulé depuis la réception de la dernière dose de vaccin a influé sur les résultats³⁶. Chez les patients non hospitalisés considérés comme à risque élevé et âgés de 70 ans et plus, le NMV-r est associé à une réduction du RR d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 de 25 %, et l'effet est encore plus grand chez ceux dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois (RR = 0,50; IC à 95 % de 0,34 à 0,74 et nombre nécessaire pour traiter = 10; IC à 95 % de 7 à 20). Le recours au NMV-r n'a aucun effet sur les hospitalisations attribuables à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés ayant reçu leur première série complète de vaccins et âgés de moins de 70 ans, et ce, sans égard au temps écoulé depuis la dernière dose. Chez les patients gravement immunodéprimés, le NMV-r est associé à une réduction du RR d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 de 34 %, sans égard au temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin³⁶.

Parmi les patients dont la première série vaccinale est incomplète, la réduction du RR est plus importante, soit de 96 % (RR = 0,04; IC à 95 % de 0,03 à 0,06); cependant, le NMV-r n'a pas d'effet sur les patients âgés de moins de 70 ans ayant reçu la première série complète de vaccins³⁶. L'étude est limitée par les critères d'admissibilité particuliers pour avoir accès au NMV-r au Québec et par les facteurs de confusion potentiels qui ne sont pas consignés dans les DSE, notamment la gravité de la COVID-19 et des affections comorbides, le recours concomitant au remdésivir et à des anticorps monoclonaux contre le SRAS-CoV-2, l'immunité hybride découlant d'une infection antérieure (non consignée en raison de l'arrêt des tests PCR systématiques), l'obésité et le tabagisme. De plus, la cohorte témoin n'avait pas à répondre aux critères d'admissibilité exigés pour la prescription du NMV-r et était limitée aux personnes ayant un test PCR positif, alors que la cohorte de traitement comprenait des patients non hospitalisés avec et sans test PCR positif³⁶.

La troisième étude¹⁶ (Lewnard et ses collègues, 2023) est une étude de cohorte appariée qui évalue l'hospitalisation et le décès toutes causes confondues à 30 jours chez des personnes ayant un dossier dans le système de santé Kaiser Permanente du sud de la Californie et une infection à la COVID-19 confirmée et ayant reçu le NMV-r (n = 7 274) comparativement à celles n'ayant pas reçu le NMV-r (n = 126 152)¹⁶. Le risque de biais global est évalué comme étant modéré ([tableau 6](#)). L'efficacité estimée générale (1 – rapport de risques instantanés) du NMV-r dans la prévention des admissions à l'hôpital et du décès dans les 30 jours suivant un test positif est de 53,6 % (IC à 95 % de 6,6 à 77,0). Cependant, lorsque le NMV-r est administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, l'efficacité estimée augmente à 79,6 % (IC à 95 % de 33,9 à 93,8). Dans le sous-groupe de patients testés dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et ayant reçu le traitement le jour de leur test, l'efficacité estimée du NMV-r est de 89,6 % (IC à 95 % de 50,2 à 97,8). Cette étude est limitée par le risque de mauvaise classification de l'immunité hybride découlant d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 non diagnostiquée, les facteurs de confusion non mesurés, l'incapacité à évaluer l'observance thérapeutique et l'utilisation d'une méthode d'appariement pour concilier les interactions, ce qui a mené à de larges intervalles de confiance. De plus, le faible risque de maladie grave au sein de la population de l'étude fortement vaccinée limite davantage la précision des estimations et la capacité à explorer la modification de l'effet¹⁶.

La quatrième étude¹⁸ (Schwartz et ses collègues, 2023) est menée en Ontario, au Canada, et évalue les hospitalisations attribuables à la COVID-19 et la mortalité toutes causes confondues à 30 jours chez des patients non hospitalisés ayant reçu le NMV-r (8 876) comparativement aux patients n'ayant reçu aucun traitement antiviral (168 669) contre une infection confirmée par le SRAS-CoV-2¹⁸. Dans l'ensemble, selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 6](#)). Avant l'application de la pondération par probabilité inverse de traitement dérivée du score de propension, des différences majeures entre les groupes sont observées pour la plupart des variables. Les patients ayant reçu le NMV-r sont plus âgés (72 %

ont ≥ 70 ans), sont plus susceptibles d'avoir reçu au moins 3 doses de vaccin et présentent davantage d'affections comorbides. Après la pondération, aucune différence cliniquement importante n'est observée entre les covariables ($DMS \leq 0,03$). La fréquence des hospitalisations et des décès est significativement plus faible dans le groupe traité par le NMV-r que dans le groupe non traité (2,1 % contre 3,7 %). Le RC pondéré est de 0,56 (IC à 95 % de 0,47 à 0,67). Pour le décès seulement, le RC pondéré est de 0,49 (IC à 95 % de 0,39 à 0,62). Ces résultats demeurent constants sans égard aux différents groupes d'âge, aux interactions médicament-médicament potentielles, au statut vaccinal, ni aux maladies comorbides. Le nombre nécessaire de personnes à traiter pour prévenir un cas de forme grave de COVID-19 est de 62 (IC à 95 % de 43 à 80), mais on observe certaines variations dans différents sous-groupes. Cette étude est limitée par l'incapacité à évaluer les tests antigéniques rapides et le fait que l'observance thérapeutique n'est pas consignée dans les DSE. De plus, le recours au NMV-r est limité aux patients à haut risque, ce qui peut introduire un facteur de confusion important¹⁸.

Discussion

Les données probantes de qualité moyenne laissent croire que le NMV-r, comparativement à l'absence de traitement par le NMV-r, est associé à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation et du risque composé d'hospitalisation et de mortalité chez les adultes non hospitalisés considérés comme à risque élevé atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Cependant, une étude canadienne dont le risque de biais est modéré révèle que le NMV-r n'a pas d'effet significatif sur la réduction du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 chez les personnes entièrement vaccinées âgées de 70 ans et moins.

Le NMV-r peut également réduire le risque de complications graves comme une infection des voies respiratoires inférieures et une arythmie cardiaque. Le NMV-r pourrait être plus efficace en étant administré dès que possible après l'apparition des symptômes. Cependant, les facteurs de confusion non mesurés provenant des différences non prises en compte entre les patients traités et les

À noter

Les résultats des études d'observation indiquent que le nirmatrelvir-ritonavir réduit le risque d'hospitalisation, et d'hospitalisations ou de décès chez les adultes non hospitalisés ayant une infection légère ou modérée.

Limites

Les études fournissent peu d'information sur l'immunité hybride et le recours à d'autres antiviraux, et il y a des facteurs de confusion non contrôlés. Cela pourrait influencer sur l'applicabilité des résultats.

patients non traités, du recours concomitant à d'autres antiviraux et de l'immunité hybride découlant d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 pourraient influencer sur l'applicabilité de ces résultats.

Comparaison entre le NMV-r et le molnupiravir

Dix études comparent le NMV-r au molnupiravir^{15,20-28}, dont sept sont menées en Italie^{20-23,25,26,28}, deux aux États-Unis^{15,27} et une au Japon²⁴. Selon l'évaluation, sept études présentent un risque modéré de biais^{15,21,22,25-28}, alors que les trois autres ont un risque élevé de biais^{20,23,24} (tableau 8). Trois études portent sur le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation et de la mortalité, six études portent sur l'hospitalisation ou la mortalité attribuable à la COVID-19, quatre études portent sur les hospitalisations toutes causes confondues et trois études portent sur la mortalité. Les autres études portent chacune sur des critères relatifs à la tolérabilité et à l'innocuité, à la diminution de la charge virale sur les prélèvements nasopharyngés et au temps écoulé avant d'obtenir un résultat négatif au test de dépistage de la COVID-19 (tableau 9).

Résumé
Dix études d'observation comparent le nirmatrelvir-ritonavir au molnupiravir.

Risque de biais
Sept études présentent un risque de biais modéré et trois, un risque élevé.

Tableau 8

Évaluation du risque de biais — Forces et limites des études comparant le NMV-r au molnupiravir

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global		
Bajema 2022 ¹⁵									Groupes appariés, inclusion de données de DSE d'Anciens combattants	Impossibilité d'évaluer le moment d'apparition des symptômes
Cegolon 2023 ²⁸									Critères d'évaluation objectifs, résultats ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion	Possible sous-estimation des tests négatifs, différences quant à certaines caractéristiques de départ : âge, comorbidités et moment d'amorce du traitement

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global		
Cowman 2023 ²⁷									Critères d'évaluation objectifs, résultats ajustés pour tenir compte des éventuels facteurs de confusion	Impossibilité d'évaluer l'observance, absence de groupe témoin non traité, renseignements incomplets sur le statut vaccinal
Del-Borgo 2023 ²³									Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations, décès)	Autodéclaration subjective (signes vitaux, symptômes), possibles facteurs de confusion
Gentile 2022 ²¹									Critères d'évaluation chez des personnes âgées vaccinées durant la vague Omicron	Absence de groupe témoin non traité, absence de suivi systématique pour évaluer la clairance du virus
Manciulli 2023 ²⁵									Groupes appariés, critères d'évaluation objectifs	Patients entièrement vaccinés, NMV-r non disponible pendant la première moitié de la période à l'étude
Mazzitelli 2023 ²⁶									Critères d'évaluation objectifs, observance évaluée en demandant aux patients de rapporter le surplus de médicament	Autodéclaration des événements indésirables, absence de groupe témoin non traité
Mazzotta 2022 ²⁰									Évaluation de la réduction de la charge virale à titre d'indicateur intermédiaire objectif de l'activité du médicament chez une population largement vaccinée	Différences importantes dans les facteurs de risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 au début de l'étude
Mutoh 2023 ²⁴									Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations ou décès)	Étude rétrospective monocentrique, critères d'évaluation autodéclarés

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Tiseo 2022 ²²	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations ou décès)	Possible biais d'attribution des traitements

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

DSE = dossier de santé électronique; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir

Tableau 9

Mesures de l'effet déclarées par sous-groupes dans les études comparant le NMV-r au molnupiravir

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 60 ans	≥ 60 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections comorbides	Sans affections comorbides
Mortalité							
Bajema, 2022 ¹⁵	RRI = 1,08 (IC à 95 % de 0,62 à 1,89)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Manciulli, 2023 ²⁵	RR = 1,70 (IC à 95 % de 0,03 à 85,3)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mutoh, 2023 ²⁴	RR = 9,33 (IC à 95 % de 0,86 à 101,2)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hospitalisations toutes causes confondues							
Cowman, 2023 ²⁷	RC = 1,16 (IC à 95 % de 0,4 à 3,3)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Bajema, 2022 ¹⁵	RRI = 0,80 (IC à 95 % de 0,56 à 1,16) RRI = 1,07 (IC à 95 % de 0,83 à 1,37)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 60 ans	≥ 60 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections comorbides	Sans affections comorbides
Manciulli, 2023 ²⁵	RR = 1,28 (IC à 95 % de 0,29 à 5,62)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hospitalisations attribuables à la COVID-19							
Cowman, 2023 ²⁷	RCa = 2,61 (IC à 95 % de 0,34 à 20,13)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cegolon, 2023 ²⁸	RC = 5,80 (IC à 95 % de 0,28 à 122,16)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Gentile, 2022 ²¹	RR = 1,82 (IC à 95 % de 0,92 à 4,23)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mutoh, 2023 ²⁴	RR = 1,32 (IC à 95 % de 0,26 à 6,79)	N.D.	N.D.	RC = 0,70 (IC à 95 % de 0,39 à 1,27)	N.D.	N.D.	N.D.
Critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès							
Mazzotta, 2023 ²⁰	RC = 6,87 (IC à 95 % de 0,33 à 144,97)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Tiseo, 2022 ²²	RR = 1,03 (IC à 95 % de 0,99 à 1,07)	RRI = 1,46 (IC à 95 % de 0,21 à 9,92)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Remontée de la charge virale et récidence des symptômes							
Del-Borgo, 2022 ²³	RC = 0,56 (IC à 95 % de 0,37 à 0,8) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Évènements indésirables							
Mazzitelli, 2023 ²⁶	RR = 1,29 (IC à 95 % de 1,21 à 1,38)	RC = 0,41 (IC à 95 % de 0,27 à 0,65) ^a	N.D.	RC = 0,69 (IC à 95 % de 0,29 à 1,68)	N.D.	RC = 1,14 (IC à 95 % de 0,90 à 1,43)	N.D.

IC = intervalle de confiance; N.D. = non déclaré; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir; RC = rapport de cotes; RCa = rapport de cotes ajusté; RR = risque relatif; RRI = rapport de risques instantanés

Remarque : Seules les études qui présentent des résultats numériques apparaissent dans ce tableau.

^a Résultats statistiquement significatifs.

La première étude¹⁵ (Bajema et ses collègues, 2022) est menée aux États-Unis et évalue l'efficacité du NMV-r comparativement au molnupiravir dans la réduction du risque de décès ou d'hospitalisation toutes causes confondues à 30 jours chez les patients considérés comme à risque élevé ayant un résultat positif confirmé de COVID-19 et faisant partie de la base de données de l'administration de la santé des anciens combattants¹⁵. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 8](#)). Les dossiers des anciens combattants ayant un test positif à la COVID-19 sont appariés en fonction du traitement reçu, soit le NMV-r ou le molnupiravir (769 dans chaque groupe)³⁷. Dans les groupes appariés, 90 % des participants sont des hommes, l'âge médian est de 68 ans et la majorité sont blancs (72 % à 75 %), et le nombre médian de facteurs de risque associés à la forme grave de la COVID-19 est de 4. Dans l'ensemble, 26 % des patients sont non vaccinés. Comparativement aux participants recevant le molnupiravir, il y a une réduction statistiquement significative du risque absolu de décès chez les participants recevant le NMV-r (différence de taux = -7,89 événements par 1 000 personnes; IC à 95 % de -15,00 à -0,61), bien que le RR ne soit pas statistiquement significatif (RR = 0,14; IC à 95 % de 0,02 à 1,16). Aucune différence significative quant à l'hospitalisation à 30 jours ou au risque d'hospitalisation ou de décès à 80 jours n'a été observée chez les participants recevant le NMV-r par rapport au molnupiravir. L'incapacité à évaluer le moment réel de l'apparition des symptômes et les infections antérieures, qui peuvent procurer une immunité de fond et influencer sur l'efficacité du traitement antiviral, est une limite de cette étude. De plus, les patients sont principalement des hommes (90 %) et la saisie des résultats des patients non hospitalisés, notamment les hospitalisations et les traitements contre la COVID-19, pourrait être incomplète¹⁵.

La deuxième étude²⁸ (Cegolon et ses collègues, 2023) est menée en Italie et évalue l'efficacité du NMV-r (n = 102) et du molnupiravir (n = 116) comparativement à celle des soins usuels (n = 111) quant aux hospitalisations attribuables à la COVID-19, aux décès et au temps écoulé avant l'obtention d'un test par écouvillonnage négatif²⁸. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de

biais ([tableau 8](#)). Le taux d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 est de 2,9 % chez les patients recevant le NMV-r, et aucun patient (0 %) recevant le molnupiravir n'a été hospitalisé. Le délai médian avant l'obtention d'un test par écouvillonnage négatif est de sept jours chez les patients recevant le NMV-r comparativement à huit jours chez ceux recevant le molnupiravir. Cette étude est limitée par la sous-estimation potentielle du taux de tests négatifs, le faible nombre de participants et les différences initiales statistiquement significatives quant à l'âge, à l'immunodépression, au délai avant l'amorce du traitement et à l'utilisation de l'indice d'affection comorbide de Charlson, bien que ces facteurs aient été ajustés dans les analyses multivariées.

La troisième étude²⁷ (Cowman et ses collègues, 2023) est menée aux États-Unis et compare les risques d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 à 30 jours chez des patients non hospitalisés atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2 recevant le NMV-r (2 998) ou le molnupiravir (209)²⁷. Le risque de biais global de cette étude est évalué comme étant modéré ([tableau 8](#)). Au début de l'étude, les patients recevant le NMV-r sont significativement plus susceptibles d'être jeunes, d'être des femmes et d'avoir des taux plus faibles d'affections comorbides à risque, comme le cancer, une maladie rénale chronique et une affection cardiaque, comparativement aux patients recevant le molnupiravir. Il n'y a pas de différence statistiquement significative du RC non ajusté pour les hospitalisations toutes causes confondues ou les hospitalisations attribuables à la COVID-19 à 30 jours entre les patients recevant le NMV-r et ceux recevant le molnupiravir. Après l'ajustement pour tenir compte de l'âge et du nombre d'affections à haut risque, aucune différence statistiquement significative des risques d'hospitalisation n'est observée entre les patients recevant le NMV-r et ceux recevant le molnupiravir (RC = 1,16; IC à 95 % de 0,4 à 3,3; P = 0,79). Cette étude est limitée par l'incapacité à évaluer l'observance thérapeutique, l'absence de groupe témoin non traité et les renseignements possiblement incomplets sur le statut vaccinal des participants²⁷.

La quatrième étude²³ (Del-Borgo et ses collègues, 2023) est menée en Italie et compare l'efficacité et la tolérabilité du NMV-r, du molnupiravir et du remdésivir chez des adultes atteints de la COVID-19 à haut risque de progression vers une maladie grave²³. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque élevé de biais ([tableau 8](#)). Les patients admissibles sont atteints de la COVID-19 et traités de façon précoce dans une clinique. Ils sont évalués au début de l'étude pour déterminer la présence d'affections cliniques et d'une polypharmacie avant la prescription d'un antiviral à administration orale. Trente jours après l'amorce du traitement, des suivis téléphoniques sont effectués pour évaluer la persistance des symptômes (p. ex. toux, dyspnée, fièvre), l'évolution de la maladie (p. ex. pneumonie, hospitalisation, décès), le délai avant l'obtention d'un résultat négatif et les EI. Les patients sont également invités à tenir un journal de leurs symptômes, de leurs EI et de leurs signes vitaux pendant 30 jours. Durant la période d'observation de 10 mois, 389 patients ont reçu le NMV-r et 9 499 ont reçu le molnupiravir. Au début de l'étude, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients de chaque groupe présentent des différences statistiquement significatives, notamment quant à l'âge, au statut vaccinal, à l'immunodépression et aux affections cardiovasculaires et neurologiques. Dans le groupe du NMV-r, 93 % des patients sont entièrement vaccinés comparativement à 95 % des patients du groupe du molnupiravir. Les patients présentant des affections neurologiques et cardiovasculaires sont plus susceptibles de recevoir le molnupiravir que le NMR-v. Une analyse par sous-groupes des patients immunodéprimés (atteints d'une HM, d'une tumeur solide, d'une infection au VIH, d'une maladie auto-immune ou de toute autre maladie affaiblissant le système immunitaire, ou ayant reçu une greffe) a été effectuée²³.

Les taux de progression clinique, de progression vers une pneumonie et de syndrome de détresse respiratoire aiguë ou de décès non attribuable à la COVID-19 sont faibles et sont semblables dans les deux groupes (le taux de progression est de 1,3 % avec le NMV-r et de 2,8 % avec le molnupiravir)²³. Trois décès attribuables à la COVID-19 sont survenus, tous dans le groupe du molnupiravir.

Dans l'analyse primaire, le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du délai avant l'obtention d'un test négatif comparativement au molnupiravir (médiane = 8 jours contre 10 jours; $P < 0,001$) et la même constatation est faite dans l'analyse complémentaire du groupe immunodéprimé. Aucun EIG n'est déclaré dans les groupes; cependant, le groupe du NMV-r présente une incidence plus élevée d'EI (54 %) que le groupe du molnupiravir (22,5 %). La dysgueusie et la diarrhée représentent la majorité des EI déclarés dans le groupe du NMV-r. Des ACEI sont rapportés chez six patients du groupe du NMV-r et chez cinq patients du groupe du molnupiravir. Cette étude est potentiellement limitée par sa nature rétrospective, l'absence de groupe témoin non traité, les différences statistiquement significatives quant à l'âge et aux affections comorbides des patients entre les groupes au début de l'étude, et les résultats autodéclarés ([tableau 9](#))²³.

La cinquième étude²¹ (Gentile et ses collègues, 2022) comprend tous les patients transférés à l'unité des maladies infectieuses de l'université de Naples Federico II, dans la région de la Campanie, en Italie²¹. Dans l'ensemble, selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 8](#)). L'étude évalue l'hospitalisation attribuable à la COVID-19, l'hospitalisation toutes causes confondues, le décès et des critères d'évaluation relatifs l'innocuité chez 257 patients recevant le NMV-r (43,2 %) comparativement au molnupiravir (56,8 %) dans le traitement d'une infection confirmée par le SRAS-CoV-2. Les patients du groupe du molnupiravir sont plus âgés, ont un IMC plus faible et ont un taux plus élevé de maladie cardiaque chronique comparativement aux patients traités par le NMV-r. Un patient (0,9 %) du groupe du NMV-r a été hospitalisé comparativement à trois dans le groupe du molnupiravir (2,1 %). Aucun décès n'est survenu dans le groupe du NMV-r, comparativement à un dans le groupe du molnupiravir. Toutes les hospitalisations sont liées aux symptômes de la COVID-19. Le temps médian avant l'obtention d'un test négatif est de huit jours dans le groupe du NMV-r et de 10 jours dans le groupe du molnupiravir ($P < 0,01$). En tout, 37 EI sont observés (principalement la

dysgueusie, la diarrhée et la nausée) chez 31 personnes. Une proportion plus élevée de patients recevant le NMV-r déclarent des EI comparativement aux patients recevant le molnupiravir (16,2 % contre 8,9 %); cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative. Les patients recevant le NMV-r ont un risque significativement plus élevé de présenter une dysgueusie que ceux recevant le molnupiravir (9,0 % contre 2,7 %; $P < 0,05$). Seulement 2 patients (0,8 %) traités par le molnupiravir ont abandonné le traitement en raison d'EI (un en raison de crises épileptiques et l'autre en raison d'étourdissements). Cette étude est limitée par l'absence de groupe témoin non traité et les différences initiales entre les deux groupes²¹.

La sixième étude²⁵ (Manciulli et ses collègues, 2023) est menée en Italie et évalue les hospitalisations ou les décès attribuables à la COVID-19 à 28 jours, et la tolérabilité du médicament chez des patients considérés comme à risque élevé atteints de la COVID-19 et traités par le NMV-r (120 patients, 15,4 %) ou le molnupiravir (205 patients; 26,3 %), ainsi que par le sotrovimab et le remdésivir²⁵. Le risque de biais de cette étude est évalué comme étant modéré ([tableau 8](#)). Dans l'ensemble, l'âge médian des participants est de 69,9 ans, 50,4 % sont des hommes, 36 % sont immunodéprimés, 52 % sont atteints d'une maladie cardiaque chronique et 84 % sont entièrement vaccinés. Le groupe recevant le NMV-r présente le pourcentage le plus élevé de personnes vaccinées (97 %) et le groupe recevant le molnupiravir présente le pourcentage le plus élevé de personnes obèses (30 %). Aucun décès n'est survenu dans les groupes du NMV-r et du molnupiravir. Dans le groupe du NMV-r, 2,5 % des patients ont été hospitalisés, alors que c'est le cas de 1,9 % des patients du groupe du molnupiravir. Dans l'analyse ajustée selon la méthode de pondération par probabilité inverse de traitement dérivée du score de propension, aucune différence statistiquement significative dans les taux d'hospitalisation ou de décès attribuable à la COVID-19 au jour 28 n'est observée entre le groupe du NMV-r ou du molnupiravir et le groupe de référence ayant reçu le remdésivir. Dans le groupe du molnupiravir, 5 % des patients (10 sur 205) présentent une intolérance au médicament, alors que dans le groupe du NMV-r,

c'est le cas de 3 % des patients (6 sur 120). Seuls des patients du groupe du molnupiravir ont arrêté le traitement en raison d'une intolérance (5 patients; 2,5 %). Cette étude est limitée notamment par le fait que la plupart des patients sont entièrement vaccinés et que le NMV-r n'était pas disponible en Italie dans la première moitié de la période de l'étude²⁵.

La septième étude²⁶ (Mazzitelli et ses collègues, 2023) porte sur tous les patients adressés à la clinique de consultation externe pour le traitement précoce de la COVID-19 de l'unité des maladies infectieuses de l'hôpital universitaire de Padoue, en Italie²⁶. Globalement, selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 8](#)). L'étude compare de façon rétrospective la tolérabilité et l'innocuité du NMV-r à celles du molnupiravir. Des 909 patients inclus, le molnupiravir est prescrit à 407 patients (44,8 %), alors que le NMV-r est prescrit à 502 patients (55,2 %). Dans l'ensemble, 124 des 909 patients (13,6 %) présentent des EI à la suite de la prise des antiviraux. Les effets secondaires les plus courants sont la dysgueusie (7,4 %), les ballonnements (2,3 %), la diarrhée (2,1 %) et la nausée ou les vomissements (2 %). Trois patients (0,3 %) présentent une réaction d'hypersensibilité grave (2 traités par le molnupiravir et 1 traité par le NMV-r). La proportion de patients présentant un EI est significativement plus élevée dans le groupe du NMV-r que dans le groupe du molnupiravir (96 sur 502; 19,1 % contre 28 sur 407; 6,9 %; $P < 0,05$). La prévalence de la dysgueusie et de la diarrhée est aussi significativement plus élevée dans le groupe du NMV-r que dans le groupe du molnupiravir. Chez les patients déclarant des EI, aucune interaction médicamenteuse n'est détectée entre les médicaments pris en concomitance de façon continue et les médicaments antiviraux prescrits. En tout, 27 patients (3 %) ont visité les urgences, 4 patients (0,3 %) ont été hospitalisés et 2 patients (0,2 %) sont décédés. L'étude est limitée par l'évaluation subjective de certains EI (autodéclarés), l'absence de groupe témoin non traité, et l'incapacité à évaluer la toxicité biochimique pour déterminer le profil d'innocuité réel des traitements²⁶.

La huitième étude²⁰ (Mazzotta et ses collègues, 2023) est menée en Italie et évalue la diminution potentielle de la charge virale entre les jours 1 et 7 sur les prélèvements nasopharyngés, les hospitalisations attribuables à la COVID-19 et les décès toutes causes confondues chez des patients non hospitalisés ayant reçu le NMV-r (84 patients), le remdésivir (118 patients), le molnupiravir (117 patients) ou le sotrovimab (202 patients) pour traiter la COVID-19 de forme légère ou modérée²⁰. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque élevé de biais ([tableau 8](#)). Les patients font l'objet d'un suivi téléphonique pendant 30 jours. Dans l'ensemble, 48 % des patients sont des femmes, 90 % sont vaccinés, et l'âge médian est de 66 ans. Les sous-lignées BA.1 et BA.2 du variant Omicron sont détectées chez 73 % et 27 % des patients, respectivement, et la charge virale initiale moyenne exprimée selon le log₂ de la valeur de cycle seuil est de 4,12 (écart type = 0,27) soit 4,16 pour BA.1 et 4,01 pour BA.2. Si on considère la réduction de la charge virale comme un marqueur de l'activité virale in vivo, le NMV-r est significativement plus efficace que le molnupiravir pour réduire la charge virale ($P < 0,0001$) chez les patients infectés par les sous-lignées BA.1 d'Omicron; cependant, il n'y a pas de différence dans l'activité entre le NMV-r et le molnupiravir chez les patients infectés par la sous-lignée BA.2. Après 30 jours de suivi, dans le groupe du molnupiravir, 2,3 % des patients avaient été hospitalisés en raison de la COVID-19 ou étaient décédés (toutes causes confondues); dans le groupe du molnupiravir, aucun patient n'avait été hospitalisé ni n'était décédé. Cette étude est limitée notamment par les différences statistiquement significatives dans les facteurs de risque initiaux relatifs à la progression vers une forme grave de COVID-19 entre les groupes, les visites sans hospitalisation comprenant une évaluation médicale, et le fait que la mesure des signes vitaux et les tests de laboratoire ont été effectués au début de l'étude (premier jour du traitement) et après sept jours²⁰.

La neuvième étude²⁴ (Mutoh et ses collègues, 2023) compare l'efficacité (hospitalisation ou décès attribuable à la COVID-19) et l'innocuité du NMV-r et du molnupiravir dans un contexte communautaire réel durant la vague du sous-variant BA.5 d'Omicron au Japon²⁴. Le risque de biais global de cette étude est

évalué comme étant élevé ([tableau 8](#)). Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes dans les taux d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 (2,8 % dans le groupe du molnupiravir contre 3,5 % dans le groupe du NMV-r; $P = 0,978$) ou de décès (0,4 % dans le groupe du molnupiravir contre 3,5 % dans le groupe du NMV-r; $P = 0,104$). Le taux d'EI est de 2,7 % dans le groupe du molnupiravir et de 5,3 % dans le groupe du NMV-r, et le taux d'abandon du traitement est de 2,7 % dans le groupe du molnupiravir et de 5,3 % dans le groupe du NMV-r. L'efficacité en contexte réel du molnupiravir et du NMV-r est semblable chez les adultes âgés et les adultes présentant un risque élevé de progression de la maladie. L'incidence des hospitalisations et des décès est faible. Concernant la cause de décès, un patient dans le groupe du molnupiravir est décédé d'un cancer gastrique en phase terminale au jour 6, et 2 patients du groupe du NMV-r sont décédés d'un évènement cardiaque aigu soupçonné à leur domicile après avoir terminé le traitement sans être hospitalisés (aux jours 8 et 24). Dans l'ensemble, 274 patients (96,8 %) ont terminé le traitement. Des EI sont signalés par 6 patients (2,7 %) dans le groupe du molnupiravir et par 3 patients (5,3 %) dans le groupe du NMV-r ($P = 0,264$). Les EI signalés dans le groupe du molnupiravir sont la fatigue générale (deux patients) et la nausée, les éruptions cutanées, les maux de gorge et la diarrhée (un patient chacun). Les EI signalés dans le groupe du NMV-r sont la nausée, la fatigue générale et l'exacerbation d'une pneumonie interstitielle préexistante (un patient chacun). De plus, 3 patients (1,3 %) du groupe du molnupiravir et 2 patients (3,5 %) du groupe du NMV-r ont abandonné le traitement et ont été hospitalisés. Tous les patients hospitalisés sont passés au remdésivir. Aucun EIG n'est signalé dans les groupes. Cette étude est limitée par sa nature observationnelle et rétrospective à centre unique, la collecte des données sur les résultats à 28 jours par entrevue téléphonique (données subjectives), l'absence de données sur les patients atteints de la COVID-19 n'ayant pas reçu d'antiviraux, et la probabilité que le molnupiravir soit prescrit aux patients plus âgés, à ceux ayant un indice fonctionnel plus faible, et à ceux présentant des affections comorbides, puisque le NMV-r est contrindiqué chez les personnes ayant une insuffisance rénale. Cela pourrait expliquer le

taux de mortalité plus élevé observé dans d'autres études avec le molnupiravir comparativement au NMV-r, puisqu'il est plus probable que le molnupiravir soit prescrit à des patients présentant plusieurs affections comorbides et prenant plusieurs médicaments²⁴.

La dixième étude²² (Tiseo et ses collègues, 2023) est menée en Italie et évalue le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation ou du décès à 30 jours et l'innocuité chez des patients non hospitalisés atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2 recevant le NMV-r (252 patients), le molnupiravir (114 patients) ou le remdésivir (196 patients)²². Dans l'ensemble, le risque de biais de cette étude est modéré ([tableau 8](#)). Le critère d'évaluation composé est survenu chez 0,8 % des patients recevant le NMV-r comparativement à 1,8 % de ceux recevant le molnupiravir. Les patients recevant le NMV-r (41 %) sont significativement plus susceptibles d'obtenir un résultat négatif au prélèvement nasopharyngé dans les 10 jours suivant le premier test positif que ceux recevant le molnupiravir (26 %). Le NMV-r est aussi associé à un taux significativement plus élevé d'EI (49 %) que le molnupiravir (21 %); $P < 0,001$. L'EI le plus fréquent dans le groupe du NMV-r est la dysgueusie (42 % des patients), et 2,1 % des patients ont abandonné le traitement par le NMV-r en raison d'un EI, comparativement à 3,7 % des patients du groupe du molnupiravir. Le rebond est également plus fréquent dans le groupe du NMV-r (2,1 %) que dans le groupe du molnupiravir (1,8 %). Cette étude est limitée par le risque de biais d'attribution des traitements et de facteurs de confusion résiduels dans les trois groupes de l'étude. Au début de l'étude, le taux de vaccination est plus élevé chez les patients recevant le NMV-r que chez ceux recevant le molnupiravir²².

Discussion

Les données probantes issues de huit études évaluées comme ayant un risque modéré ou élevé de biais laissent croire que le NMV-r est comparable au molnupiravir quant à la réduction du risque d'hospitalisation ou de mortalité chez les patients atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Dans une étude, le NMV-r est associé à un délai significativement plus court avant

À noter

Selon des études d'observation, le nirmatrelvir-ritonavir serait comparable au molnupiravir quant à la réduction du risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes non hospitalisés avec infection légère ou modérée.

l'obtention d'un résultat négatif au test de dépistage de la COVID-19 que le molnupiravir, bien que les taux de progression clinique, de progression vers une pneumonie et de décès soient semblables dans les deux groupes. Le NMV-r est plus efficace que le molnupiravir pour réduire la charge virale chez les patients infectés par la sous-lignée BA.1 d'Omicron; cependant, aucune différence quant à l'activité virale n'est observée entre le NMV-r et le molnupiravir chez les patients infectés par la sous-lignée BA.2.

Cinq études présentent des résultats sur les EI. Toutes les études rapportent un taux plus élevé d'EI légers ou modérés (dysgueusie et diarrhée) chez les personnes recevant le NMV-r que chez celles recevant le molnupiravir. Dans trois des cinq études, le taux d'EI est significativement plus élevé chez les personnes recevant le NMV-r que chez celles recevant le molnupiravir. Les ACEI sont rapportés dans deux études. Dans une étude, aucun patient du groupe du NMV-r n'a abandonné le traitement en raison d'EI, alors que cinq patients l'ont fait dans le groupe du molnupiravir. Dans la deuxième étude, un nombre semblable de patients ont abandonné l'étude en raison d'EI dans les deux groupes (5 contre 6). La généralisabilité de ces résultats est limitée par les facteurs de confusion potentiels, la petite taille des échantillons, la subjectivité des résultats autodéclarés dans certaines études, et la méthodologie rétrospective et à centre unique.

Comparaison entre le NMV-r et le remdésivir

Quatre études menées en Italie comparent le NMV-r au remdésivir^{20,22,23,25}. Trois études examinent le critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès, deux études examinent les hospitalisations attribuables à la COVID-19, une étude examine la tolérabilité et le délai avant l'obtention d'un résultat négatif au test de dépistage de la COVID-19, et l'autre étude examine la diminution de la charge virale sur les prélèvements nasopharyngés ([tableau 11](#)). Selon l'évaluation, deux études ont un risque modéré de biais, alors que les deux autres ont un risque élevé de biais ([tableau 10](#)).

À noter

Selon des études d'observation, comparativement au molnupiravir, le nirmatrelvir-ritonavir serait associé à une incidence supérieure d'EI légers ou modérés, notamment, la dysgueusie (altération du goût) et la diarrhée.

Limites

Les études portent sur des échantillons de petite taille et des critères d'évaluation autodéclarés, et il y a des facteurs de confusion non contrôlés. Cela pourrait influencer sur la généralisabilité des résultats.

Résumé

Quatre études d'observation comparent le nirmatrelvir-ritonavir au remdésivir.

Tableau 10

Évaluation du risque de biais — Forces et limites des études comparant le NMV-r au remdésivir

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Del-Borgo 2023 ²³	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations, décès)	Autodéclaration subjective (signes vitaux, symptômes), possibles facteurs de confusion
Manciulli 2023 ²⁵	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Groupes appariés, critères d'évaluation objectifs	Patients entièrement vaccinés, NMV-r non disponible pendant la première moitié de la période à l'étude
Mazzotta 2022 ²⁰	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Évaluation de la réduction de la charge virale à titre d'indicateur intermédiaire objectif de l'activité du médicament chez une population largement vaccinée	Différences importantes dans les facteurs de risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 au début de l'étude
Tiseo 2022 ²²	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations ou décès)	Possible biais d'attribution des traitements

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir

Risque de biais
Parmi ces études, 2 présentent un risque de biais modéré et 2, un risque élevé.

Tableau 11

Mesures de l'effet déclaré par sous-groupes dans les études comparant le NMV-r au remdésivir

Auteur principal, année	Critères d'évaluation globaux	< 60 ans	≥ 60 ans	Personnes vaccinées	Personnes non vaccinées	Affections comorbides	Sans affections comorbides
Mortalité							
Manciulli, 2023 ²⁵	RR = 0,23 (IC à 95 % de 0,01 à 4,87)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Hospitalisations toutes causes confondues							
Manciulli, 2023 ²⁵	RR = 0,51 (IC à 95 % de 0,13 à 1,91)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès attribuables à la COVID-19							
Manciulli, 2023 ²⁵	RRI = 0,51 (IC à 95 % de 0,11 à 2,28)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Tiseo, 2023 ²²	RR = 1,03 (IC à 95 % de 0,99 à 1,07)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mazzotta, 2023 ²⁰	RR = 6,76 (IC à 95 % de 0,32 à 139,1)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Remontée de la charge virale et récurrence des symptômes							
Del-Borgo, 2022 ²³	RC = 0,56 (IC à 95 % de 0,37 à 0,85) ^a	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mazzotta, 2023 ²⁰	RR = 1,00 (IC à 95 % de 0,96 à 1,04)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

IC = intervalle de confiance; NMV-r = nirmatrelvir-ritonavir; N.D. = non déclaré, soit aucune différence statistiquement significative déclarée; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport de risques instantanés

^a Résultat statistiquement significatif.

La première étude²³ (Del-Borgo et ses collègues, 2023) est menée en Italie et compare l'efficacité et la tolérabilité du NMV-r ou du remdésivir à celle du molnupiravir chez des adultes atteints de la COVID-19 présentant un risque élevé de progression vers une maladie grave²³. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque élevé de biais ([tableau 10](#)). Les patients admissibles sont atteints de la COVID-19 et traités de façon précoce dans une clinique. Ils sont évalués au début de l'étude pour déterminer la présence d'affections cliniques et d'une polypharmacie avant de se faire prescrire un antiviral à administration orale. Trente jours après l'amorce du traitement, des suivis téléphoniques sont effectués pour évaluer la persistance des symptômes (p. ex. toux, dyspnée, fièvre), l'évolution de la maladie (p. ex. pneumonie, hospitalisation, décès), le délai avant l'obtention d'un résultat négatif et les EI. Les patients sont également invités à noter leurs symptômes, leurs EI et leurs signes vitaux dans un journal pendant 30 jours. Durant la période d'observation de 10 mois, 389 patients ont reçu le NMV-r et 230 ont reçu le remdésivir. Au début de l'étude, des différences statistiquement significatives dans les caractéristiques cliniques et démographiques des patients de chaque groupe sont observées, notamment quant à l'âge, au statut vaccinal, à l'immunodépression et aux affections cardiovasculaires et neurologiques. Dans le groupe du NMV-r, 93 % des patients sont entièrement vaccinés, comparativement à 86 % des patients du groupe du remdésivir. Les patients immunodéprimés sont plus susceptibles de recevoir le remdésivir. Une analyse par sous-groupes des patients immunodéprimés (atteints d'une HM, d'une tumeur solide, d'une infection au VIH, d'une maladie auto-immune ou de toute autre maladie affectant le système immunitaire, ou ayant reçu une greffe) a été effectuée²³.

Le taux de progression clinique, de progression vers une pneumonie et de syndrome de détresse respiratoire aiguë ou de décès attribuable ou non à la COVID-19 est faible et semblable dans les deux groupes (le taux de progression est de 1,3 % avec le NMV-r et de 3 % avec le remdésivir)²³. Un décès attribuable à la COVID-19 est survenu dans le groupe du remdésivir, alors qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe du NMV-r. Dans l'analyse primaire, le NMV-r

est associé à une réduction statistiquement significative du délai avant l'obtention d'un test négatif comparativement au remdésivir (médiane de 8 jours contre 10 jours) et la même constatation est faite dans l'analyse par sous-groupes des patients immunodéprimés. Aucun EIG n'est déclaré dans les groupes; cependant, le groupe du NMV-r présente une incidence plus élevée d'EI (54 %) que le groupe du remdésivir (14,8 %). La dysgueusie et la diarrhée représentent la majorité des EI déclarés dans le groupe du NMV-r. Des ACEI sont rapportés chez six patients du groupe du NMV-r et chez deux patients du groupe du remdésivir. Cette étude est potentiellement limitée par sa nature rétrospective, l'absence de groupe témoin non traité, les différences statistiquement significatives entre les groupes quant à l'âge et aux affections comorbides des patients au début de l'étude, et les résultats autodéclarés ([tableau 10](#))²³.

La deuxième étude²⁵ (Manciulli et ses collègues, 2023) est aussi menée en Italie et évalue les hospitalisations et les décès à 28 jours, et la tolérabilité du médicament chez des patients considérés comme à risque élevé atteints de la COVID-19 et traités par le NMV-r (120 patients), le remdésivir (142 patients) ou le molnupiravir (120 patients)²⁵. Le risque de biais de cette étude est modéré ([tableau 10](#)). Dans l'ensemble, l'âge médian des participants est de 69,9 ans, 50,4 % sont des hommes, 36 % sont immunodéprimés, 52 % sont atteints d'une maladie cardiaque chronique et 84 % sont entièrement vaccinés. Le groupe recevant le NMV-r présente le pourcentage le plus élevé de personnes vaccinées (97 %) et le groupe recevant le remdésivir présente le pourcentage le plus élevé de fumeurs (31 %)²⁵.

Deux décès sont survenus dans le groupe du remdésivir (1,4 %), alors qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe du NMV-r²⁵. Dans le groupe du NMV-r, 2,5 % des patients ont été hospitalisés, alors que c'est le cas de 4,9 % des patients du groupe du remdésivir. Dans l'analyse ajustée selon la méthode de pondération par probabilité inverse de traitement dérivée du score de propension, aucune différence statistiquement significative dans les taux d'hospitalisation ou de décès attribuable à la COVID-19 au jour 28

n'est observée entre le groupe du NMV-r ou du molnupiravir et le groupe de référence ayant reçu le remdésivir. Dans le groupe du NMV-r, 5 % des patients (6 sur 120) présentent une intolérance au médicament, alors que dans le groupe du remdésivir, c'est le cas de 4 % des patients (5 sur 142). Dans le groupe du NMV-r, aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une intolérance, alors que c'est le cas de trois patients du groupe du remdésivir (2,1 %). Cette étude est limitée notamment par le fait que la plupart des patients sont entièrement vaccinés et que le NMV-r n'était pas disponible en Italie dans la première moitié de la période de l'étude ([tableau 10](#))²⁵.

La troisième étude²⁰ (Mazzotta et ses collègues, 2023) est aussi menée en Italie et évalue la diminution potentielle de la charge virale entre le jour 1 et 7 sur les prélèvements nasopharyngés, les hospitalisations attribuables à la COVID-19 et les décès toutes causes confondues chez les patients non hospitalisés recevant le NMV-r (84 patients), le remdésivir (118 patients), le molnupiravir (117 patients) ou le sotrovimab (202 patients) pour traiter la COVID-19 de forme légère ou modérée²⁰. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque élevé de biais ([tableau 10](#)). Les patients font l'objet d'un suivi téléphonique pendant 30 jours. Dans l'ensemble, 48 % des patients sont des femmes, 90 % sont vaccinés, et l'âge médian est de 66 ans. Les sous-lignées BA.1 et BA.2 du variant Omicron sont détectées chez 73 % et 27 % des patients, respectivement, et la charge virale initiale moyenne exprimée selon le log₂ de la valeur de cycle seuil est de 4,12 (écart type = 0,27), soit 4,16 pour BA.1 et 4,01 pour BA.2. Si on considère la réduction de la charge virale comme un marqueur de l'activité virale *in vivo*, l'activité antivirale du NMV-r est plus forte chez les patients infectés par les sous-lignées BA.1 et BA.2 d'Omicron que celle du remdésivir. Après 30 jours de suivi, dans le groupe du NMV-r, 2,3 % des patients avaient été hospitalisés en raison de la COVID-19 ou étaient décédés (toutes causes confondues); dans le groupe du remdésivir, aucun patient n'avait été hospitalisé ni n'était décédé. Cette étude est limitée notamment par les différences statistiquement significatives dans les facteurs de risque initiaux relatifs à la progression vers une forme grave de COVID-19 entre les groupes, les visites sans hospitalisation

comprenant une évaluation médicale, et le fait que la mesure des signes vitaux et les tests de laboratoire ont été effectués au début de l'étude (premier jour du traitement) et après sept jours²⁰.

La quatrième étude²² (Tiseo et ses collègues, 2023) est menée en Italie et évalue le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation ou du décès à 30 jours et l'innocuité du traitement chez des adultes non hospitalisés atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2 recevant le NMV-r (252 patients), le schéma thérapeutique de 3 jours du remdésivir (196 patients) ou le molnupiravir (114 patients)²². Dans l'ensemble, le risque de biais de cette étude est modéré ([tableau 10](#)). Le critère d'évaluation composé est survenu chez 0,8 % des patients recevant le NMV-r comparativement à 5,3 % de ceux recevant le remdésivir. Les patients recevant le NMV-r (41 %) sont significativement plus susceptibles d'obtenir un résultat négatif au prélèvement nasopharyngé dans les 10 jours suivant le premier test positif que ceux recevant le remdésivir (20 %); $P < 0,001$. Le NMV-r est aussi associé à un taux significativement plus élevé d'EI (49 %) que le remdésivir (4,66 %); $P < 0,001$. L'EI le plus fréquent dans le groupe du NMV-r est la dysgueusie (42 % des patients); 2,1 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un EI dans le groupe du NMV-r, comparativement à 0 % dans le groupe du remdésivir. Le rebond est également plus fréquent dans le groupe du NMV-r (2,1 %) que dans le groupe du remdésivir (0 %). Cette étude est limitée par le risque de biais d'attribution des traitements et de facteurs de confusion résiduels dans les trois groupes de l'étude. Au début de l'étude, les patients recevant le remdésivir sont plus âgés et présentent davantage d'affections comorbides que les patients recevant le NMV-r, et le taux de vaccination de ces derniers est plus élevé²².

Discussion

Les données probantes pour lesquelles le risque de biais est modéré ou élevé donnent à penser que le NMV-r est comparable au remdésivir quant à la réduction du risque de critère d'évaluation composé d'hospitalisation et de décès chez les adultes non

À noter

Les résultats d'études d'observation indiquent que le nirmatrelvir-ritonavir serait comparable au remdésivir pour la réduction du risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes non hospitalisés.

hospitalisés considérés comme à risque élevé infectés par le SRAS-CoV-2. Le NMV-r est associé à une activité antivirale plus forte chez les personnes infectées par les sous-lignées BA.1 et BA.2 du variant Omicron.

Trois études présentent des résultats sur les EI. Bien qu'aucun EIG ne soit rapporté dans les études, une étude révèle que les personnes ayant reçu le NMV-r sont significativement plus susceptibles de présenter des EI légers ou modérés. Dans une autre étude, 42 % des personnes recevant le NMV-r présentent une dysgueusie, et 46 % déclarent des EI, comparativement à 21 % de celles recevant le remdésivir. Les limites de l'étude, comme la subjectivité de l'autodéclaration, les différences initiales entre les groupes, et les faibles normes de déclaration, peuvent influencer sur la généralisabilité des résultats.

Comparaison entre le NMV-r et les soins usuels

Une étude d'observation²⁸ (Cegolon et ses collègues, 2023) compare le NMV-r aux soins usuels²⁸. Cette étude est menée en Italie et évalue l'efficacité du NMV-r (102 patients), du molnupiravir (116 patients) et du sotrovimab (57 patients) comparativement à celle des soins usuels (111 patients) quant aux hospitalisations attribuables à la COVID-19, aux décès et au temps écoulé avant l'obtention d'un test par écouvillonnage négatif. Selon l'évaluation, l'étude présente un risque modéré de biais ([tableau 12](#)).

À noter

Les résultats d'études d'observation indiquent que le nirmatrelvir-ritonavir serait associé à une plus grande incidence d'EI légers ou modérés que le remdésivir, notamment la dysgueusie (altération du goût).

Limites

Les critères d'évaluation autodéclarés, les faibles normes de déclaration et les différences dans les caractéristiques des patients au début du traitement pourraient influencer sur la généralisabilité des résultats.

Résumé

Une étude d'observation compare le nirmatrelvir-ritonavir aux soins usuels.

Tableau 12

Évaluation du risque de biais — Forces et limites de l'étude comparant le NMV-r aux soins usuels

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Cegolon 2023 ²⁸	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs, résultats ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion	Possible sous-estimation des tests négatifs, différences initiales quant à l'âge, aux comorbidités et au moment d'amorce du traitement

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écart par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

Le taux d'hospitalisations attribuables à la COVID-19 est de 2,9 % chez les patients recevant le NMV-r et de 7,2 % chez ceux recevant les soins usuels²⁸. Seulement deux décès attribuables à la COVID-19 sont survenus durant la période de l'étude, et les deux patients recevaient les soins usuels. Les personnes recevant le NMV-r sont significativement moins susceptibles d'être hospitalisées que celles recevant les soins usuels (RCa = 0,16; IC à 95 % de 0,03 à 0,89). Le taux d'obtention d'un résultat négatif au test de dépistage de la COVID-19 est significativement plus élevé chez les personnes recevant le NMV-r que chez celles recevant les soins usuels (RR1a = 1,68; IC à 95 % de 1,25 à 2,26)²⁸.

Le délai médian avant l'obtention d'un premier test négatif est de 7 jours chez les patients recevant le NMV-r et de 11 jours chez patients recevant les soins usuels²⁸. Comparativement aux patients recevant les soins usuels, les patients recevant le NMV-r sont plus susceptibles d'obtenir un résultat de test négatif au cours des cinq à neuf premiers jours après leur diagnostic de COVID-19 (quatre patients doivent être traités par le NMV-r pour obtenir un résultat

Risque de biais

L'étude présente un risque de biais modéré.

négatif dans cette fenêtre de temps). Cependant, le fait d'avoir reçu trois ou quatre doses du vaccin contre la COVID-19 est associé de façon statistiquement significative à une réduction du délai avant l'obtention d'un test négatif. Cette étude est limitée par la sous-estimation potentielle du taux de tests négatifs, le faible nombre de participants et les différences initiales statistiquement significatives quant à l'âge, à l'immunodépression, au délai avant l'amorce du traitement, et à l'utilisation de l'indice d'affection comorbide de Charlson, bien que ces facteurs aient été ajustés dans les analyses multivariées.

Discussion

Les données probantes dont le risque de biais est évalué comme étant modéré laissent croire que le NMV-r est plus efficace que les soins usuels pour réduire les hospitalisations attribuables à la COVID-19. Le NMV-r est aussi associé à un taux de tests négatifs plus élevé et à un délai plus court avant l'obtention du premier test négatif que les soins usuels. Les limites de cette étude, comme la petite taille de l'échantillon et les différences initiales, peuvent influencer sur la généralisabilité des résultats.

Études évaluant des populations particulières parmi la documentation relevée

Personnes âgées

Deux études d'observation évaluent l'efficacité et l'innocuité du NMV-r et du molnupiravir dans le traitement de la COVID-19 chez les personnes âgées^{29,30}. Selon l'évaluation, les deux études présentent un risque modéré de biais ([tableau 13](#)).

À noter

L'étude laisse entendre que le nirmatrelvir-ritonavir serait plus efficace que les soins usuels pour réduire les hospitalisations et le délai avant l'obtention d'un résultat négatif au test de dépistage de la COVID-19.

Limites

L'étude porte sur un échantillon de petite taille, et il y a des différences dans les caractéristiques des patients au début du traitement. Cela pourrait influencer sur la généralisabilité des résultats.

Résumé

On relève 5 populations traitées : personnes âgées, avec greffe d'organe plein, atteintes de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, d'hémopathie maligne ou de maladie rhumatismale auto-immune systémique.

À noter

L'efficacité est semblable chez ces 5 populations et chez la population générale. Les hospitalisations et les décès sont réduits par rapport à l'absence de traitement, et l'efficacité est semblable aux autres traitements.

Tableau 13

Évaluation du risque de biais — Forces et limites des études axées sur les personnes âgées

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Bruno 2022 ²⁹	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs, aborde la sous-estimation des effets secondaires autodéclarés	Étude rétrospective monocentrique
Gentry 2023 ³⁰	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs, appariement sur score de propension	Peu de femmes (5 %), tolérabilité et observance insuffisamment abordées

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

La première étude²⁹ (Bruno et ses collègues, 2022) comprend 168 patients âgés de 80 ans et plus²⁹. Parmi ceux-ci, 21 ont reçu le NMR-v et 147, le molnupiravir. Sur 21 hospitalisations déclarées après 28 jours, 9 sont attribuables à la COVID-19 et les patients concernés présentent des signes de pneumonie grave menant à une insuffisance respiratoire aigüe. Les 12 autres hospitalisations sont attribuables à d'autres causes, dont 2 à une insuffisance cardiaque congestive, 1 à des douleurs abdominales, 1 à un accident vasculaire cérébral, et 8 à un déclin de l'état de santé général, comme une déshydratation grave, une cachexie sénile et des difficultés d'alimentation. Dans l'ensemble, aucune différence significative concernant les hospitalisations et les décès n'est observée entre le NMV-r et le molnupiravir. Les résultats de l'étude révèlent que le molnupiravir est associé à une diminution statistiquement significative des variables du critère d'évaluation composé chez les

femmes âgées et les patients inadéquatement vaccinés²⁹. De plus, l'étude révèle que les taux d'hospitalisations et de décès à 28 jours demeurent faibles dans la population âgée en général.

La deuxième étude³⁰ (Gentry et ses collègues, 2023) porte sur 813 patients traités par le NMV-r, 557 patients traités par le molnupiravir et 1 370 patients non traités par un antiviral³⁰. Ces patients sont des anciens combattants américains âgés de 65 ans et plus atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Une proportion plus faible de patients recevant le NMV-r (4,19 %) sont hospitalisés ou décédés (critère d'évaluation composé) au jour 30 que de patients recevant le molnupiravir (5,57 %); cependant, cette différence n'est pas significative³⁰. De plus, les patients ne recevant aucun traitement (10,15 %) sont significativement plus susceptibles d'être hospitalisés ou décédés à 30 jours que les patients traités par le NMV-r (4,19 %) ou le molnupiravir (5,57 %).

Il convient toutefois de tenir compte de certaines limites. Dans la première étude, seule une faible proportion de patients (12,5 %) reçoivent le NMV-r, ce qui pourrait influencer sur la généralisabilité des résultats²⁹. Dans la deuxième étude, des différences initiales sont relevées entre les patients recevant le NMV-r et ceux recevant le molnupiravir, particulièrement quant au nombre de médicaments pris de manière concomitante pour lesquels il y a des mises en garde ou des contreindications relatives au NMV-r. Cependant, le biais en découlant est quelque peu limité puisque les comparaisons ont été ajustées pour tenir compte des facteurs de confusion au moyen d'un appariement des scores de propensity³⁰.

Discussion

Les données probantes issues de ces études d'observation révèlent que le NMV-r est associé à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées atteintes d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2 comparativement au molnupiravir ou à l'absence de traitement. Cependant, il est important de tenir compte des limites de ces études dans l'interprétation des résultats.

Personnes ayant reçu une greffe d'organe plein

Deux études menées aux États-Unis sont axées sur les hospitalisations et les décès chez les personnes ayant reçu une greffe d'organe plein et recevant le NMV-r pour traiter une forme légère ou modérée de COVID-19^{31,32}. Selon l'évaluation, les deux études présentent un risque de biais modéré (tableau 14).

Tableau 14

Évaluation du risque de biais – Forces et limites des études axées sur les personnes ayant reçu une greffe d'organe plein

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global		
Radcliff 2022 ³²									Résultats cohérents avec ceux d'études antérieures	Échantillon de petite taille, suivi limité, impossibilité d'évaluer l'observance
Hedvat 2022 ³¹									Cohorte de personnes ayant reçu une greffe d'organe plein pendant la vague Omicron	Échantillon de taille limitée, possible surestimation de la mortalité dans le groupe témoin

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

La première étude³² (Radcliffe et ses collègues, 2022) compare le NMV-r au molnupiravir, au sotrovimab et à l'absence de traitement³², alors que la seconde compare le NMV-r ou le sotrovimab à l'absence de traitement³¹. La première étude comprend un seul patient recevant le NMV-r (et ce patient n'a pas été hospitalisé, en lien avec la COVID-19 ou non, et n'est pas décédé) qui est comparé à 8 (16 %) patients ayant reçu une greffe d'organe plein et recevant le molnupiravir, à 2 patients (8 %) recevant le sotrovimab et à

13 patients (27 %) ne recevant aucun traitement³². Les antiviraux sont associés à une diminution statistiquement significative du risque de décès puisqu'aucun des patients ayant reçu une greffe d'organe plein recevant un antiviral n'est décédé, comparativement à trois des patients ne recevant aucun traitement³².

La deuxième étude³¹ (Hedvat et ses collègues, 2022) compare l'efficacité du NMV-r (28 patients) à celle de l'absence de traitement (75 patients) et du sotrovimab (51 patients). Un total de 14 % des patients recevant le NMV-r ont été hospitalisés toutes causes confondues ou sont décédés au jour 30 comparativement à 33 % des patients ne recevant aucun traitement ($P = 0,009$)³¹. Au jour 30, 10,7 % des patients du groupe du NMV-r et 30,7 % des patients non traités sont décédés ou ont été hospitalisés en raison de la COVID-19.

Après l'ajustement pour tenir compte du type de greffe d'organe, le NMV-r ($RRa = 0,21$; IC à 95 % de 0,06 à 0,71) réduit de manière significative le risque à 30 jours d'hospitalisation ou de décès toutes causes confondues, et d'hospitalisation ou de décès attribuable à la COVID-19 ($RRa = 0,17$; IC à 95 % de 0,04 à 0,67). Dans une analyse par sous-groupes comparant les patients ayant reçu une première série complète de vaccins à ceux n'ayant pas terminé cette première série, il n'y a pas de différence significative dans le taux d'hospitalisation ou de décès parmi les patients recevant le NMV-r par rapport aux patients non traités.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites de l'étude. La première étude ne comprend qu'un patient recevant le NMV-r, ce qui limite la comparaison du NMV-r aux autres antiviraux³². La deuxième étude est limitée par le faible nombre de participants, le risque de surestimation de la mortalité chez les patients non traités et les facteurs de confusion non observés³¹.

Discussion

Les deux études montrent que les traitements antiviraux administrés aux patients non hospitalisés sont associés à une réduction du risque d'hospitalisation et de décès parmi les personnes ayant une greffe d'organe plein atteintes d'une forme légère ou modérée de COVID-19.

Cependant, il convient de noter que dans la deuxième étude, les patients recevant le NMV-r présentent un risque d'hospitalisation plus élevé que ceux recevant le sotrovimab, bien que cette différence ne soit pas significative. Le faible nombre de participants à ces études, le risque de surestimation de la morbidité ou de la mortalité dans le groupe non traité, et les facteurs de confusion non observés doivent être pris en compte dans l'interprétation de ces résultats.

Patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Une étude³³ (Hashash et ses collègues, 2023), dont le risque de biais est modéré, évalue (tableau 15) le risque à 30 jours d'hospitalisation, d'intubation, d'admission à l'USI et de décès toutes causes confondues chez des patients atteints d'une MICI dans des cohortes de traitement distinctes, recevant le NMV-r (531 patients) ou le molnupiravir (149 patients), appariés sur scores de propension selon un rapport de 1:1 à un groupe témoin ne recevant aucun traitement antiviral³³.

Tableau 15

Évaluation du risque de biais — Forces et limites de l'étude axée sur les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Hashash 2023 ³³	D1 	D2 	D3 	D4 	D5 	D6 	D7 	Global 	Critères d'évaluation objectifs (hospitalisations, mortalité), appariement sur scores de propension	Impossibilité d'évaluer le moment et l'incidence de la vaccination et l'effet des traitements immunosuppresseurs et du phénotype de MICI sur l'efficacité des antiviraux

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; **D2** : Biais dans la sélection des participants; **D3** : Biais dans la classification des interventions; **D4** : Biais en raison d'écart par rapport aux interventions prévues; **D5** : Biais dû aux données manquantes; **D6** : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; **D7** : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

 Faible  Modéré  Élevé  Très élevé  Incertain

MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les patients recevant le NMV-r ont un risque significativement plus faible d'hospitalisation que les patients du groupe témoin (RCa = 0,35; IC à 95 % de 0,1 à 0,74)³³. Aucun des patients recevant le NMV-r n'est décédé, n'a été admis à l'USI ni n'a été intubé, alors que 1,8 % des patients du groupe non traité sont décédés. Cette étude montre que le NMV-r réduit le risque d'hospitalisation, d'admission à l'USI et de décès chez les patients atteints d'une MICI comparativement à l'absence de traitement antiviral. L'incapacité des auteurs à évaluer le moment de la vaccination et l'administration de traitements immunosuppresseurs peut influencer sur la généralisabilité de ces résultats³³.

Discussion

Malgré ces limites, cette étude révèle des renseignements importants sur les avantages potentiels du NMV-r dans la réduction du risque d'issues graves de la COVID-19 chez les patients atteints d'une MICI. Une demande de complément d'information pour tenir compte de facteurs additionnels comme le statut vaccinal et les traitements immunosuppresseurs aiderait à mieux comprendre l'efficacité et l'innocuité du NMV-r chez cette population.

Personnes atteintes d'une hémopathie maligne

Une étude dont le risque de biais est modéré ([tableau 16](#)) compare l'incidence de l'insuffisance pulmonaire attribuable à la COVID-19, des décès et des EI chez des patients atteints d'une HM présentant une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2 et traités par le NMV-r (49 patients) à cette incidence chez des patients traités par le molnupiravir (33 patients)³⁴.

Tableau 16

Évaluation du risque de biais — Forces et limites de l'étude axée sur les personnes atteintes d'une hémopathie maligne

Auteur Année	Risque de biais							Global	Forces	Limites
Minoia 2023 ³⁴									Critères d'évaluation objectifs (insuffisance respiratoire, mortalité)	Échantillon de petite taille

Domaines
D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; **D2** : Biais dans la sélection des participants; **D3** : Biais dans la classification des interventions; **D4** : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; **D5** : Biais dû aux données manquantes; **D6** : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; **D7** : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation
 Faible Modéré Élevé Très élevé Incertain

Une insuffisance pulmonaire attribuable à la COVID-19 est survenue chez 9 patients recevant le NMV-r et chez 10 patients recevant le molnupiravir³⁴. Au jour 28, 2 décès attribuables à la COVID-19 étaient survenus chez des patients recevant le NMV-r et 3 chez des patients recevant le molnupiravir. Aucun EI de grade 3 ou 4 n'est rapporté, et tous les patients ont suivi le traitement prévu en entier. Les résultats de cette étude laissent entendre que le NMV-r est comparable au molnupiravir dans le traitement de la forme légère ou modérée de la COVID-19 chez les patients atteints d'une HM. Cependant, l'absence de groupe témoin non traité et le petit nombre de patients inclus dans cette étude limitent l'applicabilité des résultats³⁴.

Discussion

Bien que cette étude laisse croire que le NMV-r est semblable au molnupiravir quant à la réduction du risque d'insuffisance pulmonaire ou de décès attribuable à la COVID-19 chez les patients atteints d'une HM, l'absence de groupe témoin non traité et la petite taille de l'échantillon limitent l'applicabilité des résultats.

Adultes atteints d'une maladie rhumatismale auto-immune systémique

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis porte sur des adultes atteints d'une MRAS ayant un dossier dans le système de santé Mass General Brigham³⁵. Le risque de biais global de cette étude est évalué comme étant modéré ([tableau 17](#)).

Tableau 17

Évaluation du risque de biais — Forces et limites de l'étude axée sur les personnes atteintes d'une maladie rhumatismale auto-immune systémique

Auteur Année	Risque de biais								Forces	Limites
Qian 2023 ³⁵	D1 -	D2 +	D3 +	D4 +	D5 +	D6 +	D7 +	Global -	Critères d'évaluation objectifs, possibles facteurs de confusion mesurés (p. ex. statut vaccinal contre la COVID-19 et affections comorbides)	Étude monocentrique, forts taux de vaccination, impossibilité d'évaluer les tests antigéniques rapides et facteurs de confusion non mesurés

Domaines

D1 : Biais en raison de facteurs de confusion; D2 : Biais dans la sélection des participants; D3 : Biais dans la classification des interventions; D4 : Biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; D5 : Biais dû aux données manquantes; D6 : Biais dans la mesure des critères d'évaluation; D7 : Biais dans la sélection des critères rapportés

Évaluation

+ Faible
 - Modéré
 x Élevé
 ! Très élevé
 ? Incertain

L'étude compare l'hospitalisation ou le décès après 30 jours et le rebond de la COVID-19 chez des patients atteints d'une MRAS recevant le NMV-r (307 patients), ne recevant aucun traitement en consultation externe (278 patients) et recevant des anticorps monoclonaux (105 patients)³⁵. Comparativement à l'absence de traitement en consultation externe, le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation ou de décès (RCa = 0,09; IC à 95 % de 0,03 à 0,27). Les résultats demeurent robustes dans les analyses par sous-groupes déterminés

selon l'âge, le sexe, les affections comorbides et le statut vaccinal. L'étude est limitée par les possibles facteurs de confusion non mesurés, l'inclusion des tests PCR seulement dans les DSE qui peut avoir exclu les patients ayant fait un test antigénique rapide à la maison, et les possibles rebonds de COVID-19 non consignés ([tableau 17](#))³⁵.

Discussion

Cette étude de cohorte rétrospective laisse croire que le NMV-r est associé à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients atteints d'une MRAS comparativement à l'absence de traitement en consultation externe. Malgré le risque de biais modéré de l'étude, les résultats sont cohérents entre les différents sous-groupes. Il est toutefois important de tenir compte des limites, notamment des possibles facteurs de confusion, de l'exclusion des tests antigéniques rapides de l'analyse et de la possibilité de rebonds de la COVID-19 non consignés.

Mise en évidence des études menées au Canada

Dans cette section, une attention particulière est portée aux études déjà présentées menées en Ontario et au Québec. Comme ces études sont possiblement les plus pertinentes à la prise de décisions au Canada, elles sont mises de l'avant ici, en plus d'être présentées aux côtés d'autres études dans les sections précédentes. Les deux études menées dans différentes provinces du Canada évaluent l'efficacité du NMV-r dans la réduction des hospitalisations et des décès attribuables à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés comparativement à des groupes témoins.

Dans la première étude menée au Québec, le NMV-r s'est avéré efficace pour réduire le risque d'hospitalisation chez les patients non hospitalisés gravement immunodéprimés et chez les patients non hospitalisés âgés de 70 ans et plus considérés comme à risque élevé¹⁹. Parmi les patients partiellement vaccinés, la réduction du RR est encore plus importante, soit de 96 % (RR = 0,04; IC à 95 % de 0,03 à 0,06; P < 0,001). Cependant, le recours au NMV-r n'a aucun effet

Résumé

Deux études canadiennes comparent le NMV-r à l'absence de NMV-r. Il y a réduction des hospitalisations et des décès chez les patients non hospitalisés à haut risque atteints d'une infection légère ou modérée.

sur les hospitalisations attribuables à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés âgés de moins de 70 ans ayant reçu leur première série complète de vaccins, et ce, sans égard au temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin. L'étude inclut une population variée présentant diverses affections comorbides et touchant le système immunitaire. Elle est limitée notamment par les facteurs de confusion non mesurés, le recours concomitant à d'autres antiviraux et l'immunité hybride découlant d'infections antérieures par le SRAS-CoV-2¹⁹.

La deuxième étude, menée en Ontario, porte sur un vaste échantillon et évalue les hospitalisations et les décès toutes causes confondues à 30 jours chez des patients recevant le NMV-r comparativement à des patients ne recevant aucun traitement antiviral¹⁸. L'étude révèle une incidence plus faible d'hospitalisations et de décès dans le groupe du NMV-r, et les résultats sont uniformes entre les différents groupes d'âge et sans égard aux possibles interactions médicament-médicament, au statut vaccinal et aux affections comorbides. Avant la pondération (c.-à-d. probabilité inverse de traitement dérivée du score de propension), il y avait des différences statistiquement significatives entre les groupes pour de multiples variables. Les personnes recevant le NMV-r sont en général plus âgées (72 % sont âgées de 70 ans et plus), ont reçu au moins 3 doses de vaccin et ont une prévalence plus élevée d'affections comorbides. Cependant, après la pondération, aucune différence cliniquement importante n'est observée entre les covariables ($DMS \leq 0,03$). Toutefois, l'étude est limitée par l'incapacité à évaluer les tests antigéniques rapides, les renseignements incomplets sur l'observance thérapeutique, et les possibles facteurs de confusion découlant du recours limité au NMV-r chez les patients considérés comme à risque élevé. Les résultats des deux études appuient l'efficacité du NMV-r pour réduire les hospitalisations et les décès attribuables à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés. Cependant, les résultats varient selon des facteurs comme le statut vaccinal et l'âge¹⁸.

Discussion

Les données probantes issues des deux études appuient l'efficacité du NMV-r pour réduire les hospitalisations et les décès attribuables à la COVID-19 chez les patients non hospitalisés. Ces résultats mettent en évidence l'importance de tenir compte des caractéristiques des patients, des profils de risque individuels et du statut vaccinal lors de l'évaluation des avantages du traitement par le NMV-r.

La première étude menée au Québec souligne l'efficacité du NMV-r pour réduire le risque d'hospitalisations chez les patients gravement immunodéprimés et chez les patients non hospitalisés âgés de 70 ans et plus considérés comme à risque élevé. Elle révèle aussi une réduction remarquable du rapport de risque d'hospitalisations chez les patients partiellement vaccinés. Cependant, l'étude ne montre pas d'effet important du NMV-r sur le taux d'hospitalisation chez les patients non hospitalisés âgés de moins de 70 ans entièrement vaccinés. Ces résultats mettent en évidence l'avantage potentiel du NMV-r chez des populations de patients particulières plus vulnérables à des issues graves de la COVID-19.

La deuxième étude, menée en Ontario, renforce les données probantes appuyant l'efficacité du NMV-r pour réduire les hospitalisations et les décès chez des populations variées. Les résultats montrent des taux plus faibles d'hospitalisations et de décès dans le groupe du NMV-r, sans égard à l'âge, au statut vaccinal et aux affections comorbides. Il est important de noter que des techniques de pondération sont employées pour tenir compte des possibles facteurs de confusion et qu'aucune différence cliniquement importante n'est observée entre le groupe du NMV-r et le groupe témoin. Cependant, les limites de l'étude, notamment les renseignements incomplets sur l'observance thérapeutique et les possibles facteurs de confusion dus au recours limité au NMV-r chez les patients considérés comme à risque élevé, doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Dans l'ensemble, les deux études appuient le recours au NMV-r pour réduire les hospitalisations et les décès attribuables à la COVID-19

À noter

Selon 1 des études canadiennes, bien que le nirmatrelvir-ritonavir soit efficace chez les personnes immunodéprimées, il n'a aucun bienfait chez les adultes de 70 ans ou moins qui sont entièrement vaccinés.

chez les patients non hospitalisés. Les résultats mettent en évidence la nécessité d'adapter les décisions thérapeutiques à chaque patient en tenant compte de facteurs comme les caractéristiques du patient, son profil de risque et son statut vaccinal. Les limites cernées dans les deux études doivent être prises en compte, notamment les possibles facteurs de confusion et la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre l'efficacité du NMV-r administré en consultation externe.

Le sexe et le genre dans cette documentation

Aucune des études présentées dans cette revue ne stratifie la population par sexe ou par genre. Il n'est donc pas possible de savoir s'il existe des différences dans l'effet du NMV-r lorsqu'on tient compte de ces facteurs.

Statut vaccinal et efficacité du NMV-r

En tout, sept études effectuent des analyses par sous-groupes pour examiner l'efficacité du NMV-r chez les personnes vaccinées et non vaccinées.

Dans l'étude menée en Ontario par Schwartz et ses collègues en 2023, les plus grands bénéfices du NMV-r sont observés chez les personnes insuffisamment vaccinées ou non vaccinées¹⁸. Le nombre nécessaire de personnes à traiter pour prévenir 1 hospitalisation ou décès toutes causes confondues chez les personnes non vaccinées est de 28 avec le NMV-r alors qu'il est de 62 dans l'ensemble¹⁸.

Dans l'étude menée au Québec par Kabore et ses collègues en 2023, la capacité du NMV-r à réduire les hospitalisations ou les décès attribuables à la COVID-19 varie selon le statut vaccinal¹⁹. Chez les personnes partiellement vaccinées, le RR est de 0,04 (IC à 95 % de 0,03 à 0,06; $P < 0,001$) comparativement aux personnes non traitées par le NMV-r. Chez les patients non hospitalisés ayant reçu la première série complète de vaccins (au moins 2 doses), le traitement par le NMV-r n'a pas d'effet statistiquement significatif (RR = 0,93; IC à 95 % de 0,78 à 1,0; $P = 0,321$)¹⁹. Chez les patients

Résumé

Sept études d'observation se penchent sur la relation entre le statut vaccinal et l'efficacité du nirmatrelvir-ritonavir.

ayant reçu la première série complète de vaccins, le temps écoulé depuis la dernière dose et l'âge sont des modificateurs de l'effet. Chez les patients dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de 6 mois, le risque relatif d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 avec le NMV-r est de 0,62 (IC à 95 % de 0,46 à 0,83; P = 0,01), alors qu'aucune réduction statistiquement significative du risque n'a été observée chez ceux dont la dernière dose remonte à moins de 6 mois.

Une autre étude menée aux États-Unis par Lewnard et ses collègues en 2023¹⁶ révèle que l'effet estimé du NMV-r sur les hospitalisations et les décès toutes causes confondues à 30 jours varie selon le statut vaccinal de la personne. Chez les personnes ayant reçu au moins 2 doses du vaccin contre la COVID-19, l'efficacité du NMV-r (mesurée en soustrayant les rapports de risques instantanés de ceux ayant reçu le NMV-r de 1 et en multipliant par 100) est de 83,1 % lorsque le médicament est administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes comparativement à une efficacité de 79,6 % contre la progression vers une hospitalisation ou le décès toutes causes confondues dans les 30 jours dans le groupe de traitement global. Dans les analyses par sous-groupes portant sur les personnes ayant reçu au moins 3 doses de vaccin contre la COVID-19, l'efficacité estimée contre le même critère d'évaluation est de 92,2 % lorsque le NMV-r est administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes¹⁶.

La cohorte de l'étude menée par Dryden-Peterson et ses collègues en 2023 est catégorisée en fonction du statut vaccinal (patients non vaccinés, partiellement vaccinés, vaccinés, ou vaccinés en plus d'au moins 1 dose de rappel), et du temps écoulé depuis la dernière dose (< 20 semaines ou > 20 semaines, en tenant compte de la diminution observée de la protection contre la maladie grave)¹⁴. Le NMV-r est associé à une efficacité accrue chez les personnes partiellement vaccinées et chez celles dont la dernière dose de vaccin remonte à plus de 20 semaines avant l'étude. Après l'analyse par sous-groupes, une réduction du risque statistiquement significative de 81 % (RRI = 0,19; IC à 95 % de 0,08 à 0,49) est observée chez les

personnes partiellement vaccinées comparativement à un RR statistiquement significatif de 0,56 (IC à 95 % de 0,42 à 0,75) pour le groupe traité global.

Dans l'étude par Al-Obaidi et ses collègues menée en 2022¹¹, la différence globale statistiquement significative du critère d'évaluation composé des hospitalisations et des décès à 30 jours dans le groupe traité par le NMV-r comparativement au groupe témoin non traité (1,2 %) est conservée dans les sous-groupes de patients vaccinés (1,0 %) et non vaccinés (2,1 %) ¹¹. La définition de « entièrement vacciné » n'est pas fournie.

Shah et ses collègues (2023)⁹ ont effectué une étude rétrospective en utilisant les renseignements des DSE recueillis dans EPIC, et les RRIa ne varient pas selon le statut vaccinal. Le RRIa pour les hospitalisations attribuables à la COVID-19 totales lorsque le NMV-r est comparé à l'absence de NMV-r est de 0,49 (IC à 95 % de 0,46 à 0,53) par rapport à 0,50 (IC à 95 % de 0,45 à 0,55) pour les patients ayant reçu au moins 3 doses de vaccin à ARN messenger et à 0,50 (IC à 95 % de 0,43 à 0,59) pour les patients non vaccinés. Il existe des différences entre les populations, puisque les patients âgés non vaccinés (≥ 65 ans) tirent davantage profit du NMV-r, avec un RRIa de 0,58 (IC à 95 % de 0,47 à 0,72), que les patients âgés vaccinés (≥ 3 doses; RCa = 0,51; IC à 95 % de 0,46 à 0,57) et la population générale non vaccinée.

Finalement, une étude par Aggarwal (2023)¹⁰ présente des analyses par sous-groupes selon le statut vaccinal, soit non vaccinés, 1 ou 2 doses, et 3 doses ou plus. Bien qu'un effet thérapeutique statistiquement significatif est observé pour ce qui est des hospitalisations toutes causes confondues (RCa = 0,45; IC à 95 % de 0,33 à 0,62; $P < 0,0001$) et des hospitalisations attribuables à la COVID-19 (RCa = 0,40; IC à 95 % de 0,28 à 0,57; $P < 0,0001$), il n'y a pas de différence quant à l'efficacité du NMV-r comparativement à l'absence de traitement selon le statut vaccinal. Il convient de noter que cette étude a été menée durant la vague des sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron, ce qui pourrait expliquer les différents résultats obtenus par rapport aux autres études.

Discussion

Bien que deux études n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative quant à l'efficacité entre plusieurs sous-groupes de personnes vaccinées et non vaccinées, les cinq autres études montrent que le NMV-r est significativement plus efficace chez les personnes non vaccinées ou partiellement vaccinées que chez les personnes vaccinées.

Limites de la documentation

Cette revue systématique relève plusieurs lacunes dans la documentation. D'abord, seuls deux ECR répondent aux critères d'inclusion. Un ECR compare le NMV-r au placebo, alors que l'autre compare le NMV-r aux soins usuels. Aucun des ECR qui répondent aux critères d'inclusion ne compare le NMV-r à d'autres antiviraux, ce qui limite la capacité à tirer des conclusions sur l'efficacité du NMV-r comparativement à d'autres traitements de cette catégorie. De plus, les ECR portent sur différentes populations, et un ECR n'inclut que les personnes non vaccinées.

Deuxièmement, plus de 90 % des études incluses sont de nature observationnelle, et leur risque de biais varie de modéré à très élevé. Certaines des études de qualité modérée tentent d'imiter les essais cliniques en utilisant des méthodes statistiques pour équilibrer les caractéristiques initiales des groupes de l'étude. Cependant, ces tentatives sont souvent limitées par des facteurs de confusion non observés (p. ex. statut socioéconomique, accès aux soins) qui ne sont pas consignés dans les DSE.

Troisièmement, la plupart des études d'observation ne sont pas en mesure d'évaluer l'observance du traitement antiviral, et les EI sont souvent autodéclarés par les patients, ce qui peut introduire un biais et influencer sur les résultats observés.

Quatrièmement, certaines études d'observation indiquent que de nombreux participants recevant le NMV-r et d'autres antiviraux

À noter

D'après 5 études, le nirmatrelvir-ritonavir serait plus efficace chez les personnes partiellement ou insuffisamment vaccinées, ou non vaccinées. Selon 2 études, l'efficacité serait la même, quel que soit l'état vaccinal.

Résumé

Les études comportent 6 limites importantes. Notamment, aucune ne comprend de stratification pour les groupes racisés, bien que ceux-ci soient plus susceptibles de connaître des résultats cliniques néfastes.

n'ont pas de diagnostic confirmé en laboratoire (c.-à-d. test PCR) d'infection par le SRAS-CoV-2. Cette lacune est probablement causée par le remplacement des tests PCR par les tests antigéniques rapides. L'absence de diagnostic confirmé d'infection par le SRAS-CoV-2 signifie que dans de nombreuses études d'observation, les patients non hospitalisés atteints de la COVID-19, particulièrement ceux dans les groupes témoins non traités, ne sont pas consignés dans les DSE.

Cinquièmement, l'effet potentiel d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et de l'immunité hybride qui en découle sur les résultats du traitement par le NMV-r n'a pas été exploré adéquatement. Il s'agit là d'une variable complexe qui est d'autant plus compromise par la sous-déclaration des infections à la COVID-19 dans les DSE en raison des tests antigéniques rapides et des infections asymptomatiques.

Finalement, les personnes racisées présentent un risque plus élevé de contracter une infection par le SRAS-CoV-2 et sont plus susceptibles de connaître de mauvaises issues cliniques de la COVID-19, notamment une hospitalisation et le décès, comparativement aux personnes non racisées. Cependant, aucune des études incluses ne stratifie les résultats par populations racisées, y compris les Autochtones.

Essais cliniques toujours en cours

La stratégie de recherche a permis de repérer deux essais cliniques non randomisés toujours en cours, tous deux menés en Chine, qui pourraient être pertinents pour ce rapport. Selon le site clinicaltrials.gov, les deux essais cliniques sont « terminés », mais aucun résultat n'est encore disponible. Le premier essai est un essai ouvert non randomisé mené auprès de 58 personnes âgées de 12 ans et plus atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par un test PCR dans les 24 heures suivant l'admission à l'étude³⁸. L'essai évalue

Résumé

Il y a 2 essais non randomisés potentiellement pertinents en cours : 1 porte sur l'innocuité et l'efficacité du nirmatrelvir-ritonavir contre le variant Omicron, et 1 évalue l'innocuité chez les personnes en hémodialyse.

l'efficacité et l'innocuité du NMV-r dans le traitement du variant Omicron. Les critères d'évaluation de l'étude sont notamment l'hospitalisation, les EI et l'obtention d'un résultat de test négatif (un jalon important dans la prise en charge des infections virales, puisqu'elle indique que la réponse immunitaire de l'organisme ou l'intervention médicale a réussi à maîtriser ou à éliminer le virus)³⁸.

Le deuxième essai est un essai ouvert prospectif non randomisé mené auprès de 18 adultes atteints d'une infection légère par le SRAS-CoV-2 qui ont reçu une hémodialyse 2 à 3 fois par semaine au cours du dernier mois³⁹. L'essai évalue l'innocuité du NMV-r chez les patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 recevant une hémodialyse³⁹.

Après une consultation auprès d'experts, un autre essai clinique a été relevé. L'essai est terminé, bien qu'il ne soit pas publié et ne réponde pas aux critères d'inclusion. L'essai EPIC-SR, mené durant les vagues Delta et Omicron, est un essai de phase II/III, contrôlé par placebo et mené à double insu avec une attribution de 1:1⁴⁰. Il porte sur des adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 qui sont soit entièrement vaccinés et présentent au moins un facteur de risque de maladie grave ou qui ne sont pas vaccinés et ne présentent pas de facteurs de risque de maladie grave. L'essai évalue l'efficacité du NMV-r par rapport au placebo dans le traitement de la COVID-19 légère ou modérée chez ces groupes de patients. Il convient de noter que la dysgueusie et la diarrhée sont survenues plus fréquemment dans les groupes du NMV-r que dans le groupe du placebo. Le profil d'innocuité du NMV-r demeure favorable, et aucun effet important n'est observé en fonction d'une vaccination antérieure contre la COVID-19 ou du statut sérologique initial relatif au SRAS-CoV-2⁴⁰. Cependant, l'essai ne montre pas de différence importante dans le critère d'évaluation principal de l'efficacité, soit le délai avant le soulagement soutenu des symptômes jusqu'au jour 28⁴⁰.

Résumé

Il y a également un essai (EPIC-SR) comparant le nirmatrelvir-ritonavir à un placebo dont les résultats n'ont pas encore été publiés.

Répercussions de cette documentation

Les répercussions de cette revue systématique sont nombreuses. D'abord, bien que les données probantes issues des ECR inclus révèlent que le NMV-r, comparativement au placebo ou aux soins usuels, permet de réduire le risque d'hospitalisation, de décès et de progression vers une maladie grave, la généralisabilité de ces données est limitée par deux facteurs. Un ECR⁶ ne porte que sur des patients non vaccinés durant la vague Delta, ce qui n'est pas représentatif de la population canadienne actuelle ayant un taux de vaccination et une immunité hybride découlant d'infections antérieures élevés. L'autre ECR⁷ compare le NMV-r à des soins usuels non précisés, ce qui limite la capacité à évaluer adéquatement l'efficacité du NMV-r.

Deuxièmement, nombre des études d'observation présentent des exigences d'admissibilité pour recevoir le NMV-r, notamment l'âge, l'immunodépression et la présence d'au moins une affection comorbide. Ces exigences sont propres à chaque pays, province ou territoire, et peuvent limiter la généralisabilité des résultats à d'autres contextes. De plus, les exigences d'admissibilité pour recevoir le NMV-r peuvent introduire un biais dans les études, puisque les personnes qui reçoivent le traitement présentent un risque plus élevé de progression de la maladie, d'hospitalisation ou de décès.

Troisièmement, la plupart des études montrent que le NMV-r, comparativement à l'absence de traitement ou à l'absence du NMV-r, est associé à une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès sans égard à l'âge ou au statut vaccinal; cependant, une étude menée au Québec arrive à une conclusion différente^{19,36}. Selon les auteurs, bien que le NMV-r soit bénéfique chez les patients fortement immunodéprimés, il est possible qu'il n'ait aucun effet sur les hospitalisations attribuables à la COVID-19 chez les patients considérés comme à risque élevé âgés de 70 ans ou moins et ayant reçu la première série complète de vaccins, sans égard au temps

Résumé

Cet examen mène à 3 constats : les résultats des ECR ont une généralisabilité limitée, les populations à haut risque des études d'observation pourraient entraîner un biais, et le rôle de la vaccination reste à déterminer.

écoulé depuis la dernière dose de vaccin^{19,36}. Cette constatation pourrait avoir des répercussions dans le contexte de l'admissibilité au NMV-r, particulièrement dans les pays, province ou territoire ayant un taux de vaccination élevé.

Conclusions

Les données probantes de deux ECR ayant un risque de biais faible laissent croire que le NMV-r, comparativement au placebo ou aux soins usuels, réduit considérablement le risque d'hospitalisation, de décès et de progression vers une maladie grave chez les patients non hospitalisés considérés comme à risque élevé atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Cependant, l'un de ces essais porte seulement sur des personnes non vaccinées, donc les données probantes relatives au NMV-r dans une population générale hautement vaccinée, comme le Canada, sont extrêmement limitées.

Les études d'observation ne révèlent aucune différence significative quant à l'effet du NMV-r comparativement aux autres antiviraux (c.-à-d. molnupiravir et remdésivir) sur la réduction du risque d'hospitalisation et de décès chez les patients non hospitalisés considérés comme à risque élevé atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2. Dans certaines études d'observation, le NMV-r est associé à un risque beaucoup plus élevé d'EI légers ou modérés comparativement au molnupiravir et au remdésivir; cependant, le NMV-r est associé à une plus grande réduction du délai avant l'obtention d'un résultat de test négatif que le molnupiravir et le remdésivir.

Les sept études d'observation axées sur des populations particulières à haut risque de progression vers une forme grave de COVID-19 révèlent que le NMV-r, comparativement à l'absence de traitement, réduit le risque d'hospitalisation ou de décès, et qu'il n'y a pas de différence significative quant à l'effet du NMV-r par rapport à celui du molnupiravir.

Parmi les sept études d'observation dans lesquelles les résultats sont stratifiés selon le statut vaccinal, cinq indiquent que le NMV-r est plus efficace pour réduire le risque d'hospitalisation ou de décès chez les personnes non vaccinées, ou chez les personnes n'ayant pas complété leur première série de vaccins que chez les personnes entièrement vaccinées.

Les résultats des études d'observation doivent être interprétés avec prudence en raison des facteurs de confusion non observés, des limites propres aux études et de la qualité modérée à très faible des données probantes.

Il existe très peu d'information sur l'interaction entre le sexe et le genre ou d'autres variables sociodémographiques et le NMV-r. Le manque de diversité au sein des populations étudiées limite la généralisabilité de cette documentation au contexte canadien.

Références

1. Nirmatrelvir and ritonavir (Paxlovid). In: *CADTH drug implementation advice*. Ottawa (ON): CADTH; 2022: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HD0007%20Paxlovid_Final.pdf. Accessed 2022 Jul 25.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
3. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-46.
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
5. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
6. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408.
7. Balykova LA, Selezneva NM, Gorshenina EI, et al. Modern directed antiviral COVID-19 therapy: results of multicenter clinical effectiveness and safety study of fixed nirmatrelvir+ritonavir combination. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2022;10(4):371-386.
8. Anderson AS, Caubel P, Rusnak JM. Nirmatrelvir-ritonavir and viral load rebound in COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;387(11):1047-1049.
9. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, et al. Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *Am J Transplant*. 2023;23(1):150-155.
10. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(6):696-705.
11. Al-Obaidi MM, Gungor AB, Murugapandian S, et al. The Impact of nirmatrelvir-ritonavir in reducing hospitalizations among high-risk patients with SARS-CoV-2 during the Omicron predominant era. *Am J Med*. 2023;08:08.
12. Pandit JA, Radin JM, Chiang D, et al. The COVID-19 Rebound study: a prospective cohort study to evaluate viral and symptom rebound differences in participants treated with nirmatrelvir plus ritonavir versus untreated controls. *Clin Infect Dis*. 2023;22:22.
13. Epling BP, Rocco JM, Boswell KL, et al. Clinical, virologic, and immunologic evaluation of symptomatic coronavirus disease 2019 rebound following nirmatrelvir/ritonavir treatment. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):573-581.
14. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large U.S. health system : a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):77-84.
15. Bajema KL, Berry K, Streja E, et al. Effectiveness of COVID-19 treatment with nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir among U.S. veterans: target trial emulation studies with one-month and six-month outcomes. *Ann Intern Med*. 2023;176(6):807-816.
16. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission or death: a cohort study in a large US healthcare system [preprint]. *medRxiv*. 2023;10:10.
17. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral nirmatrelvir and ritonavir in nonhospitalized vaccinated patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):563-572.
18. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *CMAJ*. 2023;195(6):E220-E226.

19. Kabore JL, Laffont B, Diop M, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir on COVID-19-associated hospitalization prevention: a population-based cohort study in the province of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2023;07:07.
20. Mazzotta V, Cozzi Lepri A, Colavita F, et al. Viral load decrease in SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 Omicron sublineages infection after treatment with monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *J Med Virol*. 2023;95(1) (no pagination)(e28186).
21. Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir in the treatment of mild/moderate COVID-19: results of a real-life study. 2022;10(10):17.
22. Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, et al. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, and remdesivir in a real-world cohort of outpatients with COVID-19 at high risk of progression: the Pisa outpatient clinic experience. *Infect*. 2023;12(1):257-271.
23. Del Borgo C, Garattini S, Bortignon C, et al. Effectiveness, tolerability and prescribing choice of antiviral molecules molnupiravir, remdesivir and nirmatrelvir/r: a real-world comparison in the first ten months of use. *Viruses*. 2023;15(4):21.
24. Mutoh Y, Umemura T, Nishikawa T, et al. Real-world experience of the comparative effectiveness and safety of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir in high-risk patients with COVID-19 in a community setting. *Viruses*. 2023;15(3):22.
25. Manciuilli T, Spinicci M, Rossetti B, et al. Safety and efficacy of outpatient treatments for COVID-19: real-life data from a regionwide cohort of high-risk patients in Tuscany, Italy (the FEDERATE Cohort). *Viruses*. 2023;15(2):05.
26. Mazzitelli M, Mengato D, Sasset L, et al. Molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir: tolerability, safety, and adherence in a retrospective cohort study. *Viruses*. 2023;15(2):28.
27. Cowman K, Miller A, Guo Y, et al. Non-randomized evaluation of hospitalization after a prescription for nirmatrelvir/ritonavir versus molnupiravir in high-risk COVID-19 outpatients. *J Antimicrob Chemother*. 2023;25:25.
28. Cegolon L, Pol R, Simonetti O, Larese Filon F, Luzzati R. Molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, or sotrovimab for high-risk COVID-19 patients infected by the Omicron variant: hospitalization, mortality, and time until negative swab test in real life. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):09.
29. Bruno G, Perelli S, Giotta M, Bartolomeo N, De Vita G, Buccoliero GB. Efficacy and safety of oral antivirals in individuals aged 80 years or older with mild-to-moderate COVID-19: preliminary report from an Italian Prescriber Center. *Infezioni in Medicina*. 2022;30(4):547-554.
30. Gentry CA, Nguyen P, Thind SK, Kurdgelashvili G, Williams RJ. Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *J Infect*. 2023;86(3):248-255.
31. Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *Am J Transplant*. 2022;22(11):2682-2688.
32. Radcliffe C, Palacios CF, Azar MM, Cohen E, Malinis M. Real-world experience with available, outpatient COVID-19 therapies in solid organ transplant recipients during the omicron surge. *Am J Transplant*. 2022;22(10):2458-2463.
33. Hashash JG, Desai A, Kochhar GS, Farraye FA. Efficacy of paxlovid and lagevrio for COVID-19 infection in patients with inflammatory bowel disease: a propensity-matched study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3):841-843.e844.
34. Minoia C, Diella L, Perrone T, et al. Oral anti-viral therapy for early COVID-19 infection in patients with haematological malignancies: A multicentre prospective cohort. *Br J Haematol*. 2023;31:31.
35. Qian G, Wang X, Patel NJ, et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(3):e139-e150.
36. Kabore JL, Laffont B, Diop M, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir on COVID-19-associated hospitalization prevention: a population-based cohort study in the province of Quebec, Canada [preprint]. *medRxiv*. 2023;22.

37. Bajema KL, Berry K, Streja E, et al. Effectiveness of COVID-19 treatment with nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir among U.S. veterans: target trial emulation studies with one-month and six-month outcomes [preprint]. *medRxiv*. 2022;16:16.
38. Jiang X. NCT05813600: Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir for treating the Omicron variant of COVID-19. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2023: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05813600>. Accessed 2023 Jul 25.
39. RenJi Hospital. NCT05366192: The safety of Paxlovid in hemodialysis patients with COVID-19 (SPHPS). In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2022: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05366192>. Accessed 2023 Jul 25.
40. Troy S, Cong J, Harrington P, et al. Efficacy of Paxlovid in high-risk adults who were previously vaccinated against COVID-19 or had a prior SARS-CoV-2 infection. In: *In: New Drug Application (NDA) 217188: Paxlovid (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged*. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2023: <https://www.fda.gov/media/166237/download>. Accessed 2023 Jul 25.

Autrices

Examen clinique

Fiona Clement est la chercheuse principale qui a conçu et dirigé l'approche, et a contribué à la rédaction et à la finalisation du rapport.

Nkiruka Eze a contribué à la conceptualisation et à la conception du rapport, a rédigé le rapport, a fourni une analyse des données, a créé les figures et les tableaux, a interprété les résultats des études et a rédigé les conclusions et les messages clés.

Benedicta Asante a participé à la sélection des études, à l'extraction des données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à la rédaction et à la révision du rapport.

Recherche en sciences de l'information

Carolyn Spry a conçu et exécuté la stratégie de recherche documentaire, surveillé les alertes de recherche, préparé la section sur les méthodes de recherche et l'annexe 1, géré le référencement du rapport et donné son approbation finale à la version du rapport soumise pour publication.

Collaborateurs

Examinatrices

Maha Khan a révisé le rapport

Ally Memedovich a apporté son soutien au projet et a révisé et édité le rapport.

Experts en la matière

Les personnes ci-dessous ont fourni leurs commentaires sur ce rapport :

Srinivas Murthy, M.D.

Médecin

Université de la Colombie-Britannique.

Vancouver (Colombie-Britannique)

Peter Daley, M.D., M. Sc., FRCPC, DTM+H

Professeur agrégé, Maladies infectieuses

Université Memorial

St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Remerciements

L'ACMTS tient à reconnaître le soutien des personnes suivantes :

Christine Perras et David Stock ont révisé l'ébauche du rapport et le rapport final. Emily Farrell a apporté du soutien en matière de mobilisation des connaissances. Brandy Appleby a participé à la gestion du projet.

Conflits d'intérêts

Srinivas Murthy a divulgué ce qui suit :

Paiement pour nominations universitaires (chaires dotées)

Fondation pour la recherche en santé, 2020-2023. Fonds versés à l'établissement.

Autres

Direction d'un essai clinique sur les antiinfectieux financé par les Instituts de recherche en santé du Canada.

Peter Daley a divulgué sa participation aux programmes suivants :

- Programme de consultation scientifique de l'ACMTS :
Dalbavancine, 2022
- Programme de consultation scientifique de l'ACMTS :
Molnupiravir, 2021.

Aucun autre conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Pour en savoir plus sur CoLab et son travail, visitez colab.cadth.ca/fr/



L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada



Ce travail a reçu l'appui de l'ACMST et de son Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments, grâce au financement de Santé Canada.

Décharge : L'information que renferme le document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Vous assumez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMST) ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise à la présente décharge et aux modalités d'utilisation disponibles au cadth.ca/fr. L'ACMST n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMST.

L'ACMST : L'ACMST est un organisme sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments et des dispositifs médicaux au sein de notre système de santé.

CoLab : CoLab est un réseau pancanadien d'experts de la recherche appliquée, des méthodologies scientifiques et de l'analyse de données. Les membres travaillent avec le Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments de l'ACMST afin de fournir en temps opportun des données probantes fiables sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments après leur mise en marché.

Ce document est la propriété conjointe de l'Alberta Drug and Technology Evaluation Consortium (ADTEC). L'ACMST est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

Appendix I: Literature Search Strategy

Note that this appendix has not been copy-edited.

Overview

Interface: Ovid

Databases:

- MEDLINE All (1946-present)
- Embase (1974-present)

Note: Subject headings and search fields have been customized for each database. Duplicates between databases were removed in Ovid.

Date of search: May 4, 2023 (updated May 8, June 12, June 19)

Alerts: Bi-weekly search updates until June 19, 2023.

Search filters applied: All clinical trials; observational studies (modified)

Limits:

- Language limit: English- and French-language
- Conference abstracts: excluded

Table 18

Syntax guide

Syntax	Description
/	At the end of a phrase, searches the phrase as a subject heading
exp	Explode a subject heading
*	Before a word, indicates that the marked subject heading is a primary topic; or, after a word, a truncation symbol (wildcard) to retrieve plurals or varying endings
adj#	Requires terms to be adjacent to each other within # number of words (in any order)
.ti	Title
.ab	Abstract
.hw	Heading word; usually includes subject headings and controlled vocabulary
.kf	Keyword heading word
.dq	Candidate term word (Embase)
.pt	Publication type
.rn	Registry number
.nm	Name of substance word (MEDLINE)
freq=#	Requires terms to occur # number of times in the specified fields
medall	Ovid database code: MEDLINE All, 1946 to present, updated daily
oomezd	Ovid database code; Embase, 1974 to present, updated daily

Multi-Database Strategy

- 1 (nirmatrelvir* or Bexovid* or PF07321332 or "PF 07321332" or PF7321332 or PF 7321332 or 7R9A5P7H32).ti,ab,kf,hw,rn,nm. 1774
- 2 Ritonavir/ 28347
- 3 (ritonavir* or Norvir* or ABT538 or ABT 538 or A84538 or A 84538 or ABT538 or ABT 538 or ORB102 or ORB 102 or O3J8G9O825 or RTV).ti,ab,kf,hw,rn,nm. 48423
- 4 2 or 3 48423
- 5 1 and 4 1400
- 6 paxlovid*.ti,ab,kf,hw,rn,nm. 708
- 7 5 or 6 1585
- 8 7 use medall 556
- 9 *nirmatrelvir/ 128
- 10 (nirmatrelvir* or Bexovid* or PF07321332 or "PF 07321332" or PF7321332 or PF 7321332).ti,ab,kf,dq. 1215
- 11 9 or 10 1221
- 12 *ritonavir/ 6785
- 13 (ritonavir* or Norvir* or ABT538 or ABT 538 or A84538 or A 84538 or ABT538 or ABT 538 or ORB102 or ORB 102 or RTV).ti,ab,kf,dq. 22183
- 14 12 or 13 23148
- 15 11 and 14 871
- 16 *nirmatrelvir plus ritonavir/ 317
- 17 paxlovid*.ti,ab,kf,dq. 676
- 18 16 or 17 828
- 19 15 or 18 1232
- 20 19 use oemez686
- 21 20 not (conference abstract or conference review).pt. 627
- 22 8 or 21 1183
- 23 (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Clinical Study or Adaptive Clinical Trial or Equivalence Trial).pt. 689250
- 24 (Clinical Trial or Clinical Trial, Phase I or Clinical Trial, Phase II or Clinical Trial, Phase III or Clinical Trial, Phase IV or Clinical Trial Protocol).pt. 609798
- 25 Multicenter Study.pt. 333288
- 26 Clinical Studies as Topic/ 163678

27	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or Clinical Trial Protocol/ or Clinical Trial Protocols as Topic/ or exp "Clinical Trial (topic)"/	3523753
28	Multicenter Study/ or Multicenter Studies as Topic/ or "Multicenter Study (topic)"/	767629
29	Randomization/	206068
30	Random Allocation/	202199
31	Double-Blind Method/	360078
32	Double Blind Procedure/	209914
33	Double-Blind Studies/	342497
34	Single-Blind Method/	82225
35	Single Blind Procedure/	51615
36	Single-Blind Studies/	84290
37	Placebos/	381587
38	Placebo/	402378
39	Control Groups/	112886
40	Control Group/	112886
41	Cross-Over Studies/ or Crossover Procedure/	130089
42	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	4335047
43	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	627252
44	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	3698
45	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,hw,kf.	12742845
46	(clinical adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	8122710
47	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	124055
48	(phase adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	569436
49	((crossover or cross-over) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	145974
50	((multicent* or multi-cent*) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	927189
51	allocated.ti,ab,hw.	191748
52	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	130862
53	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	30189
54	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	1502
55	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	16295
56	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	31252

57 trial.ti,kf. 744703
 58 or/23-57 18483166
 59 exp animals/ 56924197
 60 exp animal experimentation/ 3096830
 61 exp models animal/ 2406390
 62 exp animal experiment/ 3096830
 63 nonhuman/ 7466512
 64 exp vertebrate/ 55447589
 65 [animal.po.] 0
 66 or/59-65 59014959
 67 exp humans/ 46633963
 68 exp human experiment/ 648509
 69 [human.po.] 0
 70 or/67-69 46636421
 71 66 not 70 12379835
 72 58 not 71 14914551
 73 epidemiologic methods.sh. 31619
 74 epidemiologic studies.sh. 9311
 75 observational study/ 467180
 76 observational studies as topic/ 334699
 77 clinical studies as topic/ 163678
 78 controlled before-after studies/ 231384
 79 historically controlled study/ 241780
 80 interrupted time series analysis/ 224750
 81 national longitudinal study of adolescent health/ 386
 82 cohort studies/ 1218159
 83 cohort analysis/ 1356360
 84 longitudinal studies/ 337057
 85 longitudinal study/ 357435
 86 prospective studies/ 1422917
 87 prospective study/ 1530094
 88 follow-up studies/ 2266347
 89 follow up/ 2040441

90 followup studies/ 0
 91 retrospective studies/ 2291715
 92 retrospective study/ 2572613
 93 case-control studies/ 494157
 94 exp case control study/ 1635407
 95 observational study/ 467180
 96 quasi experimental methods/ 0
 97 quasi experimental study/ 12279
 98 (observational study or validation studies or clinical study).pt. 146606
 99 (observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 563743
 100 cohort*.ti,ab,kf. 2312393
 101 (prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 1340641
 102 ((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).
 ti,ab,kf. 438225
 103 ((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses
 or data)).ti,ab,kf. 836264
 104 (retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).
 ti,ab,kf. 1815774
 105 ((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf. 372038
 106 (case-referent adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 1341
 107 (population adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 583449
 108 (descriptive adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 272797
 109 ((multidimensional or (multi adj dimensional)) adj3 (study or studies or design or analysis or
 analyses)).ti,ab,kf. 10674
 110 (cross adj sectional adj7 (study or studies or design or research or analysis or analyses or survey or
 findings)).ti,ab,kf. 1001190
 111 ((natural adj experiment) or (natural adj experiments)).ti,ab,kf. 6831
 112 (quasi adj (experiment or experiments or experimental)).ti,ab,kf. 45240
 113 ((non experiment or nonexperiment or non experimental or nonexperimental) adj3 (study or studies
 or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf. 4049
 114 or/73-113 10721376
 115 22 and (72 or 114) 481
 116 limit 115 to (english or french) 472

117 remove duplicates from 116 317

Medline results: 176, Embase results: 141

Clinical Trials Registries

ClinicalTrials.gov

Produced by the U.S. National Library of Medicine. Targeted search used to capture registered clinical trials.

Search 1: Completed Studies | nirmatrelvir ritonavir | "COVID-19"

Search 2: Completed Studies | paxlovid | "COVID-19"

Total number of results retrieved: 8 completed trials

Appendix 2: List of Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 19

Included Studies

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Randomized controlled trials					
Balykova⁷ 2022 Russia Y	Non-hospitalized adults with confirmed mild or moderate symptomatic SARS-CoV-2 infection	NMV-r plus pathogenic and symptomatic therapy Standard therapy	NMV-r: 132 Female 64% Mean 46.6 years % vaccinated: NR Standard of care: 132 Female 62% Mean 46.6 years % vaccinated: NR	Progression to severe disease Frequency of AEs and SAEs	N
Hammond⁶ 2022 UK Y Also reported in Anderson ⁸	Unvaccinated adults with confirmed symptomatic COVID-19 and symptom onset no more than 5 days before randomization	NMV-r Placebo	NMV-r: 1120 Female 49.5% Median 45 years % vaccinated: None (unvaccinated patients only) Placebo: 1126 Female 48.3% Median 46.5 years % vaccinated: None (unvaccinated patients only)	Hospitalization All-cause mortality Safety Rebound COVID-19	N

First Author, Publication Year	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Observational studies					
Aggarwal ¹⁰ 2023 USA N	Outpatients with positive COVID test, or NMV-r prescription	NMV-r taken orally every 12 hours for 5 days. Patients with moderate renal impairment, NMV-r 150 mg/100 mg every 12 hours for 5 days No treatment	NMV-r: 7168 Female 58.6% Age: 18-44: 45.9% 45-66: 22.1% >65: 32.1% % vaccinated: 1 dose: 4.1% 2 doses: 14.8% 3+ doses: 60.7% No treatment: 9361 Female 58.3% Age: 18-44: 63.7% 45-66: 15.4% >65: 20.9% % vaccinated: 1 dose: 4.2% 2 doses: 16.4% 3+ doses: 57.6%	Hospitalization Mortality ED Visits	Y

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Al-Obaidi ¹¹ 2023 USA N	Adult outpatients with NMV-r prescription and no receipt of tixagevimab-cilgavimab injection or BEB infusion, Molnupiravir use prior to the index date, and/or weight greater than 40kg	NMV-r No treatment	NMV-r: 5754 Female 60.1% Mean 58.0 years % vaccinated: 42.0% No treatment: 5754 Female 58.4% Mean 58.0 years % vaccinated: 42.0%	Composite of Hospitalization and Mortality	Y

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Bajema ³⁷ 2022 USA N	Individuals with a VHA primary care encounter in the 18 months preceding the test-positive date who were alive and not hospitalized on or within 7 days before the test-positive date.	NMV-r Molnupiravir No treatment	NMV-r: 1587 Female 11% Age: 18-49: 17.6% 50-64: 29.2% 65-74: 32.9% >75: 20.3% % vaccinated: 71% Molnupiravir: 769 Female 10% Age: 18-49: 13.1% 50-64: 28.0% 65-74: 35.2% >75: 23.7% % vaccinated: 76.3% No treatment: 1587 Female 11% Age: 18-49: 18.3% 50-64: 27.9% 65-74: 32.3% >75: 21.5% % vaccinated: 69.8%	Hospitalization Mortality	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Bruno ²⁹ 2022 Italy N	Patients aged ≥80 years with confirmed mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection, and at least one comorbidity who received an oral antiviral prescription within 5 days of symptom onset	NMV-r taken orally every 12 hours for a duration of 5 days. Patients with moderate renal impairment, NMV-r 150 mg/100 mg every 12 hours for 5 days Molnupiravir	NMV-r: 21 Female NR Mean NR % vaccinated: NR Molnupiravir: 147 Female NR Mean NR % vaccinated: NR	Hospitalization Mortality Safety	N
Cegolon ²⁸ 2023 Italy N	Non hospitalized adult outpatients with SARS-CoV-2 infection	NMV-r Standard of care	NMV-r: 102 Female 52.0% Mean 66.2 years % vaccinated: 79.8% Standard of Care: 111 Female 49.6% Mean 70.9 years % vaccinated: 78.3%	Hospitalization Mortality Time to negative swab test	N
Cowman ²⁷ 2023 USA N	Non-hospitalized adult (≥18 years old) COVID-19 patients	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 2998 Female 67.4% Median 58 years % vaccinated: 81% Molnupiravir: 209 Female 60.3% Median 64 years % vaccinated: 85%	Hospitalization	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Del Borgo ²³ 2023 Italy N	Adult outpatients with positive SARS-CoV-2 test, at least one risk factor for severe COVID-19	NMV-r Remdesivir Molnupiravir	NMV-r: 398 Female 57.1% Median 64 years % vaccinated: 93.8% Remdesivir: 230 Female 49.6% Median 66 years % vaccinated: 86.1% Molnupiravir: 499 Female 51.5% Median 78 years % vaccinated: 94.8%	Persistence of symptoms Evolution of illness Time to negativization Safety	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Dryden-Peterson ¹⁴ 2022 USA N	Adult outpatients aged 50 years or older with COVID-19 and no contraindications for NMV-r	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 12541 Female 58% Age: 50-64: 47.0% 65-79: 43.0% >80: 10.0% % vaccinated: 95% No NMV-r: 32010 Female 61% Age: 50-64: 59.0% 65-79: 33.0% >80: 8.0% % vaccinated: 89%	Composite of Hospitalization and Mortality	Y
Epling ¹³ 2022 USA N	Adults with relapse of COVID-19 symptoms after treatment with NMV-r, with rebound symptoms without prior antiviral therapy and with acute Omicron infection	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 10 Female NR Age: NR % vaccinated: NR No NMV-r: 5 Female NR Age: NR % vaccinated: NR	COVID-19 rebound	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Ganatra ¹⁷ 2022 USA N	Non- hospitalized patients 18 years of age and older who were vaccinated and subsequently developed COVID at least 1 month after vaccination	NMV-r administered within 5 days of diagnosis No NMV-r	NMV-r: 1131 Female 63% Mean age: 57.6 % vaccinated: 100% No NMV-r: 110457 Female 64.3% Mean Age: 49.3 % vaccinated: 100%	Composite Hospitalization, Mortality and ED Visits	N
Gentile ²¹ 2022 Italy Y	Patients with SARS-CoV-2 infection not requiring hospitalization due to COVID-19	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 111 Female 57.6% Median 60 years % vaccinated: 98.2% Molnupiravir: 146 Female 47.2% Median 70 years % vaccinated:94.5%	Hospitalization Mortality Safety	N
Gentry ³⁰ 2023 USA N	Veterans 65 years and older who developed documented SARS-CoV-2 infection between January 1, 2022, and February 6, 2022	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 813 Female 5% Mean age 74.2 % vaccinated: 97.3% Molnupiravir: 557 Female 4.8% Mean age 74.6 % vaccinated: 98.4%	Composite of Hospitalization and Mortality	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Hashash ³³ 2023 USA Y	Patients with IBD with COVID-19 from the TriNetX platform	NMV-r No anti-viral	NMV-r: 532 Female 62% Mean age 55.2 % vaccinated: 17.6% No anti-viral: 29589 Female 60% Mean age 50.3 % vaccinated: 4.3%	Hospitalization Mortality	N
Hedvat ³¹ 2022 USA N/S	Adult recipients of a solid organ transplant with asymptomatic, mild, or moderate COVID-19 who had a positive SARS-CoV-2 PCR test conducted within the New York-Presbyterian Hospital health system between December 16, 2021, and January 19, 2022.	NMV-r No treatment	NMV-r: 28 Female 61.7% Mean age 57.6 % vaccinated: 85.8% No treatment: 75 Female 57.3% Mean age 53.3 % vaccinated: 85.3%	Hospitalization Mortality Y	N
Kabore ³⁶ 2023 Canada N	Outpatients who received at least one prescription of NMV-r in Québec with severe immunosuppression, adults without a complete primary vaccination course with at least one risk factor for severe COVID-19, those with positive COVID test but no receipt of NMV-r	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 16601 Female 57.4% Age over 60: 67% % vaccinated: 23.5% No NMV-r: 242337 Female 67.1% Age over 60: 26.4% % vaccinated: 92.5%	Hospitalization	Y

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Lewnard ¹⁶ 2023 USA N	Aged at least 12 years at the time of the index test, received a positive SARS-CoV-2 PCR test result (their index test) taking NMV-r	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 7274 Female 57.7% Age over 60: 54.1% % vaccinated: 94.6% No NMV-r: 126152 Female 55.3% Age over 60:24.9% % vaccinated: 86.7%	Composite of Hospitalization and Mortality	Y
Manciulli ²⁵ 2023 Italy N	Patients treated at the outpatient services between 1 January 2022 and 31 March 2022	NMV-r Remdesivir Molnupiravir	NMV-r: 120 Female 57.5% Median 66.9 % vaccinated: 97.5% Remdesivir: 142 Female 58.5% Median 67.4 % vaccinated: 88% Molnupiravir:205 Female 42.4% Median 68.9 % vaccinated: 88.3%	Composite of Hospitalization and Mortality	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Mazzitelli ²⁶ 2023 Italy N	Patients prescribed NMV-r or Molnupiravir with symptom onset ≤5 days, high risk of COVID-19 progression, not pregnant and not diagnosed with end stage liver disease	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 502 Female 48.8% Median 68 % vaccinated: 94.4% Molnupiravir:407 Female 51.4% Median 80 % vaccinated: 96.0%	Tolerability Safety	N
Mazzotta ²⁰ 2023 Italy N	Patients with a confirmed SARS-CoV-2 Omicron (BA.1 or BA.2) diagnosis and mild-to-moderate COVID-19 infection	NMV-r Remdesivir Molnupiravir	NMV-r: 84 Female 57.5% Median 63 % vaccinated: 92.9% Remdesivir: 118 Female 44.1% Median 70 % vaccinated: 85.6% Molnupiravir:117 Female 44.4% Median 68 % vaccinated: 93.1%	Composite of Hospitalization and Mortality Viral load	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Minoia 2023 ³⁴ Italy N	Adults diagnosed with hematologic malignancy and undergoing or with recent (<12 month) anti-tumor therapy (chemotherapy, targeted therapies) or immune suppressive treatment with confirmed SARS-CoV-2 infection, and no contraindication to anti-viral administration	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 49 Female NR Age NR % vaccinated: NR Molnupiravir: 33 Female NR Age NR % vaccinated: NR	Mortality COVID-19-related lung failure Safety	N
Mutoh ²⁴ 2023 Japan N	Patients with confirmed COVID-19 combined with one or more risk factors for disease progression from June to October 2022	NMV-r Molnupiravir	NMV-r: 57 Female 42.1% Mean Age 68.2 % vaccinated: 80.7% Molnupiravir: 226 Female 45.8% Mean Age 72.6 % vaccinated: 81.3%	Hospitalization Mortality Safety	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Pandit ¹² 2022 USA Y	US resident age ≥18 years with a positive rapid antigen test for SARS-CoV-2 (verified by eMed), and prescribed NMV-r through the telehealth visit regardless of whether they intended to take the medicine	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 127 Female 56.7% Age 18-44: 40.2% 45-66: 45.7% >65: 14.2% % vaccinated: 95.3% No NMV-r: 43 Female 62.8% Age 18-44: 51.2% 45-66: 39.5% >65: 9.3% % vaccinated: 95.3%	Time to viral and symptom clearance COVID-19 rebound	N

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Radcliffe ³² 2022 USA N	Nonhospitalized recipients of a solid organ transplant	NMV-r No treatment Molnupiravir Sotrovimab	NMV-r: 1 Female 100% Mean Age 51 % vaccinated: 100% No treatment: 48 Female 35% Mean Age 51 % vaccinated: 81% Molnupiravir: 49 Female 49% Mean Age 55 % vaccinated: 92%	Hospitalization Mortality	N
Schwartz ¹⁸ 2023 Canada N	Outpatients with positive PCR COVID test, age 17 and older	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 8876 Female 59.3% Median Age 77 % vaccinated: 94.7% No NMV-r: 168669 Female 63.4% Median Age 50 % vaccinated: 93.8%	Composite outcome of Hospitalization and Mortality	Y

First Author, Publication Year Country Industry sponsored (Y/N)	Inclusion Criteria	Intervention Comparator/s	Participants Sex Age Vaccinated	Outcomes Stratified by vaccination status (Y/N)	Stratified by vaccination status (Y/N)
Shah ⁹ 2022 USA N	Adults with a COVID-19 diagnosis during April 1–August 31, 2022	NMV-r No NMV-r	NMV-r: 198927 Female 61.8% Over 65 years: 37.9% % vaccinated: 84.4% No NMV-r: 500921 Female 63.2% Over 65 years: 26.5% % vaccinated: 71.7%	Hospitalization	Y
Tiseo ²² 2023 Italy Y	Outpatients with positive COVID test who received one authorized antiviral treatment and did not require supplemental oxygen therapy and had mild-to-moderate COVID-19.	NMV-r Remdesivir Molnupiravir	NMV-r: 252 Female 49.6% Median Age: 65 % vaccinated: 86.9% Remdesivir: 196 Female 42.3% Median Age: 72 % vaccinated: 77% Molnupiravir: 114 Female 45.6% Median Age: 69.5 % vaccinated: 74.6%	Hospitalization Mortality Composite of Hospitalization and Mortality Safety	N

IBD = irritable bowel disease; NMV-r = nirmatrelvir/ritonavir; NR = not reported.