

Le remdésivir dans le traitement de la COVID-19 en consultation externe

Auteurs

Xiaoqin Wang, Shannon Kelly, Joan Peterson, Zemin Bai, Hannah Loshak,
Melissa Brouwers, George A. Wells

Messages clés

Le remdésivir est approuvé entièrement ou conditionnellement dans le traitement de la COVID-19

dans de nombreux pays, y compris au Canada.

Nous avons examiné les données probantes sur les avantages et les effets néfastes éventuels de l'utilisation du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés dans des milieux semblables au Canada. Nous avons inclus un essai clinique randomisé et neuf études observationnelles comparant le remdésivir à d'autres antiviraux (molnupiravir ou nirmatrelvir-ritonavir), au placebo ou à l'absence de traitement.

Les résultats donnent à penser que le remdésivir réduit le risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 davantage que le placebo chez les patients non vaccinés atteints d'une infection légère ou modérée par le SRAS-CoV-2, particulièrement chez les hommes et les patients de 60 ans et plus. Cette réduction du risque a été observée dans un essai clinique randomisé dont le risque de biais est faible. Cependant, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la petite taille de l'échantillon et de la généralisabilité limitée au contexte canadien actuel.

Dans les études observationnelles, aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte des facteurs sous-jacents.

La probabilité de survenue des critères d'évaluation liés au traitement entre les différents groupes dépend de diverses caractéristiques propres aux patients, notamment la gravité de la COVID-19, le statut vaccinal, le délai entre l'apparition des symptômes ou le diagnostic et le traitement, et les affections comorbides. Par conséquent, les résultats peuvent être faussés et doivent être interprétés avec prudence.

Citer comme suit :

Wang X, Kelly S, Peterson J, et al. Le remdésivir dans le traitement de la COVID-19 en consultation externe. ACMTS; 2023

Parties prenantes

Un clinicien expert en la matière a commenté ce rapport.

Les résultats laissent entendre que l'efficacité du remdésivir dans la réduction des hospitalisations varie. Dans deux études observationnelles, un effet protecteur est constaté, alors que dans une étude, aucune réduction d'importance n'est relevée. Ces études ont toutes un risque de biais élevé.

Les résultats de 3 études observationnelles donnent à penser que le remdésivir ne diminue pas le risque de décès en lien avec la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues par rapport à l'absence de traitement. Trois études observationnelles dont le risque de biais est très élevé ont présenté ces résultats.

Table des matières

Messages clés	02
Sigles et abréviations	06
Présentation et justification	07
Contexte et justification	07
Objectifs	09
Questions stratégiques	09
Questions de recherche.....	09
Méthodologie	10
Méthodologie de la recherche documentaire	10
Critères d’admissibilité.....	11
Population et sous-groupes	13
Intervention et comparateurs	14
Définition des critères d’évaluation	14
Méthodologie des études.....	16
Processus de sélection des études	16
Évaluation de la qualité	16
Extraction de données	19
Analyses et synthèse des données.....	20
Résultats de l’évaluation clinique	21
Sélection des études primaires	21
Caractéristiques des études	23
Analyse et synthèse des données	57
Analyse par sous-groupes	81
Résumé de l’évaluation critique.....	83
Discussion	90
Résumé des preuves	90
Interprétation des résultats cliniques	101
Forces et limites de la revue systématique.....	102

Conclusions et incidence sur les décisions et les politiques	104
Quelles sont l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés?	104
Quels sont les patients non hospitalisés les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?	106
Quels sont les autres éléments à considérer pour la prise de décisions ou l'élaboration de politiques concernant le traitement par le remdésivir en consultation externe?	107
Appendix 1: Literature Search Strategy	114
Appendix 2: List of Included Studies	122
Appendix 3: List of Excluded Studies.....	123
Appendix 4: Reported Results on Outcomes of Interest With Conclusions From Authors of Included Studies	131

Sigles et abréviations

AcM	anticorps monoclonaux
DM	différence moyenne
ECR	essai clinique randomisé
EI	évènement indésirable
EIG	évènement indésirable grave
ET	erreur type
ÉT	écart-type
FLU-PRO	inFLUenza Patient-Reported Outcome (questionnaire sur les symptômes de la grippe rapportés par les patients)
IC	intervalle de confiance
IIQ	intervalle interquartile
NA	non applicable
PICOS	population, intervention, comparateur, méthodologie des études
PRESS	Examen de stratégies de recherche par les pairs
RC	rapport de cotes
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions
RR	risque relatif
RRI	rapport des risques instantanés
SRAS-CoV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
USI	unité des soins intensifs

Présentation et justification

Contexte et justification

Plusieurs traitements pharmacologiques sont autorisés au Canada dans la prise en charge de la COVID-19 causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). À l'heure actuelle, le gouvernement fédéral, par l'entremise de l'Agence de la santé publique du Canada, supervise l'achat et l'attribution des médicaments suivants contre la COVID-19 dont les systèmes de soins de santé fédéral, provinciaux et territoriaux ont besoin : le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid), le remdésivir (Veklury) et le tocilizumab (Actemra).

Il faut recueillir des renseignements et des données probantes postcommercialisation sur ces médicaments afin d'explorer les différentes options d'achat, d'attribution et de distribution équitable des médicaments contre la COVID-19 pour faciliter les discussions futures sur l'accès à ces médicaments au sein des systèmes de soins de santé canadiens. Ce rapport est axé sur l'état actuel des données probantes sur le remdésivir en consultation externe.

Le [tableau 1](#) présente les indications approuvées du remdésivir au Canada.

Justification

L'ASPC s'approvisionne en médicaments pour la COVID-19 et les distribue aux systèmes de santé au pays. La collecte de preuves postcommercialisation sur l'efficacité et l'innocuité aide à définir l'accès équitable à venir.

Tableau 1

Indications approuvées du remdésivir (Veklury)

Utilisation approuvée	Présentation et fabricant	Administration
Remdesivir (Veklury)		
<p>Les adultes et les enfants (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant de l'oxygène d'appoint.</p> <p>Les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg) non hospitalisés ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage direct du SRAS-CoV-2, et dont la COVID-19 présente un risque élevé d'évoluer vers une forme grave, y compris d'entraîner une hospitalisation ou le décès.</p>	<p>Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/ml après reconstitution)</p> <p>Gilead Sciences Canada</p>	<p>Jour 1 : dose d'attaque unique de 200 mg par perfusion intraveineuse</p> <p>Jour 2 et jours suivants : 100 mg une fois par jour par perfusion intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les adultes et les adolescents présentant une pneumonie nécessitant de l'oxygène d'appoint : la durée totale du traitement doit être d'au moins 5 jours et d'au plus 10 jours. • Pour les adultes non hospitalisés dont le risque d'évolution vers une COVID-19 grave est élevé : le traitement doit être amorcé dès que possible après le diagnostic de COVID-19 symptomatique et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. La durée totale du traitement doit être de 3 jours.

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

Source : Monographie de Veklury (13 juin 2023).

Objectifs

L'objectif est d'évaluer l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir dans le traitement des adultes non hospitalisés (en consultation externe).

Questions stratégiques

- 1 Quelles sont l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés?
- 2 Quels sont les patients non hospitalisés les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?

Questions de recherche

Cet examen clinique aborde les questions politiques citées ci-dessus en explorant les questions de recherche suivantes :

- 1 Quelle est l'efficacité théorique du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés?
- 2 Quelle est l'efficacité en contexte réel du remdésivir dans les populations pour lesquelles il manque de données cliniques (p. ex. d'ECR)?
- 3 Quelle est l'innocuité en contexte réel du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés?
- 4 Quelles caractéristiques des patients (p. ex. états comorbides) sont associées à des améliorations des résultats dans le traitement de la COVID-19 par le remdésivir?
- 5 Quelles caractéristiques des patients (p. ex. états comorbides) sont associées à un risque d'évolution défavorable de la COVID-19 dans le traitement par le remdésivir?

Méthodologie

Les questions de recherche sont abordées en utilisant une approche de revue systématique rapide. La revue suit généralement les méthodes du Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions¹ et la liste de vérification du Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) pour les revues systématiques².

Méthodologie de la recherche documentaire

Un spécialiste de l'information a conçu et effectué une recherche de la documentation pour les études cliniques au moyen d'une stratégie de recherche évaluée par les pairs conformément à la Liste de contrôle de l'ACMTS pour [l'examen de stratégies de recherche par les pairs \(PRESS\)](#). La stratégie de recherche complète est présentée à [l'annexe 1](#).

Pour trouver la documentation publiée, des recherches ont été effectuées 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 exécutées simultanément en tant que recherche multifichiers. Les doublons ont été retirés en utilisant une méthodologie d'élimination des doublons dans Ovid pour les recherches multifichiers, suivie d'une élimination manuelle des doublons 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 de la méthodologie des études du cadre PICOS et les questions de recherche. Le principal concept recherché est le remdésivir. Une recherche a également été effectuée dans le registre d'essais cliniques clinicaltrials.gov des US National Institutes of Health.

Des [filtres de recherche conçus par l'ACMTS](#) ont été appliqués pour limiter l'extraction aux essais cliniques et études observationnelles. Le filtre relatif aux études observationnelles a été modifié afin d'éliminer les études transversales, les études sur la prévalence, les études de cas et les rapports de cas. La recherche s'est limitée aux publications en

Méthodologie

Une revue systématique rapide a servi à repérer des essais cliniques randomisés et des études observationnelles comparatives. Le choix des études a été fait selon les critères PICOS.

anglais et en français. Les résumés de conférences ont été exclus des résultats de la recherche.

La recherche initiale a été effectuée le 1^{er} mai 2023. Grâce à des alertes régulières, les recherches de la documentation 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 ([tableau 2](#)).

Admissibilité

Population, adultes non hospitalisés ayant la COVID-19. Intervention, remdésivir et soins usuels. Comparateur, absence de traitement, placebo, soins usuels, nirmatrelvir-ritonavir, molnupiravir, glucocorticoïdes inhalés ou budésonide.

Tableau 2

Critères de sélection

Critère	Description
Population	Adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19
Interventions	Remdésivir accompagné des soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir)
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • nirmatrelvir-ritonavir • molnupiravir • glucocorticoïdes par inhalation ou budésonide • soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir) • absence de traitement • placebo

Critère	Description
Critères d'évaluation	<p>Efficacité théorique et efficacité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visites aux urgences sans hospitalisation • Hospitalisation et durée de séjour • Admission à l'unité des soins intensifs (USI) • Durée de séjour à l'USI • Délai entre l'apparition des symptômes et la visite aux urgences • Délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation • Besoin de ventilation • Problèmes de santé postérieurs à la COVID-19 (COVID longue) • Récidive de la COVID-19 (à 7 jours et à 30 jours) • Observance thérapeutique • Délai avant la disparition des symptômes <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décès (y compris la survie, la mortalité toutes causes confondues) • Évènements indésirables graves (totaux, thrombopénie, insuffisance hépatique aigüe, insuffisance rénale aigüe) • Abandon pour cause d'évènement indésirable
Méthodologie des études	<p>ECR de phase II/III ou plus avancée terminés</p> <p>ECR non randomisés et études de cohorte</p>
Milieu^a	<p>Canada ou pays ayant un système de soins de santé semblable à celui du Canada : Australie, Grèce, Italie, Scandinavie (Danemark, Norvège, Finlande, Islande, Suède), Japon, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Portugal, Espagne, Royaume-Uni, États-Unis</p>

ECR = essai clinique randomisé; USI = unité des soins intensifs

^a L'ASPC a indiqué avoir une préférence pour les résultats provenant de pays ayant un système de soins de santé semblable et dont le contexte permet la comparaison; en particulier les pays ayant un système de soins de santé institutionnalisé en tant que service public. 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.

Les études n'ayant pas de critères d'évaluation d'intérêt ou menées dans un milieu n'étant pas considéré comme semblable au système de soins de santé canadien sont exclues, ainsi que les études de cohorte non comparatives, 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 conférence, les présentations, les thèses, les prépublications, les études dupliquées et les études dont les résultats sont publiés dans une langue autre que le français ou l'anglais. Les études provenant de pays autres que ceux mentionnés au [tableau 1](#) sont exclues.

Population et sous-groupes

La population d'intérêt est composée d'adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19.

Les études menées auprès de populations mixtes comprenant à la fois des patients admissibles et non admissibles (p. ex. patients hospitalisés et non hospitalisés) sont incluses si des données distinctes sont présentées pour la population d'intérêt (c.-à-d. patients non hospitalisés) ou si la population d'intérêt représente au moins 80 % de tous les patients de l'étude.

Les sous-groupes d'intérêt sont les suivants :

- Âge (> 65 ans)
- Sexe ou genre
- Statut vaccinal
- Patients immunodéprimés
- Nombre d'affections comorbides
- Autochtones
- Groupes considérés comme mal desservis ou méritant l'équité (personnes sans logement, de statut socioéconomique faible, vivant en milieu rural, éloigné ou dispersé géographiquement, ayant un statut de réfugié ou de nouvel arrivant, groupes racisés)

Intervention et comparateurs

L'intervention d'intérêt est le remdésivir (accompagné des soins usuels, dont les stéroïdes, les antibiotiques, les diurétiques et l'oseltamivir).

Les comparateurs admissibles sont les suivants :

- nirmatrelvir-ritonavir
- molnupiravir
- glucocorticoïdes par inhalation ou budésonide
- soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir)
- absence de traitement
- placebo

Les études dans lesquelles le remdésivir est utilisé en traitement de fond ou dans le cadre d'une intervention à composantes multiples ou les études dans lesquelles l'effet du remdésivir ne pouvait pas être isolé sont exclues.

Définition des critères d'évaluation

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité théorique et de l'efficacité clinique d'intérêt sont les suivants :

- Incidence des visites aux urgences sans hospitalisation
- Incidence des hospitalisations
- Durée du séjour à l'hôpital
- Incidence des admissions à l'unité des soins intensifs (USI)
- Durée du séjour à l'USI
- Délai entre l'apparition des symptômes et la visite aux urgences
- Délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation
- Besoin de ventilation
- Problèmes de santé postérieurs à la COVID-19 (COVID longue)
- Récidive de la COVID-19 (à 7 jours et à 30 jours)

- Observance thérapeutique
- Délai avant la disparition des symptômes

Les critères d'évaluation de l'innocuité d'intérêt sont les suivants :

- Décès (y compris la survie, la mortalité toutes causes confondues)
- Évènements indésirables graves (EIG) (totaux)
- Thrombopénie (EIG) : une numération plaquettaire dans le sang normale chez un adulte varie de 150 000/ μ l à 450 000/ μ l.
La gravité de la thrombopénie est séparée en trois catégories, soit légère, modérée ou grave :
 - légère : numération plaquettaire de 101 000/ μ l à 140 000/ μ l
 - modérée : numération plaquettaire de 51 000/ μ l à 100 000/ μ l
 - grave : numération plaquettaire de 51 000/ μ l à 21 000/ μ l³.
- Insuffisance hépatique aigüe (EIG) : l'insuffisance aigüe peut être un évènement nommé ou un EIG ou un paramètre rapporté dans une étude en lien avec le sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT), le sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT), la phosphatase alcaline (PhoA), le Rapport international normalisé, les protéines totales ou l'albumine.
- Insuffisance rénale aigüe (EIG) : pour l'insuffisance rénale aigüe, nous avons extrait les cas d'insuffisance rénale aigüe ainsi que de clairance de la créatinine ou les définitions d'insuffisance. La clairance normale est de 97 ml/minute à 137 ml/minute (1,65 ml/seconde à 2,33 ml/seconde) chez les hommes et de 88 ml/minute à 128 ml/minute (1,496 ml/seconde à 2,18 ml/seconde) chez les femmes.
- Abandon pour cause d'EI.

Les critères d'évaluation sont extraits à la fin de l'étude à moins d'indication contraire.

Méthodologie des études

Les méthodologies suivantes sont admissibles :

- Essais cliniques randomisés (ECR) (phase II/III ou plus avancée)
- Essais cliniques non randomisés
- Études de cohorte contrôlées

Processus de sélection des études

Deux examinateurs indépendants ont appliqué les critères d'admissibilité à chaque titre et résumé répertorié dans la recherche de la documentation. Tous les dossiers jugés comme étant potentiellement pertinents par au moins un examinateur ont été obtenus en version intégrale. Les critères d'admissibilité ont été appliqués aux versions intégrales par les deux examinateurs de façon indépendante, et une décision finale au sujet de l'admissibilité était ensuite prise. Les conflits ont été résolus au moyen de discussions. Les examinateurs pouvaient voir les auteurs des études ou le centre de publication avant la sélection des études. La sélection des études et l'évaluation de leur admissibilité ont été facilitées et normalisées en utilisant le logiciel DistillerSR (Evidence Partners).

Évaluation de la qualité

Les évaluations du risque de biais ont été effectuées par un premier examinateur puis vérifiées par un second examinateur. Tout désaccord a été résolu par consensus. La publication originale principale de chaque étude unique incluse est utilisée pour les évaluations, et des données complémentaires sont tirées du protocole de l'étude, des rapports complémentaires et du dossier sur ClinicalTrials.gov au besoin.

Essais contrôlés randomisés

Nous avons appliqué l'outil sur le risque de biais de la Collaboration Cochrane (ROB v. 1.0) aux ECR inclus qui présentaient au moins un critère d'évaluation d'intérêt⁴. L'outil ROB aborde six domaines particuliers : la génération de séquence, la dissimulation de l'attribution des traitements, l'insu, les données manquantes sur les critères d'évaluation, les résultats rapportés de façon sélective et les autres sources de biais.

Chaque domaine comprend au moins une entrée particulière dans le tableau ROB, et un formulaire normalisé a été créé et appliqué conformément au modèle ROB de la Collaboration Cochrane. Les évaluations sont fondées sur des questions prédéterminées visant à déterminer le caractère satisfaisant de l'étude pour chaque domaine, donnant lieu à un risque de biais jugé comme étant faible, élevé ou incertain.

Pour chaque ECR, nous avons évalué la qualité de la publication originale principale en analysant d'autres renseignements tirés de documents complémentaires (p. ex. protocole publié, dossiers sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) au besoin. Les évaluations ont été effectuées par un examinateur puis vérifiées par un second examinateur. Tout désaccord a été résolu par consensus.

Études observationnelles

Nous avons utilisé l'outil d'évaluation du risque de biais pour les études non randomisées (ROBINS-I)⁵ conçu par la Collaboration Cochrane afin d'évaluer les biais potentiels inhérents aux études de cohorte incluses, dans lesquelles les personnes recevant différentes interventions ont fait l'objet d'un suivi au fil du temps. Cet outil comprend sept domaines qui évaluent la présence de biais : biais de confusion, biais de sélection des participants, biais de classification des interventions, biais d'écart par rapport aux interventions prévues, biais relatif aux données manquantes, biais de mesure et biais de sélection des résultats rapportés. Les directives détaillées sur l'utilisation de l'outil ROBINS-I ont été suivies (ROBINS-I : directives détaillées)⁶. Chaque domaine a été évalué individuellement, donnant lieu à un jugement du risque de biais comme étant faible, modéré,

élevé ou très élevé, ou information manquante. Un jugement global du risque de biais était ensuite déterminé en évaluant les sept domaines au moyen d'un algorithme prédéterminé (consultez le [tableau 2](#) pour obtenir les directives détaillées).

Contrairement aux études cliniques randomisées, qui sont mieux adaptées pour déduire la causalité entre les interventions et les critères d'évaluation, les études de cohorte fournissent des données pertinentes sur les résultats qui sont difficiles à mesurer en milieu clinique, sont menées auprès de populations de patients qui sont exclues des ECR, ou comprennent des alertes d'innocuité nécessitant des populations de patients vastes ou particulières pour les détecter. Ces études explorent souvent différents effets d'une intervention en utilisant diverses approches analytiques pour le même critère d'évaluation. Cependant, l'utilisation de l'outil ROBINS-I pour plusieurs critères d'évaluation d'intérêt peut introduire un certain degré de complexité et nécessiter beaucoup de temps. Pour rationaliser nos efforts, nous avons opérationnalisé les critères d'évaluation d'intérêt pour obtenir des critères mesurés de façon objective et subjective, puis avons catégorisé les effets (estimations) d'intérêt comme étant non ajustés ou ajustés. Lorsqu'une étude présentait des critères d'évaluation mesurés de façon subjective et objective, ou des effets ajustés ou non ajustés, nous effectuions diverses évaluations pour aborder les différents degrés de risque de biais.

De plus, nous avons recueilli des renseignements clés sur les facteurs de confusion d'importance et les interventions concomitantes de chaque étude, ce qui a servi à appuyer notre évaluation du risque de biais.

Biais de publication

Le biais de publication n'a pas été évalué.

Applicabilité

L'applicabilité des résultats de l'étude au contexte canadien est évaluée d'après un examen des principales variables démographiques et cliniques des études incluses, notamment l'âge, le sexe ou le genre, la race, l'ethnie, les affections comorbides, le statut vaccinal et les variants de la COVID-19. Pour évaluer l'applicabilité des résultats de l'étude au système de soins de santé canadien actuel, nous avons suivi et appliqué le processus en quatre étapes proposé par Atkins et al.⁷. Notamment, dans un énoncé PICO, nous avons ciblé les principales caractéristiques de l'étude à considérer qui pourraient être recueillies et interprétées.

Extraction des données

Les données ont été extraites par un examinateur au moyen de formulaires d'abstraction de données expérimentaux et normalisés, puis validées par un second examinateur. Tout désaccord a été résolu par consensus.

La publication principale d'origine de chaque étude incluse a été utilisée pour extraire les données, et des données supplémentaires ont été tirées des rapports complémentaires et des dossiers sur ClinicalTrials.gov au besoin pour répondre aux questions de recherche. Dans les cas où plusieurs publications étaient disponibles pour une même étude (p. ex. annexes complémentaires en ligne, publications complémentaires sur des critères d'évaluation particuliers ou des populations de l'étude originale), les données les plus récemment évaluées pour chaque critère d'évaluation ont été extraites, en privilégiant les documents publiés.

Les données suivantes ont été extraites :

- Caractéristiques de l'étude, y compris l'année de publication, la méthodologie de l'étude, le numéro d'enregistrement, les pays, la durée de l'étude et du suivi, les sources de financement et les variants de la COVID-19 présents au moment de l'étude.
- Les renseignements sur les participants, notamment les critères d'admissibilité, la taille de l'échantillon, le sexe ou le genre, l'âge, la race ou l'ethnie, le statut d'immunodépression ou l'état de santé, le statut vaccinal, le statut de population mal desservie ou méritant l'équité, et les affections comorbides déclarées.

- Les caractéristiques des interventions, notamment le nom, la durée, la dose, la description détaillée des interventions concomitantes, et la définition des soins usuels.
- Les résultats et les définitions associés aux critères d'évaluation d'intérêt comme il a été précédemment mentionné.

Lorsque les données sur les critères d'évaluation sont présentées à divers points temporels de suivi, nous avons extrait les données de tous les points temporels.

Analyses et synthèse des données

Un résumé descriptif de la sélection des études, de l'évaluation de la qualité et des caractéristiques des études et des patients est présenté pour chaque ECR inclus qui fait état d'au moins un critère d'évaluation d'intérêt.

Nous avons utilisé un modèle à effets aléatoires pour synthétiser les données pour les critères d'évaluation mesurés dans au moins deux études utilisant des définitions semblables, même en présence d'une hétérogénéité élevée indiquée par des valeurs I² larges. Nous avons procédé ainsi puisque nous nous attendions à observer une hétérogénéité clinique entre les études, comme des différences dans la méthodologie des études, la gravité de la maladie, les affections comorbides, les milieux et les interventions concomitantes. Pour les études observationnelles, nous avons également utilisé le modèle à effets aléatoires pour synthétiser les données brutes, en calculant les mesures de l'effet en incluant les risques relatifs (RR) groupés et les rapports de cotes (RC) de Peto avec des intervalles de confiance (IC) correspondant de 95 %. Le modèle à effets aléatoires a été utilisé pour synthétiser les mesures de l'effet groupées et les IC ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion en utilisant la méthode de variance inverse généralisée, fondée sur les mesures de l'effet ajustées et leurs erreurs types (ET). Pour ces analyses primaires, les données des ECR et des études observationnelles sont décrites séparément, et les données sur les différentes méthodologies des études sont comparées, mais pas combinées.

Il n'a pas été possible de déterminer les raisons de l'hétérogénéité des résultats entre les études en utilisant des techniques de sous-groupes et de métarégression en raison du peu d'information disponible. L'hétérogénéité clinique entre les études a été évaluée en documentant et en examinant la variation des caractéristiques des patients par gravité de la maladie, données démographiques et milieu; les interventions pendant la mise en œuvre (p. ex. dose ou intensité), l'expérience des praticiens et la nature du contrôle (placébo, absence de traitement, soins usuels); et dans les critères d'évaluation par les méthodes de mesure, la définition des évènements, les seuils et la durée du suivi.

Analyse de sensibilité

Aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée.

Résultats de l'évaluation clinique

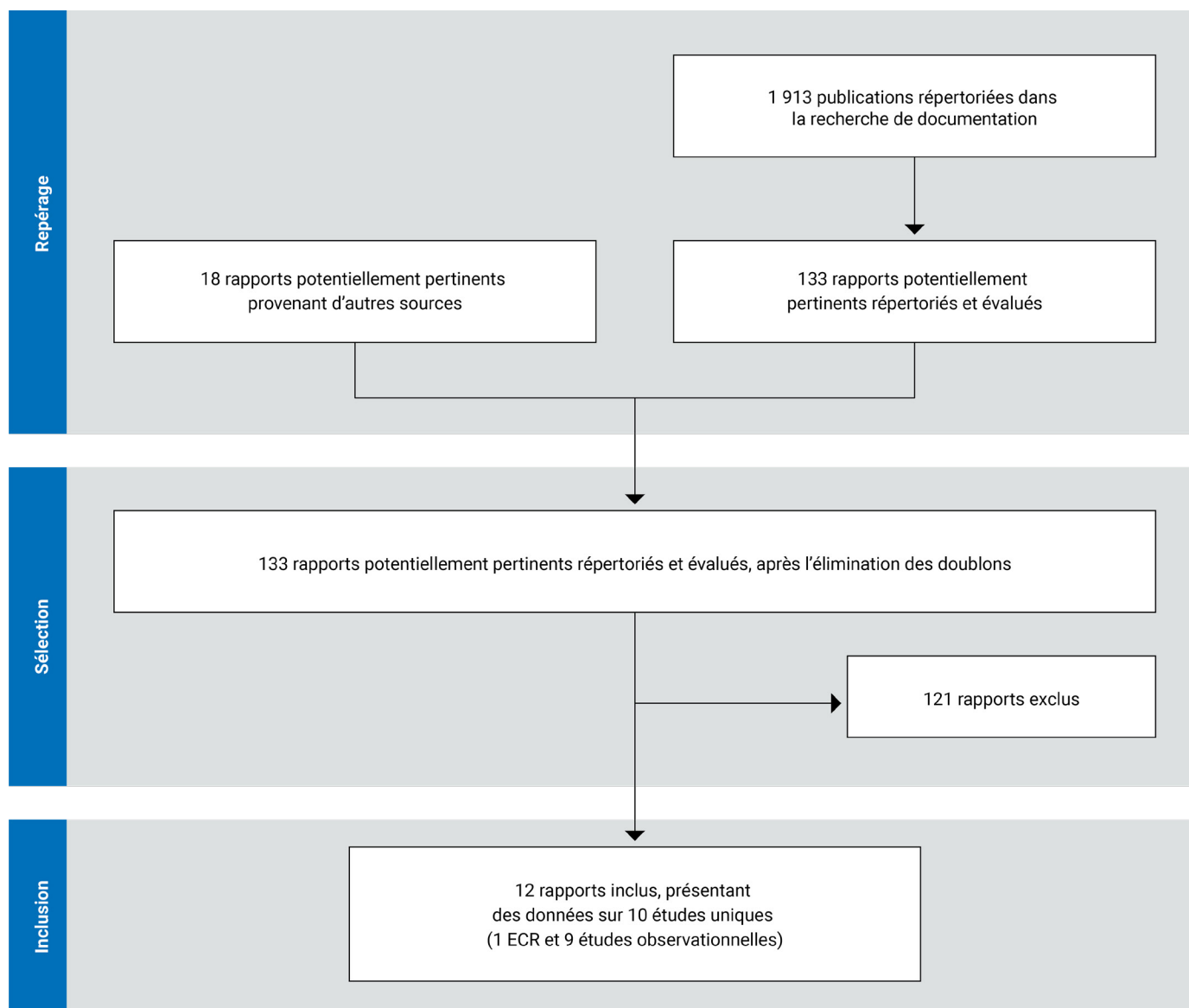
Sélection des études primaires

Au total, 1 913 publications ont été répertoriées dans la recherche documentaire. À la suite du dépouillement des titres et des résumés, 1 780 ont été exclues et 133 notices potentiellement pertinentes issues de la recherche électronique ont été sélectionnées aux fins d'examen du texte intégral. De celles-ci, 121 ont été exclues pour diverses raisons, et 12 notices portant sur 10 études primaires uniques répondaient aux critères d'inclusion (1 ECR et 9 études observationnelles) ([Figure 1](#)). Il y a trois rapports pour le seul ECR; le rapport principal⁸ a été utilisé puisque les deux rapports complémentaires (mis à titre de référence à [l'annexe 2](#)) ne fournissent pas de données additionnelles pour cet examen. La liste des études incluses est fournie à [l'annexe 2](#) et la liste des études exclues à [l'annexe 3](#).

Études retenues

Dix études uniques provenant de 12 publications sont incluses dans l'analyse finale : 1 essai clinique randomisé et 9 études observationnelles comparatives.

Figure 1
Diagramme PRISMA des rapports sélectionnés



Caractéristiques des études

Les caractéristiques des études d'intérêt pour ce rapport sont résumées aux [tableaux 3, 4, 5](#) et [6](#). Un résumé et des caractéristiques additionnelles de ces études sont présentés par la suite.

Résumé

Méthodologie des études

Dix études sont incluses dans cette revue : un ERC⁸ et neuf études observationnelles. Ces dernières comprennent trois études de cohorte prospectives⁹⁻¹¹ et six études de cohorte rétrospectives¹²⁻¹⁷. Huit des neuf études de cohorte ont des périodes d'admission semblables, l'étude la plus ancienne a commencé en décembre 2021 et l'étude la plus récente s'est terminée en octobre 2022 (c.-à-d. durant la propagation du variant Omicron). L'autre étude de cohorte comprend à la fois une période préalable au variant Omicron et une période pendant la vague Omicron de mars 2021 à juillet 2022; cependant, la période Omicron est prédominante¹⁵. L'ECR (PINETREE) a été mené de septembre 2020 à avril 2021, avant l'émergence du variant Delta comme principale souche en circulation⁸.

Pays d'origine

L'essai PINETREE est un ECR multicentrique mené aux États-Unis, en Espagne, au Danemark et au Royaume-Uni⁸. Six des neuf études de cohorte sont menées en Italie^{9,10,12,15-17}, et les trois autres sont menées au Canada¹¹, aux États-Unis¹³ et en Espagne¹⁴. Dans six études^{8,9,12,13,16,17}, les patients sont traités dans des cliniques de maladies infectieuses et des centres de perfusion, alors que dans trois études, ils sont traités dans des hôpitaux universitaires ou des hôpitaux de jour pour la COVID-19^{10,14,15}. Une étude de cohorte canadienne est menée auprès d'une population ayant reçu une greffe d'organe¹¹.

À noter

Pour 8 des études observationnelles, la collecte de données a eu lieu à la vague Omicron. L'autre couvre la vague Omicron et une période antérieure. L'essai a été réalisé avant l'émergence du variant Delta.

Population de patients

Les 10 études admettent les patients ayant une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 et 4 études utilisent le test antigénique ou la technique de transcription inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR) effectuée en temps réel^{8,10,13,16}. Les patients non hospitalisés atteints d'une COVID-19 légère ou modérée (c.-à-d. ne nécessitant pas d'oxygène d'appoint) depuis moins de sept jours et présentant au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave sont admissibles au traitement antiviral précoce dans ces études. Deux études de cohorte portent sur les patients présentant une hémopathie maligne sous-jacente^{15,16} alors qu'une étude porte sur les receveurs d'une greffe d'organe¹¹. Les patients asymptomatiques, hospitalisés ou ayant déjà reçu un traitement contre la COVID-19 ou de l'oxygène d'appoint sont exclus. Deux études admettent les patients de 12 à 18 ans^{8,13}; cependant, des données limitées sur seulement 8 adolescents (1,4 %) sont présentées dans l'ECR⁸ et aucune information distincte n'est présentée sur les adolescents dans l'étude de cohorte¹³. La taille des populations étudiées d'intérêt varie de 73 à 1 118 patients dans les groupes admissibles en excluant les patients ayant reçu le sotrovimab^{13,14,16,17}, des anticorps monoclonaux (AcM)¹⁵ ou des traitements combinés¹⁴ dans les 10 études.

Interventions

Cinq études à deux groupes^{8,11-14} comparent le remdésivir au placebo, au nirmatrelvir-ritonavir, à des groupes témoins ne recevant pas le remdésivir, à des groupes témoins ne recevant pas d'antiviraux, ou à l'absence de traitement; quatre études à trois groupes^{9,10,15,17} comparent le remdésivir au molnupiravir et au nirmatrelvir-ritonavir; et une étude à quatre groupes¹⁶ comprend trois groupes recevant le même traitement en plus d'un groupe témoin non traité. Le remdésivir est administré selon un schéma thérapeutique de 3 jours par voie intraveineuse à la dose recommandée de 200 mg le premier jour, suivie de 100 mg aux jours 2 et 3. Il n'y a pas davantage d'information sur l'administration des autres traitements antiviraux et

Posologie

Le remdésivir a été administré par voie intraveineuse pendant 3 jours, à la dose recommandée de 200 mg le jour 1, puis de 100 mg les jours 2 et 3, pour toutes les études.

les groupes témoins ne recevant pas le remdésivir, à l'exception du molnupiravir à 800 mg et du nirmatrelvir-ritonavir à 300 mg/100 mg deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs rapportés dans une étude de cohorte¹⁰ et du placebo pendant 3 jours dans l'ECR⁸. On rapporte l'utilisation d'immunosuppresseurs à titre d'intervention concomitante dans trois études^{11,14,16}, principalement chez des patients ayant un cancer sous-jacent ou ayant reçu une greffe d'organe.

Critères d'évaluation

Huit études font état des hospitalisations attribuables à l'évolution de la COVID-19, six font état des événements menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement, cinq font état de la mortalité toutes causes confondues et quatre font état des décès attribuables à l'évolution de la COVID-19. Les critères d'évaluation suivants sont rapportés dans au plus trois études : la durée de l'hospitalisation (trois études), les admissions à l'USI (trois études), l'évolution vers le besoin d'oxygène d'appoint (trois études), les EIG (trois études), la récurrence des symptômes après l'arrêt des antiviraux (deux études), les visites aux urgences (une étude), la ventilation artificielle (une étude), les séquelles liées à la COVID-19 (une étude), la persistance des symptômes et l'insuffisance hépatique aiguë (une étude). Ces critères d'évaluation font l'objet d'un suivi jusqu'aux jours 28 à 30 après le premier test positif dans 8 études^{8-11,13,14,16,17}, alors qu'un suivi plus long de 9012 et de 180 jours¹⁵ est effectué dans 2 études de cohorte.

Essai clinique randomisé

Étude de Gottlieb et al. (2022) (PINETREE)

L'étude de Gottlieb et al. (2022)⁸ présente les résultats de PINETREE, un essai randomisé à double insu et contrôlé par placebo évaluant le remdésivir chez des patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 dont les symptômes sont apparus dans les 7 derniers jours et présentant au moins un facteur de risque d'évolution de la maladie (âge ≥ 60 ans, obésité ou affection médicale concomitante). L'étude est menée dans 64 centres aux États-Unis, en Espagne, au Danemark

Résumé

L'essai compare le remdésivir au placebo. Les patients présentant 1 facteur de risque de progression vers une maladie grave (60 ans ou plus, obésité, affection concomitante) étaient inclus.

et au Royaume-Uni. L'essai PINETREE est financé par Gilead Sciences. Les détails de cet ECR sont présentés au [tableau 3](#).

Les patients admissibles à l'essai PINETREE sont âgés de 12 ans et plus, présentent au moins un facteur de risque préexistant d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ou sont âgés de 60 ans ou plus et présentent ou non des facteurs de risque. Tous les patients présentent au moins un symptôme de la COVID-19 (le premier symptôme étant apparu dans les sept jours précédant la répartition aléatoire) et ont une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par un test moléculaire dans les quatre jours précédant la période de sélection. Les facteurs de risque pris en compte sont l'hypertension, les maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, le diabète, l'obésité, l'immunodépression, la néphropathie chronique légère ou modérée, la maladie hépatique chronique, la maladie pulmonaire chronique, le cancer et la drépanocytose. Les détails des critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés au [tableau 3](#). La période de recrutement s'étend d'octobre 2020 à avril 2021.

Le protocole de l'essai consistait à admettre un total de 1 264 patients, en permettant une nouvelle estimation de la taille de l'échantillon lors de l'analyse intermédiaire après qu'environ 50 % des participants aient effectué la visite de suivi de 28 jours en raison des incertitudes entourant le taux d'évènements pour ce qui est des hospitalisations et des décès dans le groupe du placebo. Cependant, l'essai a été interrompu plus tôt en raison d'enjeux de faisabilité relatifs à l'admission à l'étude et des « besoins changeants des participants non hospitalisés ». Cette décision n'est pas fondée sur des préoccupations en matière d'efficacité ou d'innocuité. Par conséquent, les données de l'essai ont été analysées lorsque 584 patients avaient été affectés à un groupe, desquels 22 n'ont pas reçu de perfusion. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, le premier recevant le remdésivir à raison d'une dose de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse le premier jour du traitement, suivie d'une dose de 100 mg aux jours 2 et 3, et le deuxième groupe recevant un

placébo correspondant administré par perfusion intraveineuse quotidiennement pendant 3 jours. Les perfusions de remdésivir (et de placebo) sont administrées au centre sous étroite surveillance ou au domicile du participant par un prestataire de services de santé.

La répartition aléatoire est stratifiée selon le lieu de résidence (dans un établissement de soins ou non), l'âge (< 60 ans ou ≥ 60 ans) et le pays (États-Unis ou hors États-Unis). Le recours à d'autres traitements est documenté, bien que l'utilisation concomitante d'autres médicaments approuvés ou expérimentaux contre le SRAS-CoV-2, comme le lopinavir-ritonavir et l'interféron, n'est pas permise. Cependant, l'utilisation de ces médicaments pour une indication approuvée autre qu'une infection par le SRAS-CoV-2 est permise. L'utilisation du sulfate d'hydrochloroquine ou de la chloroquine, quelle que soit l'indication, est interdite.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était initialement un critère composé de l'hospitalisation toutes causes confondues ou du décès toutes causes confondues au jour 14, mais a été modifié durant l'étude pour un critère composé de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou du décès toutes causes confondues au jour 28 en réponse aux commentaires de la Food and Drug Administration. Le critère d'évaluation principal de l'innocuité est les EI.

Tableau 3

Caractéristiques de l'essai clinique randomisé

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ⁸
Numéro d'enregistrement de l'essai	NCT04501952
État	Terminé, publié
Période de l'étude	18 septembre 2020 au 8 avril 2021
Méthodologie de l'étude	Essai randomisé à double insu et contrôlé par placebo

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ⁸
Emplacements	64 centres aux États-Unis, en Espagne, au Danemark et au Royaume-Uni Ces centres incluent des centres externes de perfusion, des établissements de soins et certaines perfusions étaient administrées à domicile.
Patients randomisés, N	584
Critères d'inclusion	Les patients admissibles sont âgés de 12 ans et plus, présentent au moins un facteur de risque préexistant d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ou sont âgés de 60 ans ou plus et présentent ou non des facteurs de risque.
Critères d'exclusion	Les patients sont inadmissibles dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Patients recevant ou devant recevoir de l'oxygène d'appoint ou des soins hospitaliers au moment de la sélection; • Patients ayant déjà été hospitalisés pour la COVID-19; • Patients ayant déjà reçu un traitement contre la COVID-19 (y compris des médicaments expérimentaux); • Patients ayant reçu un vaccin contre le SRAS-CoV-2.
Intervention	Remdésivir par voie IV (200 mg au jour 1 et 100 mg aux jours 2 et 3)
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> • Placébo (perfusion IV quotidienne pendant 3 jours) • Aucun autre détail rapporté
Durée du traitement	3 jours
Suivi	14 jours et 28 jours
Critère d'évaluation principal	<p>Le critère d'évaluation principal de l'efficacité est un critère composé de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 (déterminée par les chercheurs du centre, qui ne connaissent pas l'attribution des traitements, et définie comme ≥ 24 heures de soins actifs) ou du décès toutes causes confondues au jour 28. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était initialement un critère composé de l'hospitalisation toutes causes confondues ou du décès toutes causes confondues au jour 14 et a été modifié le 14 janvier 2021 en réponse aux commentaires de la Food and Drug Administration. L'insu de l'essai a été maintenu.</p> <p>Le critère d'évaluation principal de l'innocuité est les événements indésirables.</p>

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ⁸
Critères d'évaluation secondaires	<p>Les critères d'évaluation secondaires sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critère composé des visites médicales liées à la COVID-19 ou du décès toutes causes confondues aux jours 14 et 28; • Hospitalisations attribuables à la COVID-19 aux jours 14 et 28; • Changement moyen pondéré dans le temps de la charge virale nasopharyngée du SRAS-CoV-2 entre le début de l'étude et le jour 7; • Délai avant le soulagement des symptômes initiaux de la COVID-19 (le soulagement étant défini par des symptômes légers ou l'absence de symptômes) comparativement à ceux déclarés dans le questionnaire initial FLU-PRO Plus rempli avant la première perfusion. <p>Des analyses à postériori ont également été menées sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les hospitalisations toutes causes confondues au jour 28; • Le délai avant le soulagement des symptômes initiaux de la COVID-19 déclarés dans le questionnaire FLU-PRO Plus rempli le jour de la première perfusion, soit avant ou après cette dernière.
Variant d'intérêt déclaré	Les variants présents avant que le variant B.1.617.2 (Delta) du SRAS-CoV-2 émerge comme souche en circulation dominante.

ECR = essai clinique randomisé; FLU-PRO = inFLUenza Patient-Reported Outcome (questionnaire sur les symptômes de la grippe rapportés par les patients); SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

Études de cohortes

Pinargote-Celorio et al. (2022)

Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴ présentent les résultats d'une étude de cohorte observationnelle et rétrospective menée dans un seul centre dans le cadre de laquelle un cheminement clinique extrahospitalier a été mis en œuvre pour les patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 et recevant un traitement précoce dans le système de santé espagnol. Le cheminement clinique concerne les patients qui ont visité un hôpital de jour de la COVID-19 et qui répondent aux critères de l'indication pour recevoir les médicaments autorisés au moment de l'étude (du 1^{er} janvier 2022 au 30 juin 2022), soit le sotrovimab, le remdésivir ou le nirmatrelvir-ritonavir. Les traitements sont administrés à l'hôpital de jour ou à domicile, dans le cas des personnes qui ne peuvent se déplacer, et l'efficacité clinique des médicaments utilisés pour traiter la COVID-19 est évaluée.

Résumé

Les études observationnelles (3 prospectives, 6 de cohorte, rétrospectives) comparent le remdésivir et les soins usuels à 1, 2, ou 3 comparateurs. Critère le plus souvent noté : hospitalisation pour cause de COVID-19.

Un total de 262 personnes ont été aiguillées à partir de différents niveaux de soins et ont été incluses dans la cohorte après avoir été repérées par l'entremise d'un système automatisé utilisant une base de données de patients, des résultats quotidiens d'un registre de résultats de tests microbiologiques du SRAS-CoV-2, et un recoupement quotidien des deux pour cibler les personnes admissibles au traitement. D'autres bases de données des spécialités médicales, des accidents et des urgences, et des soins primaires ont aussi été utilisées pour identifier les candidats potentiels. L'aiguillage s'est fait par téléphone ou au moyen du système de consultation de l'hôpital. Les chercheurs mentionnent que l'étude sous-estime probablement le pourcentage de patients traités par rapport aux patients aiguillés puisque des difficultés initiales avec l'inscription des patients ont été rencontrées et que le processus d'aiguillage n'était pas entièrement structuré et était géré principalement par téléphone. Bien que les traitements soient comparés, cette étude descriptive n'a pas de groupe témoin officiel, ce qui ne permet pas d'effectuer une évaluation complète de l'efficacité du traitement.

Le critère d'évaluation principal est l'hospitalisation ou le décès à 30 jours (excluant ceux survenus dans les 24 premières heures du traitement). Les autres critères d'évaluation sont les effets toxiques de grade 2 ou 3 et l'arrêt du traitement. Le suivi des participants se fait au téléphone par une équipe d'infirmiers jusqu'à la résolution des symptômes ou pour une durée maximale de 30 jours.

Un protocole établi est noté, mais aucune publication ni source n'est fournie, et il n'a pas été possible de l'obtenir. Les chercheurs n'ont reçu aucun financement pour cette étude.

Del Borgo et al. (2023)

Del Borgo et al. (2023)⁹ présente une étude de cohorte observationnelle, prospective et à centre unique menée auprès de personnes non hospitalisées atteintes d'une COVID-19 légère ou modérée, confirmée par un résultat positif au prélèvement nasopharyngé pour le SRAS-CoV-2, présentant au moins un facteur de risque d'évolution vers une maladie grave selon la définition de

l'Agence européenne des médicaments (AEM) et les lignes directrices de l'Agenzia italiana del farmaco. Ces facteurs de risque sont l'indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'immunodépression, les affections neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, l'âge (plus de 65 ans), les hospitalisations attribuables à une autre maladie, l'hépatopathie chronique, la maladie oncologique active et l'hémoglobinopathie. Le centre de l'étude est situé au centre de l'Italie dans une clinique de traitement précoce de la COVID-19 située dans un hôpital. L'étude est menée auprès de patients recevant le remdésivir par voie IV, le molnupiravir par voie orale ou le nirmatrelvir-ritonavir entre janvier 2022 et octobre 2022 alors que les trois traitements étaient disponibles et que des variants préoccupants (Omicron BA.1, BA.2, BA.4 et BA.5) étaient présents en Italie.

Le recrutement des participants s'est fait par l'entremise d'omnipraticiens, de spécialistes en milieu hospitalier ou de manière autonome au moyen d'un système téléphonique régional. Les patients ont été évalués pour déterminer les facteurs de risque, les caractéristiques démographiques et les médicaments et les affections qui pourraient interagir avec les médicaments à l'étude ou empêcher leur utilisation. Le traitement oral par le molnupiravir ou le nirmatrelvir-ritonavir n'était pas envisagé chez les patients dysphagiques ou préférant un traitement par voie IV par le remdésivir. L'administration du remdésivir se faisait sur une période de deux heures sous surveillance dans la clinique. Dans le cas des antiviraux oraux, ils étaient distribués par l'intermédiaire d'un membre de la famille du patient.

Un total de 1 118 participants ont été traités par les médicaments à l'étude et suivis de manière prospective (remdésivir : n = 230; molnupiravir : n = 499; nirmatrelvir-ritonavir : n = 398). Les données sur les critères d'évaluation cliniques ont été recueillies au téléphone après 30 jours de traitement. Les patients ont également reçu un journal dans lequel ils pouvaient noter leurs symptômes, leurs EI et leurs signes vitaux. Les personnes recevant le remdésivir ont été

interviewées et surveillées pour détecter la présence d'EI durant la perfusion. S'il n'était pas possible d'effectuer le suivi au téléphone, les données étaient recueillies au moyen d'une plateforme régionale pour la COVID-19 ou des dossiers médicaux.

Le critère d'évaluation principal est l'évolution clinique, définie comme une évolution vers la pneumonie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le décès attribuable à la COVID-19 ou le décès non attribuable à la COVID-19. Les données relatives à ce critère d'évaluation composé sont recueillies chez tous les patients traités ainsi que dans un sous-groupe de patients immunodéprimés (n = 320). Les critères d'évaluation secondaires sont la persistance des symptômes à 30 jours et le délai avant l'obtention d'un test négatif. On ne sait pas avec certitude si le sous-groupe de patients immunodéprimés était prévu à priori puisqu'aucun protocole n'est disponible.

Mikulska et al. (2023)

Mikulska et al. (2023)¹⁵ ont mené une étude rétrospective auprès d'un échantillon consécutif de personnes présentant une hémopathie maligne (y compris des personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et une thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques) et traitées pour une COVID-19 légère ou modérée entre mars 2021 et juillet 2022. Deux centres en Italie ont offert un traitement précoce aux personnes symptomatiques par des AcM autorisés dans le pays ou des antiviraux administrés dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et avant l'apparition d'une insuffisance respiratoire nécessitant de l'oxygène d'appoint causée par l'infection par le SRAS-CoV-2. De plus, tous les patients, quelle que soit la gravité de leur atteinte, ont reçu du counseling concernant les mesures de prévention appropriées, la reconnaissance précoce des symptômes, l'importance du dépistage précoce et la nécessité de déclarer tout résultat positif rapidement à l'hématologue traitant afin qu'un traitement adéquat puisse être prescrit par un expert-conseil en maladies infectieuses.

Au moment de l'étude, le délai autorisé à l'échelle nationale pour définir un traitement précoce variait : 10 jours à partir de l'apparition des symptômes pour le bamlanivimab combiné à l'étésévimab et pour le casirivimab combiné à l'imdévimab ou au sotrovimab, 7 jours pour le remdésivir, et 5 jours pour le nirmatrelvir-ritonavir et le molnupiravir. L'utilisation du remdésivir était autorisée pour le traitement précoce en Italie en décembre 2021, et les chercheurs indiquent qu'il n'y avait pas de pénurie de médicaments. Le choix du traitement appartenait au médecin traitant, en tenant compte des caractéristiques individuelles des patients; cependant, le nirmatrelvir-ritonavir par voie orale était le premier choix et le remdésivir était le second choix des chercheurs. Les chercheurs notent que les variants préoccupants en circulation au moment de l'aiguillage ont aussi été pris en compte. Les personnes étaient traitées au centre d'aiguillage ou à domicile, et le remdésivir par perfusion IV était administré en consultation externe (une dose par jour pendant trois jours).

Le critère d'évaluation principal est un critère composé de l'échec du traitement défini comme l'évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant de l'oxygène d'appoint, correspondant au grade 4 ou supérieur de l'échelle ordinale de l'OMS, ou du décès attribuable à la COVID-19. Les critères d'évaluation secondaires sont la durée de l'infection par le SRAS-CoV-2 (test positif), la mortalité attribuable à la COVID-19 et la mortalité à 90 jours. Les chercheurs ont déterminé les critères d'évaluation durant les périodes pré-Omicron et Omicron et ont noté le nombre de doses de vaccin reçues par les participants. La taille totale de la cohorte est de 328 personnes; de celles-ci, 208 ont reçu un traitement antiviral (remdésivir : n = 59; nirmatrelvir-ritonavir : n = 116; molnupiravir : n = 33).

L'étude ne bénéficie d'aucun financement et aucun protocole n'a été répertorié.

Solera et al. (2023)

Solera et al. (2023)¹¹ présentent les résultats d'une étude de cohorte prospective à centre unique menée durant une vague d'Omicron BA. 2 (avril et mai 2022) dans le programme de greffe d'organe du Réseau universitaire de santé, en Ontario. Les chercheurs ont suivi une cohorte consécutive d'adultes ayant reçu une greffe d'un seul organe, ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 et ayant reçu le remdésivir dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes (traitement précoce). Le suivi est d'un minimum de 30 jours ou se poursuit jusqu'à la fin de la maladie. Le diagnostic de COVID-19 est posé au moyen d'un test antigénique rapide; ce dernier est confirmé par un test PCR seulement chez les patients qui ont été hospitalisés.

Tous les patients ayant reçu une greffe sont considérés comme à risque élevé d'évolution vers une maladie grave. Ils ont été traités conformément aux lignes directrices provinciales de l'Ontario en vigueur au moment de l'étude. Toutes les décisions thérapeutiques ont été prises par l'équipe de soins de la clinique virtuelle de soins de la COVID-19 de l'hôpital, formée soit de personnel infirmier ou d'un médecin spécialisé en soins des greffes et d'un médecin spécialisé en maladies infectieuses ayant pris en compte le bien-être individuel des patients et leurs autres facteurs de risque. Les personnes traitées par le remdésivir ont reçu une dose de 200 mg par perfusion IV au jour 1 suivie de 100 g aux jours 2 et 3. Les patients qui n'ont pas reçu le remdésivir se sont vu offrir un traitement symptomatique seulement, le nirmatrelvir-ritonavir, ou des AcM en traitement précoce, ou se sont vu offrir un traitement symptomatique seulement si le délai depuis l'apparition des symptômes était de plus de sept jours.

Le critère d'évaluation principal est l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 de plus de 24 heures dans les 30 jours suivant l'apparition des symptômes. Les critères d'évaluation additionnels sont le besoin d'oxygène d'appoint (nouveau besoin ou besoin accru), l'admission à l'USI, la ventilation artificielle et la mortalité toutes causes confondues. Dans les analyses primaires, on estime le risque de chaque critère d'évaluation en fonction du fait que le patient a reçu le remdésivir en consultation externe en utilisant les rapports des

risques instantanés (RRI) ajustés et le nombre nécessaire à traiter pour prévenir une admission à l'hôpital. Les chercheurs utilisent le modèle de régression à risques proportionnels de Cox pour estimer le RRI ajusté en fonction de la greffe de poumon pour les hospitalisations associées au traitement par le remdésivir en consultation externe.

Cette étude n'a reçu aucun financement. Certains auteurs de l'étude mentionnent recevoir des subventions pour la recherche ou les essais cliniques et des honoraires de consultation de fabricants pharmaceutiques, mais aucune des subventions et aucun des honoraires ne provient de Gilead.

Colaneri et al. (2022)

Colaneri et al. (2022)¹⁶ présentent les résultats d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et à centre unique menée dans le nord de l'Italie. L'étude évalue le traitement précoce des personnes à haut risque présentant une hémopathie maligne (myélome, lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, leucémie aigüe et chronique, hémoglobinurie paroxystique nocturne, amyloïdose et syndrome myélodysplasique ou néoplasme myéloprolifératif) et atteintes d'une COVID-19 légère ou modérée pour prévenir les hospitalisations et réduire l'excrétion du SRAS-CoV-2.

Des comparaisons ont été faites entre les traitements administrés, soit le nirmatrelvir-ritonavir, le remdésivir, le sotrovimab et le molnupiravir (seulement offert aux personnes non admissibles aux autres médicaments) et l'absence de traitement. Les patients hospitalisés, ceux nécessitant de l'oxygène d'appoint en raison de la COVID-19 et les personnes asymptomatiques sont exclus.

Les données sur les personnes évaluées ont été recueillies entre le 23 décembre 2021 et le 30 avril 2022. Les chercheurs notent que la grande majorité des cas sont associés au variant Omicron. Le critère d'évaluation principal est l'hospitalisation au jour 28. Les autres critères d'évaluation sont la durée de l'excrétion virale du SRAS-CoV-2 chez les patients recevant ou non un traitement précoce, et l'effet du traitement précoce chez les patients atteints d'une hémopathie maligne et ne présentant pas d'anticorps contre le SRAS-CoV-2.

Le traitement approprié pour chaque personne est déterminé par le spécialiste en maladies infectieuses traitant en fonction des critères d'admissibilité et de la disponibilité du feuillet d'information de chaque médicament. Les données de 88 patients ont été extraites (traités : n = 55; non traités : n = 33). Parmi les patients traités, 15 ont reçu le remdésivir (27 %), 10 ont reçu le nirmatrelvir-ritonavir (18 %) et 15 ont reçu le molnupiravir (27 %). Les données sur le nombre de doses de vaccin reçues et le nombre de jours écoulés depuis la dernière vaccination ont été recueillies.

Cette étude a été financée par une subvention de recherche du projet PERISCOPE (Pan European Response to the ImpactS of COVID-19 and future Pandemics and Epidemics ou Réponse paneuropéenne aux impacts de la COVID-19 et des futures pandémies et épidémies), par le Ministero della Salute Ricerca Finalizzata et par Horizon 2020, le programme pour la recherche et l'innovation de l'Union européenne.

Manciulli et al. (2023)

Manciulli et al. (2023)¹⁷ présentent les résultats d'une étude de cohorte rétrospective menée auprès de patients non hospitalisés recevant un traitement précoce contre la COVID-19 dans 11 unités de maladies infectieuses de la région de la Toscane en Italie entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 mars 2022, alors que les sous-lignées BA.1 et BA.2 d'Omicron étaient en circulation. Les patients non hospitalisés admissibles ont reçu le sotrovimab, le remdésivir, le nirmatrelvir-ritonavir ou le molnupiravir, présentaient au moins un facteur de risque selon les critères de l'Agence italienne des médicaments (AIFA, de l'italien *Agenzia italiana del farmaco*), et étaient atteints d'une forme légère ou modérée de COVID-19 selon les critères de l'OMS. L'étude inclut des enfants d'un centre pédiatrique de maladies infectieuses.

Les patients sont aiguillés par des spécialistes en milieu hospitalier, des omnipraticiens, des médecins de centres de traitement de la COVID-19 à domicile ou des urgentologues. Les critères d'évaluation de l'essai sont l'achèvement du traitement, les EI et les hospitalisations ou les décès attribuables à l'évolution de la COVID-19 au jour 28. Un total de 781 personnes ont reçu un traitement et sont

incluses dans l'étude; l'attribution des traitements est décrite comme étant non aléatoire (remdésivir : n = 142; sotrovimab : n = 314; molnupiravir : n = 205; nirmatrelvir-ritonavir : n = 120).

Une analyse de la survie entre les différents groupes de traitement a été effectuée au moyen des courbes de Kaplan-Meier et du test de Mantel-Haenszel. Une régression à risques proportionnels de Cox multivariée a été effectuée pour cibler les facteurs prédictifs indépendants du critère d'évaluation composé (hospitalisation ou décès attribuable à la COVID-19 à 28 jours). Une analyse du score de propension utilisant la pondération par probabilité inverse de traitement a été effectuée pour évaluer l'effet moyen du traitement par le sotrovimab, le nirmatrelvir-ritonavir et le molnupiravir comparativement à celui du remdésivir. Les covariables utilisées pour générer le score de propension sont le sexe ou le genre; l'âge; les affections comorbides chroniques, comme l'obésité, les néphropathies chroniques, les cardiopathies chroniques, la maladie pulmonaire obstructive chronique, le cancer, les troubles cognitifs, le diabète et l'immunodépression; le tabagisme; le statut vaccinal, soit « non vacciné » (aucun vaccin ou première série de vaccins incomplète) ou « vacciné » (première série de vaccins complète avec ou sans dose de rappel); et la période entre l'apparition des symptômes et l'administration de l'antiviral, soit trois jours ou moins ou plus de trois jours. Les chercheurs ont décidé de façon arbitraire d'utiliser le remdésivir comme variable de référence puisque les patients de ce groupe de traitement sont ceux qui ont présenté le plus d'évènements (hospitalisation ou décès). Les différences normalisées ont été utilisées pour comparer l'équilibre entre les covariables initiales entre les quatre groupes de traitement avant et après la pondération par probabilité inverse de traitement.

Aucun financement externe n'a été reçu pour la recherche. Un auteur affirme avoir reçu du financement de recherche et des honoraires personnels à l'extérieur de l'étude de la part de Merck, Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline et Gilead.

Tiseo et al. (2023)

Tiseo et al. (2023)¹⁰ ont mené une étude de cohorte observationnelle, prospective et à centre unique du 1^{er} janvier 2022 au 1^{er} juillet 2022 à Pise, en Italie. L'étude est menée auprès de 562 patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 et présentant au moins un facteur de risque d'évolution de la maladie. L'étude se déroule dans une clinique externe durant la propagation du variant Omicron en Italie.

Les personnes ont reçu le nirmatrelvir-ritonavir, le remdésivir ou le molnupiravir conformément aux indications de l'AIFA en vigueur à cette période, en fonction du moment, de la voie d'administration et des contre-indications. Pour être admissibles, les patients ne doivent pas avoir besoin d'oxygène d'appoint ni être hospitalisés en raison de la COVID-19, et doivent présenter une forme légère ou modérée de COVID-19. Les patients asymptomatiques ne sont pas inclus. Toutes les personnes admises sont suivies pendant 30 jours à partir de leur premier résultat positif au prélèvement nasopharyngé et reçoivent un appel téléphonique aux jours 7 et 30 à partir du début du traitement. Le critère d'évaluation principal est un critère composé du décès ou de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19. Les critères d'évaluation secondaires sont la survenue d'EI et l'obtention d'un résultat négatif au prélèvement nasopharyngé dans les 10 jours suivant le premier test positif. Les cas d'abandon pour cause d'EI sont aussi notés.

Une analyse de la variance à une voie et une analyse de régression à risques proportionnels de Cox multivariée ont été effectuées pour le critère d'évaluation principal afin d'explorer les différences entre les trois groupes de traitement. Les variables statistiquement significatives dans l'analyse univariée ($P < 0,05$) et celles jugées d'importance clinique sont saisies dans le modèle multivarié, notamment le fait d'être âgé de 80 ans ou plus, les affections comorbides, le délai entre l'apparition des symptômes et le traitement antiviral, l'immunodépression et la vaccination adéquate contre la COVID-19. Pour les critères d'évaluation secondaires, la proportion d'évènements est décrite dans les trois groupes.

Aucun financement n'a été reçu, et certains auteurs de l'étude déclarent des honoraires personnels, des honoraires de consultation ou des subventions provenant de divers fabricants, mais notent que les déclarations ne concernent pas le travail soumis et n'influent pas sur l'objectivité scientifique du travail.

Piccicacco et al. (2022)

Piccicacco et al. (2022)¹³ présentent les résultats d'une étude de cohorte rétrospective à centre unique menée du 27 décembre 2021 au 4 février 2022 durant la vague Omicron (B.1.1.529) dans une clinique de perfusion ambulatoire au Tampa General Hospital (Tampa, Floride). Un total de 260 patients ayant une infection confirmée à la COVID-19 sont inclus.

Pour être admissibles, les patients doivent avoir des symptômes légers ou modérés depuis au plus sept jours au moment de l'admission, présenter un risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 et ne jamais avoir reçu d'antiviral oral contre la COVID-19 ou d'AcM administrés en milieu communautaire. Les personnes ont reçu le remdésivir ou le sotrovimab pendant 3 jours ou n'ont reçu aucun traitement, et ont été suivies pendant 29 jours. La cohorte témoin comprend des patients à haut risque non hospitalisés sélectionnés de manière aléatoire n'ayant pas reçu le remdésivir ou le sotrovimab en raison d'un refus d'être traités, d'une incapacité à les joindre pour leur donner rendez-vous, d'un problème de transport ou d'une interaction médicamenteuse importante avec le remdésivir. Bien que les patients devaient être âgés de 12 ans et plus pour être admis, il n'y a pas davantage d'information sur les adolescents de cette étude. Le critère d'évaluation principal est un critère composé des hospitalisations attribuables à la COVID-19 et des visites aux urgences dans les 29 jours suivant l'apparition des symptômes; les critères d'évaluation secondaires sont l'incidence de chaque composante du critère d'évaluation principal, la mortalité toutes causes confondues à 29 jours et les EI dans les cohortes traitées.

Une analyse de la variance à une voie et un test du chi carré 3×2 ont été utilisés pour évaluer les différences entre les patients traités et les patients non traités. Le pourcentage de patients hospitalisés ou ayant visité les urgences au jour 29 est déterminé par une analyse de Kaplan-Meier.

Les auteurs affirment que l'étude a été menée dans le cadre de leur travail habituel et mentionnent également que l'observance thérapeutique des patients à l'égard du traitement sur 3 jours consécutifs par le remdésivir dans leur clinique de perfusion est meilleure que ce qu'ils avaient prévu, 95 % des patients ayant reçu les 3 perfusions.

Mazzitelli et al. (2023)

Mazzitelli et al. (2023)¹² présentent les résultats d'une étude de cohorte rétrospective menée du 9 février au 31 mai 2022 durant la période d'infection du variant Omicron à l'unité des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital universitaire de Padoue (Padoue, Italie). L'étude inclut 681 patients aiguillés de manière consécutive au centre pour une infection à la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution.

Pour être admissibles, les patients ne devaient pas avoir besoin d'oxygène d'appoint en raison de la COVID-19 dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes et devaient présenter au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 : maladie oncologique ou hématologique en phase active, insuffisance rénale chronique, maladie pulmonaire grave, immunodépression primaire ou acquise, obésité, maladie cardiovasculaire grave, diabète non maîtrisé, ou être âgé de plus de 65 ans. Les patients recevant un traitement concomitant par le nirmatrelvir-ritonavir, le molnupiravir ou des AcM sont exclus. Les patients ont reçu le remdésivir pendant trois jours ou n'ont reçu aucun traitement antiviral (groupe témoin) et ont été suivis pendant trois mois. Dans le groupe témoin, les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas reçu le remdésivir en traitement précoce sont les suivantes : choix du patient, problèmes de logistique

(p. ex. incapacité à se rendre au centre trois jours consécutifs)

ou incapacité à leur donner rendez-vous pour le traitement.

Les principaux critères d'évaluation sont l'évolution de la COVID-19 vers le besoin d'oxygène d'appoint, l'hospitalisation et le décès; les critères d'évaluation secondaires sont le délai avant le rétablissement clinique, le délai avant la guérison microbiologique, les EI, la prévalence du « syndrome post-COVID-19 » et l'apparition d'une nouvelle infection par le SRAS-CoV-2.

Les analyses multivariées incluent des variables statistiquement significatives provenant d'analyses univariées ($P < 0,05$) en plus de variables pertinentes sur le plan biologique déterminées a priori (p. ex. âge, sexe ou genre et délai entre l'apparition des signes et symptômes de la COVID-19 et l'accès aux soins de santé, au diagnostic et au traitement).

Il n'y a pas de déclaration relative au financement; toutefois, les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Tableau 4

Caractéristiques des études de cohorte 1

Caractéristiques	Pinargote-Celorio et al. (2022) ¹⁴	Del Borgo et al. (2023) ⁹	Mikulska et al. (2023) ^{a15}
Nom	s. o.	s. o.	s. o.
Année de publication	2022	2023	2023
Méthodologie	Étude de cohorte rétrospective	Étude de cohorte prospective	Étude de cohorte rétrospective
Pays	Espagne	Italie	Italie
Milieu (pas de centres)	Hôpital de jour de la COVID-19	Clinique de traitement précoce de la COVID-19 dans un hôpital italien	Deux hôpitaux universitaires
Période de l'étude	1 ^{er} janvier 2022 au 30 juin 2022	5 janvier 2022 au 3 octobre 2022	Mars 2021 à juillet 2022
Variant d'intérêt déclaré	Variant Omicron	Omicron BA.1, BA.2, BA.4 et BA. 5	Comprend la période pré-Omicron et Omicron; prédominance d'Omicron

Caractéristiques	Pinargote-Celorio et al. (2022) ¹⁴	Del Borgo et al. (2023) ⁹	Mikulska et al. (2023) ^{a15}
Participants, n ^b	218 (de 262 déclarés au total)	1 118	208 admissibles (de 328 déclarés au total)
Population	Patients en consultation externe présentant une infection par le SRAS-CoV-2 et un risque élevé d'évolution	Patients non hospitalisés atteints d'une forme légère ou modérée de COVID-19 et présentant au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une maladie grave	Patients atteints d'une hémopathie maligne ayant reçu un traitement précoce contre la COVID-19 légère ou modérée (c.-à-d. ne nécessitant pas d'oxygène d'appoint); premier épisode de COVID-19 traité
Critères d'exclusion	Patients prenant un traitement combiné	Patients traités de manière précoce par le remdésivir (schéma de 3 jours) hospitalisés pour une maladie autre que la COVID-19 ou se trouvant aux urgences	Patients ayant reçu un traitement précoce à la fois par des antiviraux et des AcM dirigés contre la protéine spiculaire
Intervention (participants ayant reçu l'intervention, n)	Remdésivir (124)	Remdésivir (230)	Remdésivir (59)
Durée du traitement	3 jours	3 jours	ND
Compareur(s) (participants ayant reçu un compareur, n)	Nirmatrelvir-ritonavir (94)	Molnupiravir (499) Nirmatrelvir-ritonavir (389)	Molnupiravir (33) Nirmatrelvir-ritonavir (116)
Durée du traitement	ND	ND	ND
Interventions concomitantes	43,8 % des patients ont reçu des immunomodulateurs biologiques : anti-CD20, anti-TNF, autre médicament biologique, inhibiteurs de JAK et inhibiteurs de la protéine kinase	ND	ND
Durée du suivi	30 jours	30 jours	30, 90 et 180 jours après l'infection par le SRAS-CoV-2

Caractéristiques	Pinargote-Celorio et al. (2022) ¹⁴	Del Borgo et al. (2023) ⁹	Mikulska et al. (2023) ^{a15}
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation dans les 30 jours suivant le traitement • Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID • Mortalité à 30 jours attribuable à la COVID ou toutes causes confondues • Besoin d'une ventilation non efficace • Admission à l'unité des soins intensifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité toutes causes confondues (attribuable et non attribuable à la COVID-19) • Mortalité attribuable à la COVID-19 • Mortalité toutes causes confondues dans le sous-groupe de patients immunodéprimés • Tout évènement indésirable grave • Tout évènement menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement • Syndrome post-COVID-19 : persistance des symptômes à 30 jours (ajustée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Échec du traitement (critère d'évaluation composé, défini comme l'évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant de l'oxygène d'appoint, correspondant au grade 4 ou supérieur à l'échelle ordinale de l'OMS, ou le décès attribuable à la COVID-19)
Description des soins usuels	ND	ND	ND

AcM : anticorps monoclonal; CD20 = grappe de différenciation 20; JAK = Janus kinase; ND = non déclaré; SRAS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; TNF = facteur de nécrose tumorale

^a L'étude de Mikulska et al. 15 comprend une population mixte de patients pouvant être traités en milieu hospitalier ou extrahospitalier; aucune donnée distincte n'est fournie, et aucune proportion de patients non hospitalisés n'est déclarée.

^b Groupes de patients admissibles seulement.

Tableau 5

Caractéristiques des études de cohorte 2

Caractéristiques	Solera et al. (2023) ¹¹	Colaneri et al. (2022) ¹⁶	Manciulli et al. (2023) ¹⁷
Nom	s. o.	s. o.	Cohorte FEDERATE
Année de publication	2023	2022	2023
Méthodologie	Étude de cohorte prospective à centre unique	Étude de cohorte rétrospective à centre unique	Étude de cohorte rétrospective
Pays	Canada	Italie	Italie
Milieu (pas de centres)	Programme de greffe d'organe du Réseau universitaire de santé à Toronto	L'une des cliniques externes de maladies infectieuses d'un hôpital	11 unités de maladies infectieuses
Période de l'étude	1 ^{er} avril 2022 au 5 mai 2022	23 décembre 2021 au 30 avril 2022	1 ^{er} janvier 2022 au 31 mars 2022
Variants d'intérêt déclarés	Omicron BA. 2	La grande majorité des cas de COVID-19 sont attribuables au variant Omicron	Sous-lignées Omicron BA.1 et BA. 2
Participants, n ^a	192	73 admissibles (de 88 déclarés au total)	67 admissibles (de 781 déclarés au total)
Population	Tous les adultes ayant reçu une greffe d'organe et un diagnostic confirmé de COVID-19 symptomatique.	Patients adultes atteints d'une hémopathie maligne ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2 et présentant une forme légère ou modérée de COVID-19, y compris les patients non hospitalisés et les patients admis à l'hôpital pour une raison autre que la COVID-19.	Patients atteints d'une infection légère ou modérée à la COVID-19 présentant au moins un facteur de risque et ayant reçu le sotrovimab, le remdésivir, le nirmatrelvir-ritonavir ou le molnupiravir en consultation externe.
Critères d'exclusion	Patients ayant reçu un diagnostic de COVID-19 au moment de l'admission ou durant l'hospitalisation.	Patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou ayant besoin d'oxygène d'appoint en raison de la COVID-19 à la première évaluation clinique; patients asymptomatiques.	Patients hospitalisés pour une raison autre que la COVID-19 au moment du traitement, ne présentant pas de facteur de risque de COVID-19 grave, et asymptomatiques ou présentant une maladie grave ou critique.
Intervention (participants ayant reçu l'intervention, n)	Remdésivir (86)	Remdésivir (15)	Remdésivir (142)
Durée du traitement	3 jours	3 jours	ND

Caractéristiques	Solera et al. (2023) ¹¹	Colaneri et al. (2022) ¹⁶	Manciulli et al. (2023) ¹⁷
Comparateur (participants ayant reçu un comparateur, n)	Groupe témoin sans remdésivir (160)	Molnupiravir (15) Nirmatrelvir-ritonavir (10) Absence de traitement (33)	Molnupiravir (205) Nirmatrelvir-ritonavir (120)
Durée du traitement	ND	ND	ND
Interventions concomitantes	Immunosuppresseurs : • prednisone • tacrolimus • cyclosporine • mycophénolate • azathioprine • sirolimus	Traitements immunosuppresseurs : • rituximab • obinutuzumab • méthotrexate • CHOP • CHOEP • ABVD • Polychimiothérapie (VCR, Ara-C, Ida, EDX, cisplatine, endamustine) • VD (bortézomib-dexaméthasone) • éculizumab • inhibiteurs de la tyrosine kinase • autres (daratumumab, isatuximab, agents immunomodulateurs, brentuximab, Ac anti-PD1-PDL1)	ND
Durée du suivi	Une période minimale de 30 jours ou jusqu'à la fin de la maladie (rétablissement clinique complet ou décès)	28 jours	28 jours
Critères d'évaluation	• Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 (ajustée)	• Admission à l'hôpital attribuable à la COVID-19 à 28 jours (ajustée)	• Décès attribuable à l'évolution de la COVID-19 • Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 • Abandon du traitement en raison d'une intolérance au médicament
Description des soins usuels	Traitement symptomatique seulement (aucun antiinflammatoire ou antiviral actif)	ND	ND

ABVD = chimiothérapie par la doxorubicine, la bléomycine, la vinblastine et la dacarbazine; Ac = anticorps; Ara-C = cytarabine; CHOP = chimiothérapie par le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone; CHOEP = chimiothérapie par le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'étoposide, la vincristine et la prednisone; EDX = cyclophosphamide; ND = non déclaré; PD1 = protéine à mort cellulaire programmée 1; PDL1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; VCR = vincristine; VD = bortézomib plus dexaméthasone

^a Groupes de participants admissibles seulement.

Tableau 6

Caractéristiques des études de cohorte 3

Caractéristiques	Tiseo et al. (2023) ¹⁰	Piccicacco et al. (2022) ¹³	Mazzitelli et al. (2023) ¹²
Nom	Cohorte PISE	s. o.	s. o.
Année de publication	2023	2022	2023
Méthodologie	Étude de cohorte prospective	Étude de cohorte rétrospective à centre unique	Étude de cohorte rétrospective
Pays	Italie	États-Unis	Italie
Milieu (pas de centres)	Hôpital universitaire de Pise	Clinique de perfusion ambulatoire, hôpital général de Tampa	Unité des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital universitaire de Padoue
Période de l'étude	1 ^{er} janvier 2022 au 1 ^{er} juillet 2022	27 décembre 2021 au 4 février 2022	9 février 2022 au 31 mai 2022
Variants d'intérêt déclarés	Durant la propagation du variant Omicron	Omicron (vague B.1.1.529)	> 85 % variant Omicron
Participants, n ^a	562	172 admissibles (de 260 déclarés au total)	681
Population	Patients non hospitalisés consécutifs ayant un diagnostic de COVID-19 et ayant reçu un traitement antiviral autorisé s'ils n'avaient pas besoin d'oxygène d'appoint, n'étaient pas hospitalisés en raison de la COVID-19, avaient une forme légère ou modérée de COVID-19, et présentaient au moins un facteur de risque associé à l'évolution vers une maladie grave.	Tous les patients ont une infection à la COVID-19 confirmée (soit par test antigénique ou PCR), sont âgés ≥ 12 ans et pèsent ≥ 40 kg. Tous les patients sont catégorisés comme ayant des symptômes légers ou modérés depuis ≤ 7 jours au moment de l'admission et présentent un risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 en consultation externe.	Patients adultes atteints de la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution de la maladie, aiguillés de manière consécutive au centre, non hospitalisés en raison de la COVID-19 et n'ayant pas besoin d'oxygène d'appoint en raison de la COVID-19 dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes et présentant au moins un facteur de risque de forme grave de la COVID-19.
Critères d'exclusion	Patients asymptomatiques	Patients ayant reçu un antiviral oral contre la COVID-19 (p. ex. nirmatrelvir-ritonavir ou molnupiravir) ou des AcM administrés en milieu communautaire, ou patients dont le dossier est limité pour les suivis.	Patients ayant reçu un traitement concomitant par un agent antiviral oral, soit le nirmatrelvir-ritonavir ou le molnupiravir, ou des AcM.

Caractéristiques	Tiseo et al. (2023) ¹⁰	Piccicacco et al. (2022) ¹³	Mazzitelli et al. (2023) ¹²
Intervention (participants ayant reçu l'intervention, n)	Remdésivir (196)	Remdésivir (82)	Remdésivir (316)
Durée du traitement	3 jours	3 jours	3 jours
Comparateur(s) (participants ayant reçu un comparateur, n)	<ul style="list-style-type: none"> Molnupiravir (114) Nirmatrelvir-ritonavir (252) 	Groupe témoin sans traitement (90)	Groupe témoin sans traitement antiviral (365)
Durée du traitement	5 jours	ND	ND
Interventions concomitantes	ND	ND	ND
Durée du suivi	30 jours à partir du premier prélèvement nasopharyngé positif	29 jours	3 mois
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité attribuable à la COVID-19 à 30 jours Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 Récidive des symptômes après l'arrêt de l'antiviral Tout évènement indésirable menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement Augmentation du taux de SGOT ou de SGPT 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation à 29 jours Visite aux urgences sans hospitalisation à 29 jours Hospitalisation à 14 jours Visite aux urgences sans hospitalisation à 14 jours Mortalité toutes causes confondues à 29 jours Tout évènement indésirable grave Tout évènement menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Décès attribuable à la COVID-19 Admission à l'USI Durée de l'hospitalisation Syndrome post-COVID-19 : séquelles par patient (1 mois plus tard) Syndrome post-COVID-19 : séquelles par patient (3 mois plus tard) Récidive de la COVID-19 ou réinfection par le SRAS-CoV-2 Tout évènement menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement <p>Ajusté</p> <ul style="list-style-type: none"> évolution vers une hospitalisation évolution vers un besoin d'oxygène d'appoint syndrome post-COVID-19 : séquelles associées à la COVID-19 (1 mois plus tard) syndrome post-COVID-19 : séquelles associées à la COVID-19 (3 mois plus tard)
Description des soins usuels	ND	ND	ND

AcM = anticorps monoclonaux; ÉT = écart-type; PCR = réaction en chaîne de la polymérase; SGOT = sérum glutamo-oxalacétique transaminase; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; USI = unité des soins intensifs

^a Groupes de participants admissibles seulement.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées aux [tableaux 7, 8, 9 et 10](#). L'âge médian ou moyen varie de 50 à 60 ans, et de 38,5 % à 53,4 % des patients sont des femmes. Le statut vaccinal lié à la COVID-19 est déclaré dans les neuf études observationnelles, bien que des pourcentages variés soient présentés dans les différents groupes de traitement, alors que l'ECR exclut les patients vaccinés⁸. Toutes les études indiquent le nombre de patients immunodéprimés et présentant des affections comorbides, qui sont en proportions variées. L'information relative à la race ou l'ethnie est limitée et présentée dans 3 études seulement^{8,13,14}. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le traitement est de 2 à 5 jours pour le remdésivir dans 5 études^{8,10,12,13,17}, de 3 jours pour le molnupiravir et le nirmatrelvir-ritonavir dans 2 études^{10,17} et de 5 jours dans le groupe du placebo de l'ECR⁸.

Statut vaccinal

Les études observationnelles font état de pourcentages de patients vaccinés contre la COVID-19 variables. L'essai exclut les patients vaccinés; ses résultats sont donc moins généralisables au contexte actuel au pays.

Essai clinique randomisé

Tableau 7

Caractéristiques des patients de l'essai clinique randomisé

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ⁸
Numéro d'enregistrement de l'essai	NCT04501952
État	Terminé, publié
Calendrier	18 septembre 2020 au 8 avril 2021
Méthodologie de l'étude	Essai randomisé à double insu et contrôlé par placebo
Emplacements	64 centres aux États-Unis, en Espagne, au Danemark et au Royaume-Uni. Les centres incluent des centres externes de perfusion, des établissements de soins et certaines perfusions étaient administrées à domicile.
Patients randomisés, N	584
Critères d'inclusion	Les patients admissibles sont âgés de 12 ans et plus, présentent au moins un facteur de risque préexistant d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ou sont âgés de 60 ans ou plus et présentent ou non des facteurs de risque.

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ⁸	
Critères d'exclusion	Les patients sont inadmissibles dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Patients recevant ou devant recevoir de l'oxygène d'appoint ou des soins hospitaliers au moment de la sélection; • Patients ayant déjà été hospitalisés pour la COVID-19; • Patients ayant déjà reçu un traitement contre la COVID-19 (y compris des agents expérimentaux); • Patients ayant reçu un vaccin contre le SRAS-CoV-2. 	
Intervention	Remdésivir	Placébo
Nombre de patients	292	292
Âge (année), moyenne (ÉT)	50 (15)	51 (15)
Femmes, n (%)	131 (47,0)	138 (48,8)
Race ou ethnie, n (%)		
Caucasien	228 (81,7)	224 (79,2)
Hispanique	123 (44,1)	112 (39,6)
Noir	20 (7,2)	22 (7,8)
Autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska ^a	15 (5,4)	21 (7,4)
Asiatique, Autochtones d'Hawaï ou insulaires du Pacifique ^a	7 (2,5)	7 (2,5)
Autres	3 (1,1)	2 (0,7)
Patients immunodéprimés, n (%)	14 (5,0)	9 (3,2)
Statut vaccinal	Cet essai exclut les patients ayant reçu un vaccin contre le SRAS-CoV-2	
Groupes mal desservis ou méritant l'équité, n (%)	ND	ND
Patients présentant des affections comorbides, n (%)	ND	ND
Catégories d'affections comorbides, n (%)		
Diabète	173 (62,0)	173 (61,1)
Obésité	154 (55,2)	156 (55,1)
Hypertension	138 (49,5)	130 (45,9)
Maladie pulmonaire chronique	67 (24,0)	68 (24,0)

Caractéristiques	Gottlieb et al. (2022) (PINETREE) ^a	
Maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire	20 (7,2)	24 (8,5)
Immunodépression	14 (5,0)	9 (3,2)
Cancer actif	12 (4,3)	18 (6,4)
Néphropathie chronique (légère ou modérée)	7 (2,5)	11 (3,9)
Maladie hépatique chronique	1 (0,4)	1 (0,4)
Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du remdésivir ou la visite médicale (jours) médiane (IIQ)	5 (3 à 6)	5 (4 à 6)

ÉT = écart-type; IIQ = intervalle interquartile; ND = non déclaré; SRAS-CoV2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

^a Ce regroupement de races ou ethnies provient directement de l'article de Gottlieb et al. (PINETREE)^a.

Études de cohorte

Tableau 8

Caractéristiques des patients (études de cohorte 1)

Caractéristiques	Pinargote-Celorio et al. (2022) ^{9,14}		Del Borgo et al. (2023) ⁹			Mikulska et al. (2023) ¹⁵		
	Remdésivir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir
Âge (année), médiane	60 (IIQ, 46 à 71,3)	62 (IIQ, 44,8 à 74,5)	66 (fourchette, 18 à 98)	78 (fourchette, 21 à 103)	64 (fourchette, 17 à 104)	66 (fourchette, 16 à 89)		
Femmes, n (%)	56 (45,2)	59 (62,8)	116 (50,4)	247 (49,5)	167 (42,9)	133 (40,5)		
Race ou ethnie, n (%)	Espagnol 244 (93,1)		ND			ND		
Patients immunodéprimés, n (%)	83 (66,9)	56 (59,6)	94 (40,9)	97 (19,4)	129 (33,2)	ND		
Statut vaccinal	Vaccination en plus d'une dose de rappel : n = 104 (83,9 %)	Vaccination en plus d'une dose de rappel : n = 80 (85,1 %)	Vaccination incomplète : n = 32 (13,9 %)	Vaccination incomplète : n = 26 (5,2 %)	Vaccination incomplète : n = 24 (6,2 %)	Vaccination contre le SRAS-CoV-2 : n = 330 (91,7 %) Doses : médiane = 3 (fourchette, 0 à 4)		
Groupes mal desservis ou méritant l'équité, n (%)	ND		ND			ND		
Patients présentant une affection comorbide	n (%) seulement déclaré pour chaque catégorie		n (%) seulement déclaré pour chaque catégorie			Nombre d'affections comorbides (mesures incertaines) : médiane = 1 (fourchette, 0 à 5)		

Caractéristiques	Pinargote-Celorio et al. (2022) ^{a,14}		Del Borgo et al. (2023) ⁹			Mikulska et al. (2023) ¹⁵		
	Remdésivir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir
Catégories d'affections comorbides	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle • Diabète • Indice de masse corporelle > 30 • Tabagisme • Troubles cardiovasculaires • Néphropathie chronique • Dialyse • Maladie cardiovasculaire • Maladie pulmonaire chronique • Asthme 		<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiovasculaire • Maladie neurologique • Néphropathie chronique 			<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde aigüe • Leucémie lymphoïde aigüe • Lymphome non hodgkinien • Maladie de Hodgkin • Leucémie lymphoïde chronique • Myélome multiple • Syndrome myélodysplasique • Myélofibrose • Autre (anémie aplasique = 4; LMC = 3; autre = 3) 		
Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du remdésivir ou la visite médicale	ND		ND			Nombre de jours entre l'apparition des symptômes et le traitement : médiane = 2 (fourchette, 0 à 13)		

IIQ = intervalle interquartile; LMC = leucémie myéloïde chronique; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

^a L'étude comprend trois groupes, dont l'un traité par le sotrovimab, qui n'est pas admissible dans ce rapport. Ces données ne sont pas déclarées; cependant, l'information sur la nationalité et les affections comorbides est déclarée dans l'étude seulement pour le nombre total de participants (c.-à-d. pour les trois groupes).

Tableau 9

Caractéristiques des patients (études de cohorte 2)

Caractéristiques	Solera et al. (2023) ¹¹		Colaneri et al. (2022) ^{a,16}				Manciulli et al. (2023) ^{b,17}			
	Remdésivir	Non traités	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Non traités	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	
Âge (années)	Moyenne = 52,3 (ÉT = 13)	Moyenne = 54,7 (ÉT = 14)	Médiane = 63 (IIQ de 49,0 à 71,2)				Médiane = 67,4 (IIQ de 52 à 78,9)	Médiane = 68,9 (IIQ de 57,3 à 79,9)	Médiane = 66,9 (IIQ de 50,3 à 75,6)	
Femmes, n (%)	38 (44,2)	36 (34)	47 (53)				83 (58,5)	87 (42,4)	69 (57,5)	
Race ou ethnie, n (%)	ND		ND				ND			
Patients immunodéprimés, n (%)	Traitements immunosuppresseurs déclarés La majorité suit un traitement immunosuppresseur triple par la prednisone, le mycophénolate et un inhibiteur de la calcineurine		Les traitements immunosuppresseurs déclarés, notamment le rituximab, l'obinutuzumab, le méthotrexate, le CHOP, le CHOEP, l'ABVD, la polychimiothérapie (vincristine, cytarabine, Idarubicine, EDX, cisplatine, bendamustine), le VD (bortézomib-dexaméthasone), l'éculizumab, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, autres (daratumumab, isatuximab, agents immunomodulateurs, brentuximab, Ac anti-PD1-PDL1)				n = 51 (35,9 %)	n = 26 (12,7 %)	n = 46 (38,3 %)	
Statut vaccinal (nombre de doses)	< 3 : n = 8 (9,3 %) ≥ 3 : n = 78 (90,7 %)	< 3 : n = 11 (10,4 %) ≥ 3 : n = 95 (89,6 %)	Pour tous les patients traités : moyenne = 2,6 (ÉT = 0,8) ^a				Moyenne = 2,7 (ÉT = 0,5)	0 : n = 17 (12 %) 1 : n = 2 (1,4 %) Complet : n = 24 (16,9 %) Dose de rappel : n = 98 (69,1 %)	0 : n = 24 (11,7 %) 1 : n = 3 (1,5 %) Complet : n = 46 (22,4 %) Dose de rappel : n = 132 (64,4 %)	0 : n = 3 (2,5 %) 1 : n = 1 (0,8 %) Complet : n = 7 (5,8 %) Dose de rappel : n = 109 (90,8 %)
Groupes mal desservis ou méritant l'équité, n (%)	ND		ND				ND			

Caractéristiques	Solera et al. (2023) ¹¹		Colaneri et al. (2022) ^{a,16}				Manciulli et al. (2023) ^{b,17}		
	Remdésivir	Non traités	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Non traités	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir
Patients présentant des affections comorbides, ÉT moyen	1,9 (1,2)	2,2 (1,4)	1,5 (1,2)				ND (seulement n et % déclarés pour chaque catégorie)		
Categories of comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension • Diabète • Indice de masse corporelle > 30 • Coronaropathie Insuffisance cardiaque chronique • Maladie pulmonaire chronique • Néphropathie chronique • Cancer actif • Autre type d'immunodépression 		<ul style="list-style-type: none"> • Néoplasie • Néphropathie chronique • Maladie cardiovasculaire • Hypertension • Diabète • Maladie pulmonaire • Anticorps anti-hépatite C • Obésité • Tabagisme 				<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Grossesse • Néphropathie chronique • Coronaropathie • Cancer • Maladie pulmonaire obstructive chronique • Troubles cognitifs • Accident vasculaire cérébral • Diabète 		
Time from symptom onset to remdesivir or health care visit	ND		ND				Délai avant le traitement : médiane = 4 (IIQ de 2 à 5)	Délai avant le traitement : médiane = 3 (IIQ de 2 à 4)	Délai avant le traitement : médiane = 3 (IIQ de 2 à 3)

ÉT = écart-type; IIQ = intervalle interquartile; ND = non déclaré

^a L'étude comprend quatre traitements dans la catégorie de patients « traités », les trois énumérés ainsi que le sotrovimab, qui n'est pas admissible dans ce rapport, raison pour laquelle les données sur ce traitement sont exclues du présent rapport. Cependant, certains renseignements initiaux sont présentés pour les groupes de traitement combinés (c.-à-d. les quatre traitements).

^b Il s'agit d'une étude à quatre groupes, dont le sotrovimab, qui n'est pas admissible dans ce rapport, raison pour laquelle ces données sont exclues. Les enfants d'un centre pédiatrique de maladies infectieuses sont aussi inclus dans cette étude et les données ne sont pas présentées de façon distincte, mais il semble y avoir très peu d'enfants si l'on se fie à l'IIQ de l'âge.

Tableau 10

Caractéristiques des patients (études de cohorte 3)

Caractéristiques	Tiseo et al. (2023) ¹⁰			Piccicacco et al. (2022) ¹³		Mazzitelli et al. (2023) ¹²	
	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Témoin (aucun traitement)	Remdésivir	Témoin (aucun traitement)
Âge (années)	Médiane = 69,5 (IIQ de 57,75 à 80)	Médiane = 69,5 (IIQ de 57,75 à 80)	Médiane = 65 (IIQ de 51,25 à 75,75)	Moyenne = 58 (ÉT = 14,2)	Moyenne = 55,2 (ÉT = 16,8)	Médiane = 69 (IIQ de 57 à 78)	Médiane = 63 (IIQ de 52 à 74)
Femmes, n (%)	83 (42,3)	52 (45,6)	125 (49,6)	45 (54,9)	44 (49)	174 (55,1)	191 (52,3)
Race ou ethnie, n (%)	ND			<ul style="list-style-type: none"> • Caucasien : 51 (62,2) • Afro-américain : 15 (18,3) • Hispanique : 6 (7,3) • Autre : 10 (12,2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Caucasien : 55 (61) • Afro-américain : 20 (22,3) • Hispanique : 14 (15,6) • Autre : 1 (1,1) 	ND	
Patients immunovulnérables ou immunodéprimés, n (%)	55 (28,1)	20 (17,5)	54 (21,4)	53 (64,6)	66 (73,3)	92 (29,1)	60 (16,4)
Statut vaccinal	Vaccination adéquate contre la COVID-19 : n = 151 (77 %) Temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 (jours) : médiane = 122 (IIQ de 85 à 178)	Vaccination adéquate contre la COVID-19 : n = 85 (74,6 %) Temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 (jours) : 136 (IIQ, 82 à 189)	Vaccination adéquate contre la COVID-19 : n = 219 (86,9 %) Temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 (jours) : médiane = 137 (IIQ de 93 à 172)	Doses initiales : n = 68 (83 %) Dose de rappel : n = 36 (43,9 %) Aucun vaccin : n = 14 (17 %)	Doses initiales : n = 59 (65,6 %) Dose de rappel : n = 32 (35,6 %) Aucun vaccin : n = 31 (34,4 %)	Vaccination contre le SRAS-CoV-2 : n = 250 (79,1 %)	Vaccination contre le SRAS-CoV-2 : n = 193 (52,9 %)

Caractéristiques	Tiseo et al. (2023) ¹⁰			Piccicacco et al. (2022) ¹³		Mazzitelli et al. (2023) ¹²	
	Remdésivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir	Remdésivir	Témoin (aucun traitement)	Remdésivir	Témoin (aucun traitement)
Groupes mal desservis ou méritant l'équité, n (%)	ND			ND		ND	
Patients présentant des affections comorbides	Nombre d'affections comorbides, n (%) • ≤ 1 : 25 (12,8) • ≥ 2 : 170 (86,7) • ≥ 3 : 118 (60,2)	Nombre d'affections comorbides, n (%) • ≤ 1 : 26 (22,8) • ≥ 2 : 88 (77,2) • ≥ 3 : 61 (53,5)	Nombre d'affections comorbides, n (%) • ≤ 1 : 78 (31) • ≥ 2 : 174 (69) • ≥ 3 : 93 (36,9)	Catégorie particulière déclarée seulement par le n (%)		Affections comorbides par patient (n) médiane = 2 (IIQ de 1 à 3)	Affections comorbides par patient (n) médiane = 1 (IIQ de 1 à 2)
Catégories d'affections comorbides	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité • Maladie pulmonaire chronique • Immunodépression (primaire ou acquise) • Diabète • Hypertension artérielle • Maladie cardiovasculaire • Maladie cérébrovasculaire • Tumeur solide • Hémopathie • Maladie hépatique chronique • Maladie auto-immune • Greffe d'organe plein • Maladie neurologique 			<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie chronique • Hypertension • Maladie cardiovasculaire • Maladie pulmonaire chronique 		ND	
Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du remdésivir ou la visite médicale	Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement antiviral (jours) : médiane = 4 (IIQ de 3 à 5)	Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement antiviral (jours) : médiane = 3 (IIQ de 2 à 4)	Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement antiviral (jours) : médiane = 3 (IIQ de 2 à 4)	Délai entre l'apparition des symptômes et l'administration de la première dose (jours) : moyenne = 4 (ÉT = 1,4)	Remdésivir non administré	Délai entre l'apparition des symptômes et le traitement précoce par le remdésivir (jours) : médiane = 2 (IIQ de 2 à 3)	Remdésivir non administré

ÉT = écart-type; IIQ = intervalle interquartile; ND = non déclaré

Analyse et synthèse des données

Essai clinique randomisé

Les résultats présentés sur les critères d'évaluation d'intérêt dans l'essai clinique randomisé, ainsi que les résultats additionnels calculés à partir des résultats de l'étude déclarés, sont présentés au [tableau 11](#). À [l'annexe 4](#), les résultats sont présentés conjointement avec les conclusions des auteurs de l'étude.

L'étude de Gottlieb et al. (2022)⁸ révèle que toutes les hospitalisations attribuables à la COVID-19 sont survenues dans les 14 premiers jours (2 patients hospitalisés dans le groupe du remdésivir comparativement à 15 patients dans le groupe du placebo) et que le risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 est significativement plus faible dans le groupe du remdésivir (RRI = 0,13; IC à 95 % de 0,03 à 0,59) que dans le groupe du placebo (RRI = 0,14; IC à 95 % de 0,031 à 0,59). Dans une analyse ajustée, on observe une réduction statistiquement significative des hospitalisations attribuables à la COVID-19 dans le groupe du remdésivir comparativement au groupe du placebo pour les sous-groupes de patients âgés de 60 ans et plus (RRI = 0,11; IC à 95 % de 0,01 à 0,86) et de patients de sexe masculin (RRI = 0,11; IC à 95 % de 0,01 à 0,84), mais pas pour le sous-groupe de patients hispaniques (RRI = 0,26; IC à 95 % de 0,06 à 1,22).

Nous avons calculé le délai médian et l'IIQ avant l'hospitalisation à partir des données complémentaires (remdésivir : médiane = 4 jours [IIQ de 2,5 à 7,5]; placebo : médiane = 6,5 jours [IIQ de 3 à 9]) et avons estimé la moyenne et l'ÉT de cette mesure en fonction de la médiane, de l'IIQ et de la taille de l'échantillon de l'étude au moyen de la formule proposée par Wan et al.¹⁸, ce qui a permis de constater qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le remdésivir et le placebo (différence moyenne [DM] = -1,50 jour; IC à 95 % de -6,51 à 3,51) ([Tableau 11](#)).

Dans l'étude de Gottlieb et al. (2022), aucun décès toutes causes confondues après 28 jours n'est observé à la fois dans le groupe du remdésivir et du placebo.

Résultats

Le remdésivir réduirait le risque d'hospitalisation pour cause de COVID-19 chez les patients non vaccinés par rapport au placebo. Les hommes ou les patients de 60 ou plus tireraient le meilleur avantage de cette réduction.

Tableau 11

Résultats des critères d'évaluation d'intérêt dans l'essai clinique randomisé

Résultats déclarés sur les critères d'évaluation d'intérêt dans l'étude de Gottlieb et al. (2022) ^a	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés de l'étude ^a
Hospitalisations attribuables à la COVID-19 après 28 jours^b, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 279) : 2 (0,7) • Placébo (n = 283) : 15 (5,3) • RRI = 0,13 (IC à 95 % de 0,03 à 0,59)^c <p>Toutes les hospitalisations attribuables à la COVID-19 sont survenues dans les 14 premiers jours.</p>	Hospitalisations attribuables à la COVID-19 après 14 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • RR non ajusté = 0,14 (IC à 95 % de 0,031 à 0,59)
Admission à l'USI parmi les patients hospitalisés, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 279) : 3 (1) • Placébo (n = 283) : 3 (1) 	Admission à l'USI <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • RR non ajusté = 1,01 (IC à 95 % de 0,21 à 4,98)
Délai avant l'hospitalisation (nombre de jours écoulés entre la répartition aléatoire et l'hospitalisation), médiane (IIQ) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 5) : 4 (2,5 à 7,5)^d • Placébo (n = 18) : 6,5 (3 à 9) 	Durée de l'hospitalisation (jours) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • DM non ajustée = -1,50 (IC à 95 % de -6,51 à 3,51)
Décès toutes causes confondues après 28 jours^e, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 279) : 0 (0) • Placébo (n = 283) : 0 (0) • RRI (IC à 95 %) : non calculé 	Décès après 28 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • RR non ajusté (IC à 95 %) : non estimable
Tout EIG^f, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 279) : 5 (1,8) • Placébo (n = 283) : 19 (6,7) 	Évènement indésirable grave <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • RR non ajusté = 0,27 (IC à 95 % de 0,10 à 0,71)
Évènement indésirable menant à l'abandon du schéma thérapeutique, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 279) : 2 (0,7) • Placébo (n = 283) : 5 (1,8) 	Abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre placebo • RR non ajusté = 0,41 (IC à 95 % de 0,079 à 2,07)

DM = différence moyenne; EIG = évènement indésirable grave; IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risque; RRI = rapport des risques instantanés

^a Des calculs additionnels fondés sur les données présentées ont été effectués pour dériver les estimations de l'effet ou déterminer l'importance statistique.

^b Aucun patient des deux groupes n'était décédé après 28 jours; par conséquent, les résultats pour le critère d'évaluation composé pourraient être utilisés pour notre critère d'évaluation d'intérêt unique (hospitalisation attribuable à la COVID-19).

^c Le modèle à risques proportionnels de Cox avec les facteurs de stratification initiaux comme covariables (c.-à-d. résidence dans un centre de soins [oui ou non], âge [< 60 ans ou ≥ 60 ans] et pays [à l'intérieur ou à l'extérieur des États-Unis]) a été utilisé pour estimer le RRI et l'IC à 95 %.

^d Seulement deux patients du groupe du remdésivir sont considérés comme ayant été hospitalisés en raison de la COVID-19 (2 et 3 jours, respectivement). Les causes non associées à la COVID-19 sont la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque congestive et l'angine de poitrine.

^e Les auteurs indiquent l'issue (transfert, congé d'hôpital ou décès) pour tous les patients hospitalisés; seulement un patient du groupe du placebo était décédé après 59 jours.

^f La gravité est définie selon le tableau de notation de la gravité des événements indésirables chez les adultes et les enfants de la Division of AIDS, version 2.1.

Études de cohorte

Ces résultats concernent les critères d'évaluation d'intérêt rapportés dans les études de cohorte; des résultats additionnels sont calculés d'après ces résultats rapportés et sont présentés au [tableau 12](#). Nombre des résultats rapportés sur les estimations de l'effet et tous les résultats additionnels n'ont pas été ajustés pour tenir compte des différences possibles entre les cohortes qui pourraient fausser le rapport entre les cohortes et le critère d'évaluation concerné (c.-à-d. facteur de confusion). Il faut en tenir compte au moment d'interpréter les résultats. À [l'annexe 4](#), les résultats sont présentés conjointement avec les conclusions des auteurs de l'étude.

Visites aux urgences sans hospitalisation : Les visites aux urgences sans hospitalisation sont rapportées dans une étude (Piccicacco et al., 2022¹³), et aucun ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion éventuels n'a été effectué au moment de comparer les cohortes du remdésivir et témoin (aucun traitement). Selon l'étude, les patients traités par le remdésivir sont significativement moins susceptibles de se rendre aux urgences dans les 29 jours suivant le traitement que les patients du groupe témoin (RC = 0,2; IC à 95 % de 0,04 à 0,94).

Hospitalisation : Les hospitalisations sont rapportées dans sept études (Piccicacco et al. [2022]¹³, Manciuilli et al. [2023]¹⁷, Tiseo et al. [2023]¹⁰, Pinargote-Celorio et al. [2022]¹⁴, Mazzitelli et al. [2023]¹², Colaneri et al. [2022]¹⁶ et Solera et al. [2023]¹¹). Seulement trois études présentent des résultats d'une analyse ajustée pour le critère d'évaluation de l'hospitalisation (Mazzitelli et al. [2023]¹², Colaneri et al. [2022]¹⁶ et Solera et al. [2023]¹¹). Mazzitelli et al. (2023)¹² et Solera et al. (2023)¹¹ révèlent que le remdésivir réduit de façon statistiquement significative les hospitalisations comparativement à l'absence de traitement. Selon Mazzitelli et al. (2023)¹², le remdésivir

Résultats

Le remdésivir réduirait le nombre de consultations aux urgences, mais l'interprétation est limitée, car une seule étude fait état de ce critère et aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de facteurs sous-jacents.

Résultats

L'efficacité du remdésivir à diminuer les hospitalisations varie. Un effet protecteur ressort de 2 études, mais 1 étude n'a révélé aucune réduction par rapport au groupe témoin. Aucune des 3 n'a tenu compte de facteurs sous-jacents.

réduit de façon statistiquement significative l'évolution vers une hospitalisation comparativement à l'absence de traitement antiviral (RC ajusté = 0,049; IC à 95 % de 0,015 à 0,163), et selon Solera et al. (2023)¹¹, le remdésivir réduit de façon statistiquement significative les hospitalisations attribuables à la COVID-19 après 30 jours comparativement à l'absence de remdésivir (RRI ajusté = 0,12; IC à 95 % de 0,03 à 0,57). Selon Colaneri et al. (2022)¹⁶, aucun des traitements précoces (y compris le remdésivir) ne réduit de façon statistiquement significative les admissions à l'hôpital après 28 jours comparativement à l'absence de traitement (RRI ajusté = 1,16, P = 0,83).

L'étude de Piccicacco et al. (2022)¹³ inclut les hospitalisations, mais les auteurs n'ont effectué aucun ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion possibles lors de la comparaison des cohortes du remdésivir et témoin (aucun traitement). Selon ces auteurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant au nombre d'hospitalisations 29 jours après l'apparition des symptômes entre les patients recevant le remdésivir et les patients du groupe témoin ne recevant aucun traitement (RRI = 0,72; IC à 95 % de 0,28 à 1,78).

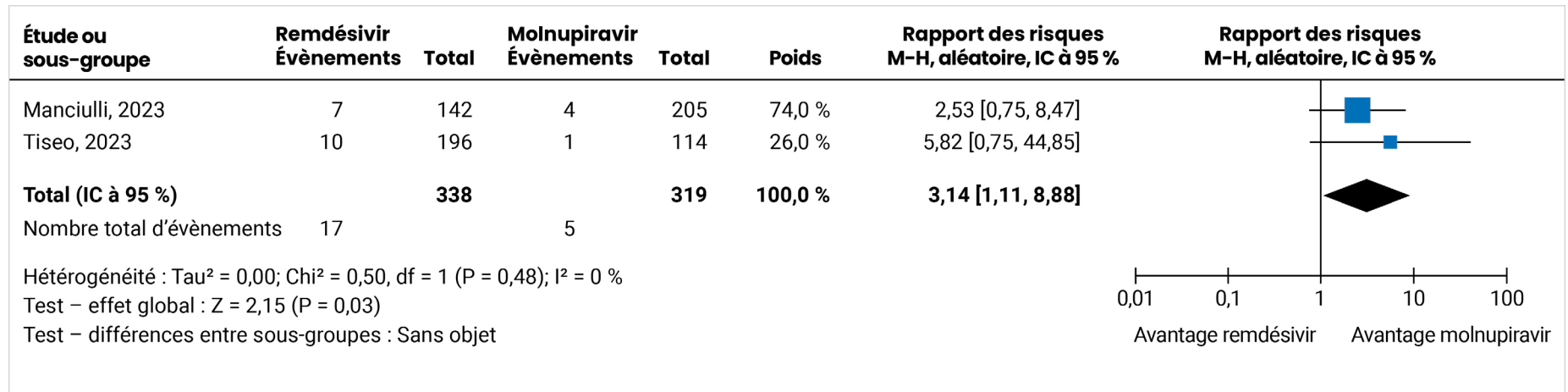
Deux études, celle de Manciulli et al. (2023)¹⁷ et celle de Tiseo et al. (2023)¹⁰, comparent les hospitalisations attribuables à la COVID-19 après 28 et 30 jours, respectivement, chez les patients recevant le remdésivir et le molnupiravir, mais les auteurs n'ont effectué aucun ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion possibles pour ce critère d'évaluation particulier. Manciulli et al. (2023)¹⁷ et Tiseo et al. (2023)¹⁰ révèlent que la différence entre les groupes de traitement n'est pas statistiquement significative (remdésivir : RR = 2,53 [IC à 95 % de 0,75 à 8,47]; molnupiravir : RR = 5,82 [IC à 95 % de 0,75 à 44,85]). Le RR combiné indique un taux significativement plus faible d'hospitalisations attribuables à la COVID-19 dans le groupe du molnupiravir que du remdésivir (RR = 3,14; IC à 95 % de 1,11 à 8,88) (Figure 2). Bien que Manciulli et al. (2023)¹⁷ et Tiseo et al. (2023)¹⁰ n'aient pas effectué d'analyses multivariées pour le critère d'évaluation de l'hospitalisation, ils ont effectué cette analyse pour le critère d'évaluation composé de l'hospitalisation et du décès.

Résultats

Le molnupiravir et le nirmatrelvir-ritonavir sont plus efficaces que le remdésivir pour la réduction des taux d'hospitalisation. Cet effet ressort en combinant les risques, mais sans ajuster pour tenir compte de facteurs sous-jacents.

Figure 2

Métaanalyse des hospitalisations attribuables à la COVID-19 dans le groupe du remdésivir comparativement au groupe du molnupiravir – rapport de risque non ajusté^a



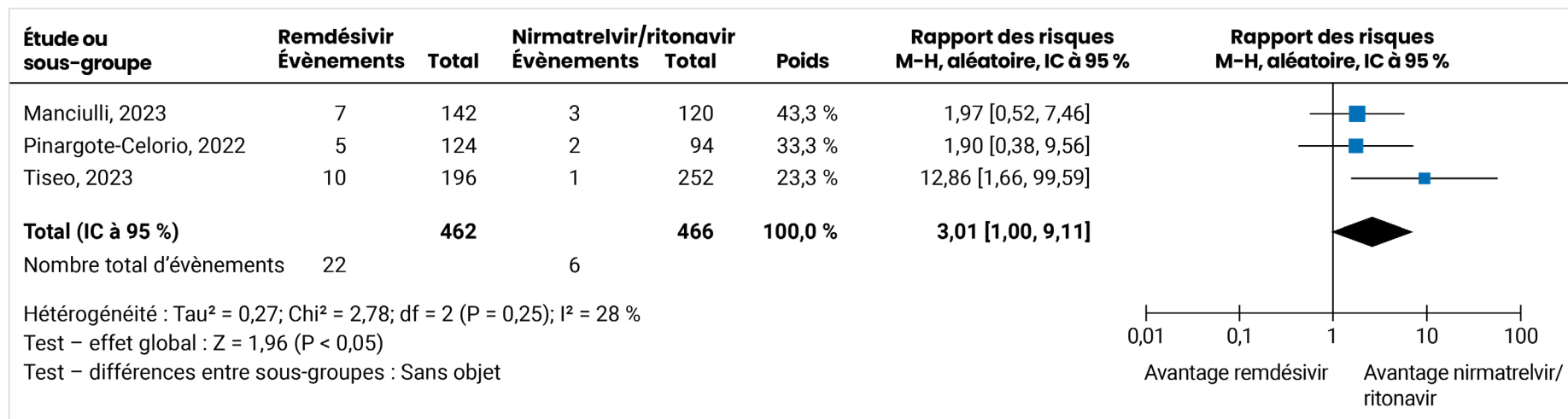
EI = évènement indésirable; IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans trois études (Manciulli et al. [2023]¹⁷, Tiseo et al. [2023]¹⁰ et Pinargote-Celorio et al. [2022]¹⁴), les auteurs comparent le remdésivir au nirmatrelvir-ritonavir dans une analyse non ajustée pour le critère d'évaluation des hospitalisations attribuables à la COVID-19 après 28, 30 et 30 jours, respectivement. Selon Manciulli et al. (2023)¹⁷ et Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴, la différence entre les groupes de traitement n'est pas statistiquement significative (RR = 1,97 [IC à 95 % de 0,52 à 7,46] et RR = 1,90 [IC à 95 %, 0,38 à 9,56], respectivement), alors que Tiseo et al. (2023)¹⁰ relèvent une différence statistiquement significative à l'avantage du nirmatrelvir-ritonavir. Le RR non ajusté combiné indique un taux significativement plus faible d'hospitalisations attribuables à la COVID-19 dans le groupe du nirmatrelvir-ritonavir que dans le groupe du remdésivir (RR = 3,01; IC à 95 % de 1,00 à 9,11) (Figure 3).

Figure 3

Métaanalyse des hospitalisations attribuables à la COVID-19 dans le groupe du remdésivir comparativement au groupe du nirmatrelvir-ritonavir – rapport de risque non ajusté^a



IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

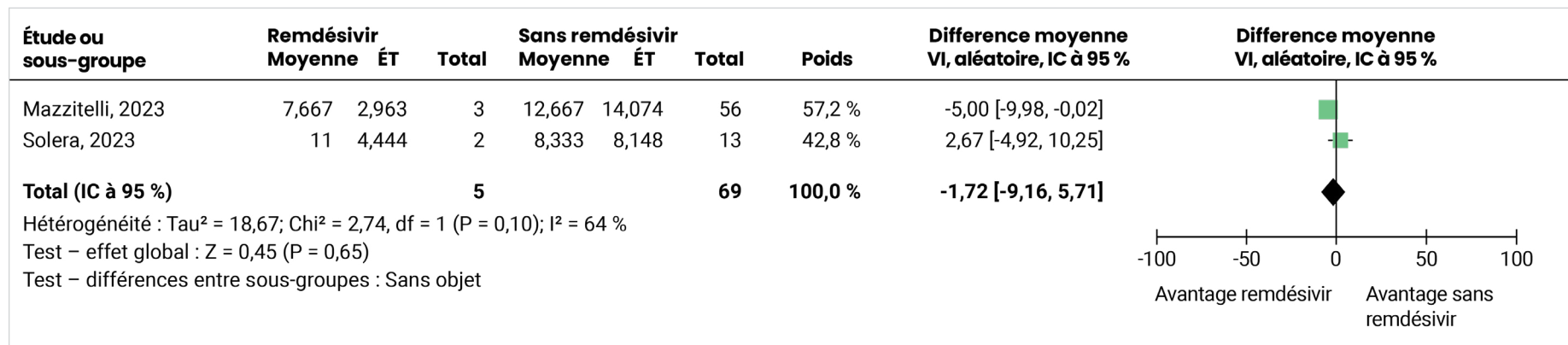
Durée de l'hospitalisation : La durée de l'hospitalisation est rapportée dans deux études, et les auteurs des deux études n'ont pas fait d'ajustements pour tenir compte des facteurs de confusion possibles au moment de comparer les cohortes recevant le remdésivir et ne recevant pas le remdésivir. Selon Mazzitelli et al. (2023)¹² et Solera et al. (2023)¹¹, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le remdésivir et l'absence de remdésivir pour ce qui est de la durée de l'hospitalisation. Nous avons estimé la moyenne et l'écart-type en nous fondant sur la médiane, l'IIQ et la taille de l'échantillon de l'étude avec la formule proposée par Wan et al.¹⁸ et avons combiné les données, ce qui donne un résultat semblable d'absence de différence statistiquement significative entre les cohortes (DM = -1,72; IC à 95 % de -9,16 à 5,71) (Figure 4).

Résultats

Le remdésivir ne diminuerait pas la durée des hospitalisations ou le nombre d'admission aux urgences par rapport à l'absence de traitement. Les études ne tiennent pas compte des facteurs sous-jacents.

Figure 4

Métaanalyse de la durée des hospitalisations en jours^a – Différence moyenne non ajustée



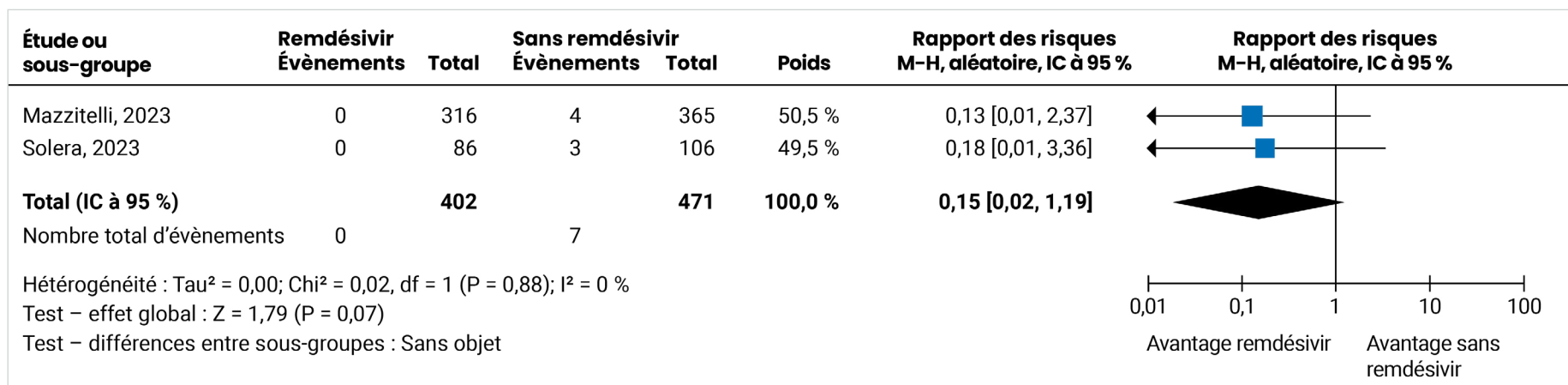
ÉT = écart type; IC = Intervalle de confiance; VI = variance inverse

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Admission à l'USI : Les admissions à l'USI sont rapportées dans trois études (Mazzitelli et al. [2023]¹², Pinargote-Celorio et al. [2022]¹⁴ et Solera et al. [2023]¹¹) et les auteurs n'ont effectué aucun ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion possibles dans les groupes comparés. Mazzitelli et al. (2023)¹² affirment que les rares cas d'admission à l'USI ne permettent pas d'avoir la puissance nécessaire pour tester la différence dans les admissions à l'USI entre le groupe recevant le remdésivir et le groupe témoin ne recevant aucun traitement antiviral (RR = 0,13; IC à 95 % de 0,007 à 2,37). Solera et al. (2023)¹¹ ne déclarent aucune admission à l'USI dans le groupe recevant le remdésivir et trois (2,8 %) dans le groupe ne recevant pas le remdésivir (RR = 0,18; IC à 95 % de 0,009 à 3,36). Nous avons combiné les données de fréquence brutes de ces deux études, et l'analyse combinée n'a pas révélé de diminution statistiquement significative des admissions à l'USI dans le groupe du remdésivir comparativement au groupe ne recevant pas le remdésivir (RR = 0,15; IC à 95 % de 0,02 à 1,19) (Figure 5). Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴ comparent le remdésivir au nirmatrelvir-ritonavir; il n'y a eu aucune admission à l'USI dans les deux groupes.

Figure 5

Métaanalyse des admissions à l'USI avec le remdésivir comparativement à l'absence de remdésivir – rapport de risque non ajusté^a



IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel; USI = unité des soins intensifs

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Besoin d'oxygène d'appoint : Trois études (Mazzitelli et al. [2023]¹², Pinargote-Celorio et al. [2022]¹⁴ et Solera et al. [2023]¹¹) ont évalué le besoin d'oxygène d'appoint. Seuls Mazzitelli et al. (2023)¹² ont présenté les résultats ajustés en fonction du sexe, de l'immunodépression, du nombre d'affections comorbides par patient, et du délai entre l'apparition des symptômes de la COVID-19 et le diagnostic. Les résultats ajustés montrent que le traitement précoce par le remdésivir, comparativement à l'absence de traitement antiviral dans le groupe témoin, est associé de manière indépendante à une diminution du risque d'évolution de la maladie vers un besoin d'oxygène d'appoint (RC ajusté = 0,034; IC à 95 % de 0,008 à 0,144). Solera et al. (2023)¹¹ ne relèvent aucune différence statistiquement significative dans le besoin d'oxygène d'appoint entre le remdésivir et l'absence de remdésivir (RRI = 0,21 (IC à 95 % de 0,02 à 2,03), mais on ne sait pas si ce résultat est fondé sur une analyse ajustée ou non ajustée. Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴ ont comparé le remdésivir au nirmatrelvir-ritonavir et il s'est avéré qu'aucun patient des deux groupes n'a eu besoin de ventilation non effractive.

Syndrome post-COVID-19 : Deux études sur le syndrome post-COVID-19 ont comparé les cohortes de traitement après l'ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion. Mazzitelli et al. (2023)¹² rapportent que les patients recevant un traitement précoce par le remdésivir, comparativement aux patients ne recevant aucun traitement antiviral, ont présenté significativement moins de séquelles associées à la COVID-19 aux suivis de 1 mois (RC = 0,147; IC à 95 % de 0,089 à 0,242) et de 3 mois (RC ajusté = 0,181; IC à 95 % de 0,105 à 0,312). Del Borgo et al. (2023)⁹ révèlent que la persistance des symptômes après 30 jours est significativement plus élevée chez les patients traités par le remdésivir que chez les patients traités par le molnupiravir (RC = 0,46; IC à 95 % de 0,30 à 0,71) ou le nirmatrelvir-ritonavir (RC = 0,56 (IC à 95 % de 0,37 à 0,85).

Résultats

L'instauration précoce du remdésivir pourrait réduire le besoin d'oxygène d'appoint par rapport à l'absence de traitement, selon une étude avec ajustement tenant compte de facteurs sous-jacents, mais selon une autre sans ajustement.

Résultats

Le remdésivir réduirait les séquelles de COVID 19 comparé à l'absence de traitement; le molnupiravir serait plus efficace à réduire les symptômes persistants. Pour le rebond de symptômes, le remdésivir se compare aux autres antiviraux.

Récidive de la COVID-19 : Dans une analyse non ajustée, Tiseo et al. (2023)¹⁰ et Mazzitelli et al. (2023)¹² font état des récidives de la COVID-19; ils n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et le molnupiravir (RR = 0,11; IC à 95 % de 0,005 à 2,31) et le nirmatrelvir-ritonavir (RR = 0,11; IC à 95 % de 0,006 à 1,97). En particulier, Tiseo et al. (2023)¹⁰ font état des récidives des symptômes 30 jours après l'arrêt de l'antiviral et ne révèlent aucune récidive dans le groupe traité par le remdésivir; environ 2 % des patients traités par le molnupiravir et le nirmatrelvir-ritonavir ont subi une récidive des symptômes.

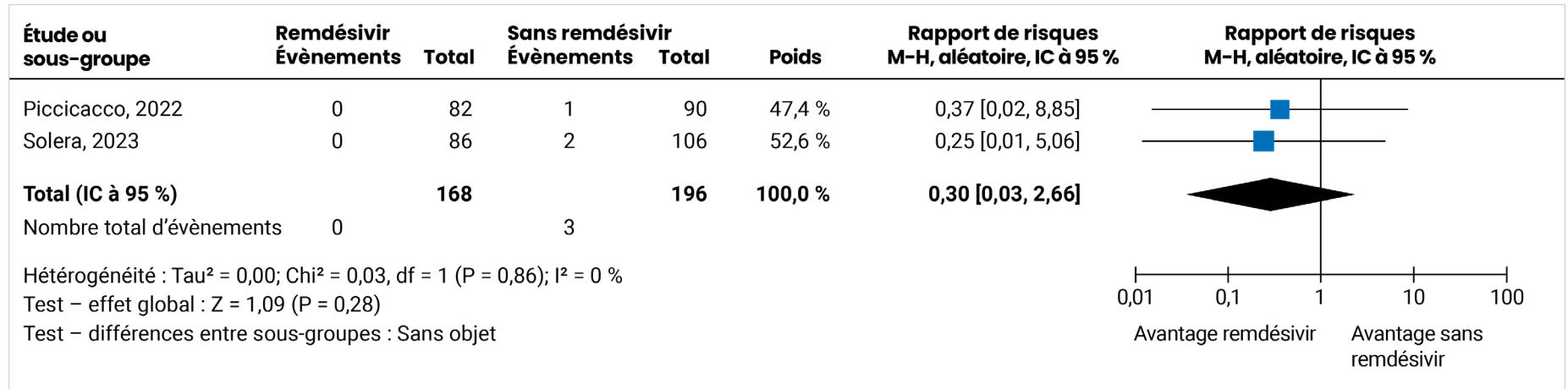
Décès : Les décès sont rapportés dans sept études (Manciulli et al. [2023]¹⁷, Tiseo et al. [2023]¹⁰, Piccicacco et al. [2022]¹³, Mazzitelli et al. [2023]¹², Pinargote-Celorio et al. [2022]¹⁴, Del-Borgo et al. [2023]⁹ et Solera et al. [2023]¹¹). Pour la comparaison des cohortes de traitement dans chacune de ces études, les auteurs n'ont pas effectué d'ajustements pour tenir compte des facteurs de confusion possibles. Piccicacco et al. (2022)^{11,13} ont inclus des comparaisons des décès toutes causes confondues entre le remdésivir et l'absence de remdésivir ou l'absence de traitement antiviral; aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsqu'ils sont considérés de manière individuelle (RR = 0,37 [IC à 95 % de 0,015 à 8,85] et RR = 0,25 [IC à 95 % de 0,012 à 5,06], respectivement) ou combinée (RR = 0,30; IC à 95 % de 0,03 à 2,66) dans cette analyse non ajustée (Figure 6). De manière semblable, les résultats combinés pour le RC de Peto indiquent une réduction non statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues pour le remdésivir comparativement à l'absence de remdésivir ou à l'absence de traitement antiviral (RC = 0,16; IC à 95 % de 0,02 à 1,53). Mazzitelli et al. (2023)¹² ont effectué une comparaison semblable, mais pour les décès attribuables à la COVID-19 et n'ont observé aucune différence statistiquement significative (RR = 0,28; IC à 95 % de 0,06 à 1,35).

Résultats

Le remdésivir ne diminuerait pas le risque de décès en lien avec la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues par rapport à l'absence de traitement. Les études ne tiennent pas compte des facteurs sous-jacents.

Figure 6

Métaanalyse des décès toutes causes confondus avec le remdésivir comparativement à l'absence de remdésivir – rapport de risque non ajusté^a



IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

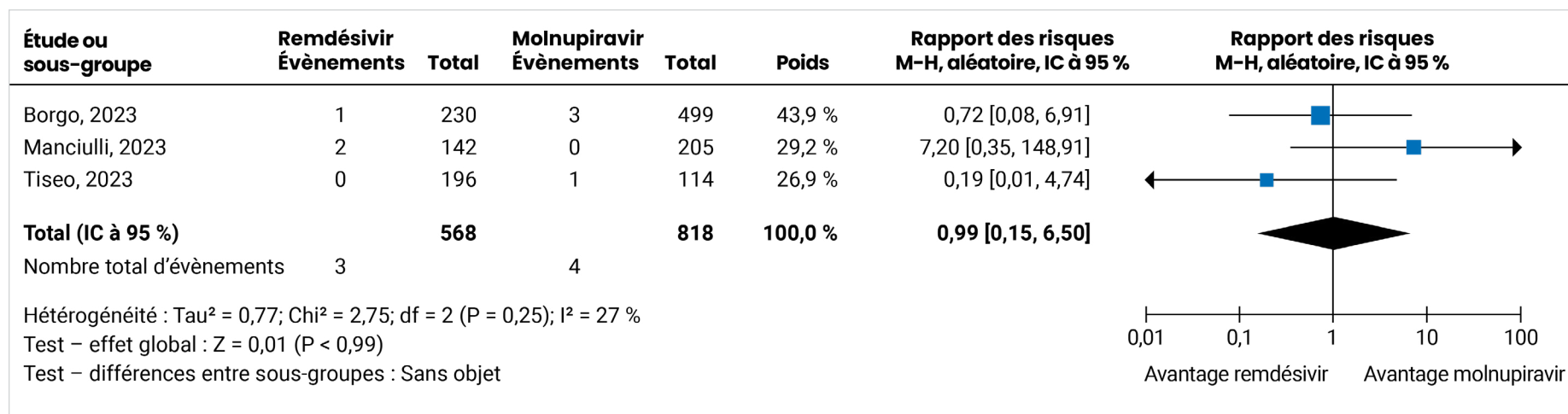
Trois études^{9,10,17} comparent les décès attribuables à la COVID-19 28 ou 30 jours après le début du traitement chez les patients recevant le remdésivir ou le molnupiravir, et lorsqu'on les considère de façon individuelle ou combinée dans une analyse non ajustée, aucune différence statistiquement significative n'est observée (RR = 0,99; IC à 95 % de 0,15 à 6,50) (Figure 7). Les résultats combinés pour le RC de Peto sont semblables (RC = 1,20; IC à 95 % de 0,25 à 5,72).

Résultats

Le remdésivir aurait un effet comparable à celui des autres antiviraux en matière de réduction des décès en lien avec la COVID-19. Les études ne tiennent pas compte des facteurs sous-jacents.

Figure 7

Meta-Analysis of COVID-19–Related Deaths for Remdesivir Versus Molnupiravir — Unadjusted Risk Ratio^a



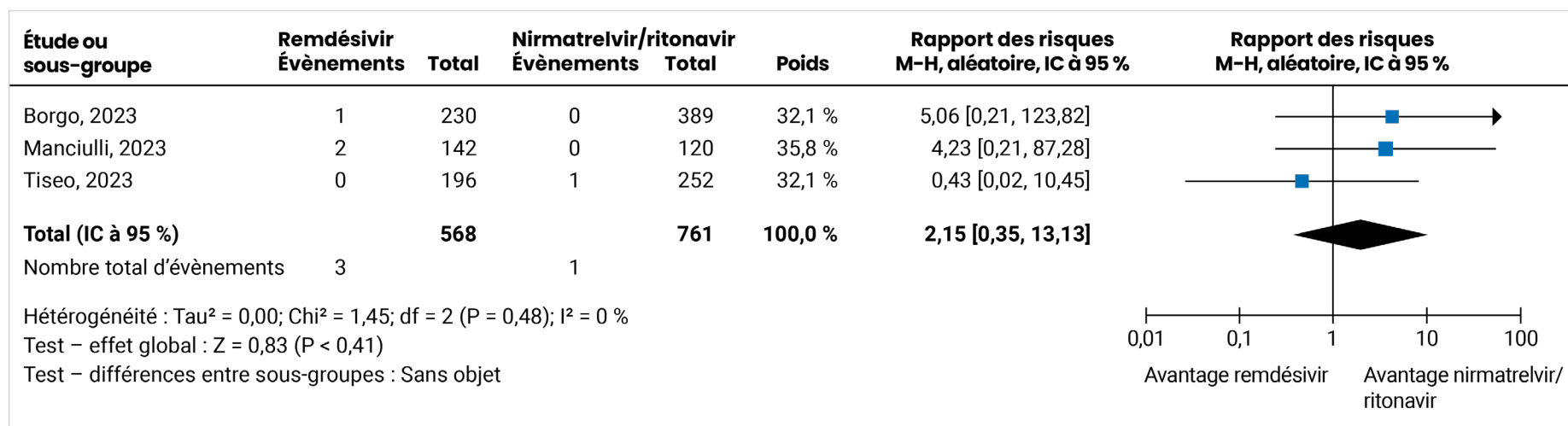
IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Trois études^{9,10,17} comparent les décès attribuables à la COVID-19 après 28 ou 30 jours chez les patients recevant le remdésivir ou le nirmatrelvir-ritonavir, et lorsqu'on les considère de façon individuelle ou combinée, aucune différence statistiquement significative n'est observée (RR = 2,15; IC à 95 % de 0,35 à 13,13) dans cette analyse non ajustée (Figure 8). Les résultats combinés pour le RC de Peto sont semblables (RC = 3,12; IC à 95 % de 0,43 à 22,69). Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴ ont comparé le remdésivir au nirmatrelvir-ritonavir et n'ont observé aucun évènement pour le critère d'évaluation de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours dans l'un ou l'autre des groupes.

Figure 8

Métaanalyse des décès attribuables à la COVID-19 avec le remdésivir comparativement au nirmatrelvir-ritonavir – rapport de risque non ajusté^a



IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

^a Les résultats n'ont pas été ajustés pour tenir compte des variables qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation; ainsi, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tout évènement indésirable grave : Les évènements indésirables graves sont rapportés dans deux études (Piccicacco et al. [2022]¹³ et Del-Borgo et al. [2023]⁹). Les auteurs des deux études rapportent de rares cas (0 ou 1) d'EIG sans analyse supplémentaire.

Arrêt du traitement : L'arrêt du traitement est rapporté dans quatre études (Manciulli et al. [2023]¹⁷, Tiseo et al. [2023]¹⁰, Mazzitelli et al. [2023]¹² et Del-Borgo et al. [2023]⁹). L'arrêt du traitement est peu fréquent dans toutes les études.

Insuffisance hépatique aigüe : L'insuffisance hépatique aigüe est rapportée dans une étude. Tiseo et al. (2023)¹⁰ ont observé une augmentation du taux de SGOT et de SGPT chez un patient du groupe du molnupiravir et chez aucun patient des groupes du remdésivir et du nirmatrelvir-ritonavir.

Résultat principal
 Dans les études rapportant ces résultats d'innocuité, les évènements indésirables graves et les abandons sont rares. Une étude fait état de lésions hépatiques aigües, mais pas chez les patients ayant reçu le remdésivir.

Tableau 12

Résultats des critères d'évaluation d'intérêt dans les études de cohorte

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Visites aux urgences sans hospitalisation	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
<p>Visites aux urgences attribuables à la COVID-19 à 29 jours, dans les 29 jours suivant l'apparition des symptômes (le diagnostic initial de COVID-19 posé aux urgences ne compte pas comme une visite aux urgences), n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 jours <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdésivir (n = 82) : 1 (1,2) ◦ Groupe témoin sans traitement (n = 90) : 6 (6,7) ◦ P = 0,05^c • 29 jours <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdésivir (n = 82) : 2 (2,4) ◦ Groupe témoin sans traitement (n = 90) : 10 (11,1) ◦ P = 0,04 ◦ RC non ajusté = 0,2 (IC à 95 % de 0,04 à 0,94) ◦ Réduction du risque absolu : 8,7 % ◦ Nombre nécessaire à traiter : n = 12 (IC à 95 % de 6,3 à 72,9) 	<p>Visites aux urgences attribuables à la COVID-19 à 29 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de traitement • RR non ajusté = 0,22 (IC à 95 % de 0,050 à 0,97)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Hospitalisation	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
Hospitalisation, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • 14 jours <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdésivir (n = 82) : 4 (5) ◦ Groupe témoin sans traitement (n = 90) : 8 (8,9) ◦ P = 0,27^c • 29 jours <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdésivir (n = 82) : 7 (8,5) ◦ Groupe témoin sans traitement (n = 90) : 11 (12,2) ◦ P = 0,58^c 	Hospitalisation après 29 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de traitement • RR non ajusté = (IC à 95 %) : • RR = 0,70; IC à 95 % de 0,28 à 1,72
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 après 28 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 142) : 7 (4,9) • Molnupiravir (n = 205) : 4 (1,9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120) : 3 (2,5) 	Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 28 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 2,53 (IC à 95 % de 0,75 à 8,47) Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 28 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 1,97 (IC à 95 % de 0,52 à 7,46)
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 196) : 10 (5,1) • Molnupiravir (n = 114) : 1 (0,9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 252) : 1 (0,4) • P = 0,002 (test pour comparaisons multiples) 	Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 5,82 (IC à 95 % de 0,75 à 44,85) Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 12,86 (IC à 95 % de 1,66 à 99,59)
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
Hospitalisation toutes causes confondues 30 jours après le traitement, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 124) : 8 (6,5) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94) : 3 (3,2) Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 30 jours après le traitement, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 124) : 5 (4) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94) : 2 (2,1) 	Hospitalisation après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir RR non ajusté = 2,02 (IC à 95 % de 0,55 à 7,41) Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 1,90 (IC à 95 % de 0,38 à 9,56)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Évolution vers une hospitalisation, suivi non précis^d, n (%)	NC
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 316) : 3 (0,9) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) 56 (15,3) 	
Résultat ajusté^e	
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir précoce contre absence de traitement (référence) : • RC ajusté = 0,049 (IC à 95 % de 0,015 à 0,163; P < 0,001) 	
Colaneri et al. (2022)¹⁶	
Admission à l'hôpital après 28 jours	NC
<ul style="list-style-type: none"> • Résultat ajusté^f <ul style="list-style-type: none"> ◦ Nombre de patients : remdésivir (n = 15); aucun traitement (n = 33) ◦ Remdésivir contre aucun traitement (référence) : RRI = 1,16 (ET = 0,71; P = 0,83) 	
Solera et al. (2023)¹¹	
Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours, n (%)	Hospitalisation attribuable à la COVID-19 après 30 jours
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 86) : 2 (2,3 %) • Absence de remdésivir (n = 106) : 13 (12,3 %) • P = 0,013 	<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir • RR non ajusté = 0,19 (IC à 95 % de 0,044 à 0,82)
Résultat ajusté^g	
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir (référence) • RC = 0,12 (IC à 95 % de 0,03 à 0,57; P = 0,007) • NNT pour prévenir l'admission = 15,2 (IC à 95 % de 13,6 à 31,4) 	
Durée de l'hospitalisation (jours)	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Durée de l'hospitalisation (jours), médiane (IIQ)^h	Durée de l'hospitalisation (jours)
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 3) : 3 (8 à 12) • Absence de remdésivir (n = 56) : 14 (10 à 29) • P = 0,299 	<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir • DM non ajustée = -5,00 (IC à 95 % de -9,98 à -0,02)
Solera et al. (2023)¹¹	
Durée de l'hospitalisation (jours), médiane (IIQ)	Durée de l'hospitalisation (jours)
<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 2) : 11 (8 à 14) • Absence de remdésivir (n = 13) : 6 (4 à 15) 	<ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir • DM non ajustée = 2,67 (IC à 95 % de -4,92 à 10,25)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Admission à l'USI	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Admission à l'USI, suivi non précis, n (%) • Remdésivir (n = 316) : 0 (0) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 4 (1,1) ⁱ	Admission à l'USI (jour imprécis) • Remdésivir contre absence de traitement • RR non ajusté = 0,13 (IC à 95 % de 0,007 à 2,37)
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
Patients admis à l'unité des soins intensifs après 30 jours, n (%) • Remdésivir (n = 124) : 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94) : 0 (0)	Admission à l'USI après 30 jours • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir RR non ajusté = non estimable
Solera et al. (2023)¹¹	
Admission à l'USI après 30 jours, n (%) • Remdésivir (n = 86) : 0 (0) • Absence de remdésivir (n = 106) : 3 (2,8)	Admission à l'USI après 30 jours • Remdésivir contre absence de remdésivir • RR non ajusté = 0,18 (IC à 95 % de 0,009 à 3,36)
Besoin d'oxygène d'appoint	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Évolution vers l'oxygène d'appoint, suivi non précis, n (%) • Remdésivir (n = 316) : 2 (0,6) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 56 (15,3) • Remdésivir contre groupe témoin (référence) • RC = 0,035 (IC à 95 % de 0,009 à 0,145 [non ajusté]; P < 0,001)	NC
Résultat ajusté	
• Remdésivir précoce contre groupe témoin (référence) • RC ajusté = 0,034 (IC à 95 % de 0,008 à 0,144; P < 0,001)	
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
Patients ayant besoin d'une ventilation non effractive, n (%) • Remdésivir (n = 124) : 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94) : 0 (0)	Besoin d'une ventilation non effractive • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté non estimable

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Solera et al. (2023)¹¹	
<p>Besoin d'oxygène d'appoint (les patients devant amorcer une oxygénothérapie et ceux en recevant au départ et devant augmenter l'intensité), n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 86) : 1 (1,2) • Absence de remdésivir (n = 106) : 4 (1,8) • RC = 0,21; IC à 95 % de 0,02 à 2,03; P = 0,38 • (incertain si le RC est ajusté ou non ajusté) <p>Ventilation artificielle, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 86) : 0 (0) • Absence de remdésivir (n = 106) : 2 (1,9) 	<p>Besoin d'oxygène d'appoint</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir • RR non ajusté = 0,31 (IC à 95 % de 0,035 à 2,71) <p>Ventilation artificielle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre absence de remdésivir • RR non ajusté = 0,25 (IC à 95 % de 0,012 à 5,06)
Syndrome post-COVID-19	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>Séquelles associées à la COVID-19, 1 mois plus tard, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 314) : 27 (8,6) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 155 (43,4) • P = 0,001 <p>Résultat ajustéⁱ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 671 survivants, remdésivir précoce contre groupe témoin (référence) • RC ajusté = 0,147 (IC à 95 % de 0,089 à 0,242) • P = 0,001 <p>Nombre de séquelles par patient, 1 mois plus tard, médiane (IIQ)^k</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 27) : 1 (1 à 2) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 155) : 1 (1 à 2) • P = 0,525 <p>Séquelles associées à la COVID-19, 3 mois plus tard, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 314) : 21 (6,7) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 108 (30,3) • P < 0,001 <p>Résultat ajusté^l</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 671 survivants, remdésivir précoce contre groupe témoin (référence) : • RC ajusté = 0,181 (IC à 95 % de 0,105 à 0,312) • P < 0,001 <p>Nombre de séquelles par patient, 3 mois plus tard, médiane (IIQ)^{**}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 21) : 1 (1 à 2) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 108) : 1 (1 à 2) • P = 0,754 	NC

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Del Borgo et al. (2023)⁹	
<p>Persistance des symptômes après 30 jours (p. ex. dyspnée, arthromyalgie, fièvre, toux, rhinite, problèmes gastro-intestinaux, asthénie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de patients : remdésivir (n = 230), molnupiravir (n = 499), nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) <p>Résultat ajusté</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupiravir contre remdésivir (référence) : RC = 0,46 (IC à 95 % de 0,30 à 0,71; P = 0,001) • Nirmatrelvir-ritonavir contre remdésivir (référence) : RC (IC à 95 %) : RC = 0,56 (IC à 95 % de 0,37 à 0,85; P = 0,006) 	NC
Récidive de la COVID-19 (à 7 jours et à 30 jours)	
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
<p>Récidive des symptômes après l'arrêt de l'antiviral, 30 jours, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 196) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 109) : 2 (1,8) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236) : 5 (2,1) • P = 0,130 (test pour comparaisons multiples) 	<p>Récidive des symptômes de la COVID-19 au jour 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,11 (IC à 95 % de 0,005 à 2,31) <p>Récidive des symptômes de la COVID-19 au jour 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,11 (IC à 95 % de 0,006 à 1,97)
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>Réinfection par le SRAS-CoV-2 dans les 3 mois, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 316) : 5 (1,6) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 22 (6,2) • P = 0,003 	<p>Réinfection par le SRAS-CoV-2 après 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre groupe témoin • RR non ajusté = 0,26 (IC à 95 % de 0,10 à 0,69)
Décès	
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
<p>Décès attribuable à l'évolution de la COVID-19, après 28 jours, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 142) : 2 (1,4) • Molnupiravir (n = 205) : 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120) : 0 (0) 	<p>Décès attribuable à la COVID-19 après 28 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 7,20 (IC à 95 % de 0,35 à 148,91) <p>Décès attribuable à la COVID-19 après 30 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 4,23 (IC à 95 % de 0,21 à 87,28)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
Mortalité attribuable à la COVID-19 à 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 196) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 114) : 1 (0,9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 252) : 1 (0,4) • P = 0,453 (test pour comparaisons multiples) 	Décès attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,19; IC à 95 % de 0,008 à 4,74 Décès attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,43 (IC à 95 % de 0,018 à 10,45)
Del Borgo et al. (2023)⁹	
Mortalité toutes causes confondues (attribuable ou non à la COVID-19) après 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 230) : 2 (0,9 %) • Molnupiravir (n = 499) : 7 (1,4 %) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) : 4 (1 %) • P = 0,785 	Décès après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,62 (IC à 95 % de 0,13 à 2,96) Décès après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,85 (IC à 95 % de 0,16 à 4,58)
Mortalité attribuable à la COVID-19 après 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 230) : 1 (0,4 %) • Molnupiravir (n = 499) : 3 (0,6 %) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) : 0 (0 %) • P = 0,261 	Décès attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,72 (IC à 95 % de 0,076 à 6,91) Décès attribuable à la COVID-19 après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 5,06 (IC à 95 % de 0,21 à 123,82)
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
Mortalité toutes causes confondues après 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 124) : 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94) : 0 (0) 	Décès après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = non estimable
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Décès attribuable à la COVID-19, suivi non précis, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 316) : 2 (0,6) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : 8 (2,2) • P = 0,092 	Décès attribuable à la COVID-19 (nombre de jours imprécis) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre groupe témoin • RR non ajusté = 0,29 (IC à 95 % de 0,062 à 1,35)
Piccicacco et al. (2022)¹³	
Mortalité toutes causes confondues après 29 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 82) : 0 (0) • Groupe témoin sans traitement (n = 90) : 1 (1,1) • P = 0,39^c 	Décès après 29 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre groupe témoin • RR non ajusté = 0,37 (IC à 95 % de 0,015 à 8,85)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Solera et al. (2023)¹¹	
Mortalité toutes causes confondues après 30 jours, n (%) • Remdésivir (n = 86) : 0 (0) • Absence de remdésivir (n = 106) : 2 (1,9)	Décès après 30 jours • Remdésivir contre absence de remdésivir • RR non ajusté = 0,25 (IC à 95 % de 0,012 à 5,06)
Tout évènement indésirable grave	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
Évènement indésirable grave nécessitant une intervention, n (%) • Remdésivir (n = 82) : 1 (1,2) • Groupe témoin sans traitement (n = 90) : ND	NC
Del Borgo et al. (2023)⁹	
Effets secondaires graves selon la définition de l'Agence européenne des médicaments, n (%) • Remdésivir (n = 230) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 499) : 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) : 0 (0)	Effets secondaires graves • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = non estimable Effets secondaires graves • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = non estimable
Abandon du traitement	
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
Abandon pour cause d'intolérance au médicament, n (%) • Remdésivir (n = 142) : 3 (2,1) • Molnupiravir (n = 205) : 5 (2,5) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120) : 0 (0)	Abandon pour cause d'intolérance au médicament • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,87 (IC à 95 % de 0,21 à 3,57) Abandon pour cause d'intolérance au médicament • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 5,92 (IC à 95 % de 0,31 à 113,54)
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
Abandon, n (%) • Remdésivir (n = 196) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 109) : 4 (3,7) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236) : 5 (2,1) • P = 0,043	Abandon du traitement • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,062 (IC à 95 % de 0,003 à 1,14) Abandon du traitement • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,11 (IC à 95 % de 0,006 à 1,97)

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Del Borgo et al. (2023)⁹	
Interruption volontaire du traitement précoce par un médicament antiviral, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 230) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 499) : 5 (1) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) : 6 (2) 	Interruption volontaire du médicament <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,20 (IC à 95 % de 0,011 à 3,54) Interruption volontaire du médicament <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,13 (IC à 95 % de 0,007 à 2,29)
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Abandon pour cause d'EI, suivi non précis, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 316) : 5 (1,6 %) • Groupe témoin sans traitement antiviral (n = 365) : ND 	NC
Insuffisance hépatique aigüe	
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
Augmentation du taux de SGOT et de SGPT (2 x LSN) après 30 jours, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 196) : 0 (0) • Molnupiravir (n = 109) : 1 (0,9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236) : 0 (0) • P = 0,137 	Augmentation du taux de SGOT et de SGPT (2 x LSN) après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,19 (IC à 95 % de 0,008 à 4,53) Augmentation du taux de SGOT et de SGPT (2 x LSN) après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = non estimable

Résultats déclarés des critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Échec du traitement	
Mikulska et al. (2023)¹⁵	
<p>L'échec du traitement est défini comme l'évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant de l'oxygène d'appoint, correspondant au grade 4 ou supérieur à l'échelle ordinale de l'OMS, ou le décès attribuable à la COVID-19. Les catégories de l'échelle ordinale à sept points de l'OMS sont les suivantes : (1) non hospitalisé, aucune limite aux activités; (2) non hospitalisé, limite aux activités; (3) hospitalisé, sans oxygène d'appoint; (4) hospitalisé, avec oxygène d'appoint; (5) hospitalisé, avec ventilation non effractive ou appareil d'oxygène à haut débit; (6) hospitalisé, avec ventilation artificielle effractive ou oxygénation extracorporelle; (7) décès. Critères d'évaluation secondaires : durée de l'infection par le SRAS-CoV-2 (test positif), mortalité attribuable à la COVID-19 et mortalité globale à 90 jours, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 59) : 2 (3,4) • Molnupiravir (n = 33) : 4 (12,1) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 116) : 6 (5,2) <p>Ce critère d'évaluation n'est pas compris dans l'énoncé PICOS, mais il s'agit du seul critère d'évaluation déclaré dans cette étude qui est relié aux critères d'évaluation d'intérêt.</p>	<p>Échec du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,28 (IC à 95 % de 0,054 à 1,45) <p>Échec du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,66 (IC à 95 % de 0,14 à 3,15)

AcM = anticorps monoclonal; EI = évènement indésirable; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile; DM = différence moyenne; LSN = limite supérieure de la normale; M-H = Mantel-Haenszel; NC = non calculé; ND = non déclaré; NNT = nombre nécessaire à traiter; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRA = réduction du risque absolu; RRI = rapport des risques instantanés; SGOT = sérum glutamo-oxalacétique transaminase; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; USI = unité des soins intensifs

^a Des calculs additionnels fondés sur les données présentées ont été effectués pour dériver les estimations de l'effet ou déterminer l'importance statistique.

^b Puisque ces calculs additionnels sont fondés sur des données non ajustées, les estimations de l'effet en découlant ne sont pas ajustées et doivent donc être interprétées avec prudence.

^c Non ajusté; cette valeur de P correspond à une comparaison des trois groupes de traitement recevant le remdésivir, le sotrovimab et aucun traitement; le sotrovimab n'est pas admissible.

^d Bien que le suivi ne soit pas clairement déclaré, l'auteur affirme que toutes les hospitalisations sont survenues dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19. Comme les suivis dans cette étude sont de un mois et de trois mois, le suivi d'un mois a été utilisé pour la comparaison avec les autres études.

^e Les analyses multivariées ont été utilisées pour calculer les variables significatives univariées ($P < 0,05$) en plus des variables pertinentes sur le plan biologique par régressions linéaires et binaires (méthode de saisie). Facteurs ajustés : sexe, immunodépression, nombre d'affections comorbides par patient, délai entre l'apparition des symptômes de la COVID-19 et le diagnostic.

^f Modèle de régression à risques proportionnels de Cox multivarié pour l'admission à l'hôpital après 28 jours tenant compte de l'effet de chaque traitement et ajusté pour tenir compte du sexe, de l'âge, du nombre d'affections comorbides sous-jacentes et du nombre de vaccins reçus contre le SRAS-CoV-2.

^g Modèle de régression à risques proportionnels de Cox. En raison du faible taux d'hospitalisations, les modèles à risques proportionnels ont été ajustés seulement pour tenir compte de la greffe pulmonaire.

^h Ces données concernent seulement les patients hospitalisés (remdésivir précoce [n = 3] contre absence de remdésivir précoce [n = 56]). Parmi les trois cas d'admission à l'hôpital dans le groupe du remdésivir, deux sont décédés et un a été hospitalisé pendant quatre jours.

ⁱ Le pourcentage déclaré d'admission à l'USI concerne seulement les patients hospitalisés; P = 0,858 rapporté pour la comparaison parmi les patients hospitalisés.

^j Des analyses multivariées ont été utilisées pour calculer les variables significatives univariées (P < 0,05) en plus des variables pertinentes sur le plan biologique par régressions linéaires et binaires. Facteurs ajustés : âge, toute immunité antérieure contre le SRAS-CoV-2, néphropathie chronique, immunodépression, délai entre l'apparition de la COVID-19 et le diagnostic et nombre d'affections comorbides par patient.

^k Chez les patients avec des séquelles seulement (mois 1 : remdésivir précoce [n = 27] contre absence de remdésivir précoce [n = 155]; mois 3 : remdésivir précoce [n = 21] contre absence de remdésivir précoce [n = 108]).

^l Analyses multivariées avec facteurs ajustés : âge, toute immunité antérieure contre le SRAS-CoV-2, maladie cardiovasculaire, néphropathie chronique, immunodépression, délai entre l'apparition de la COVID-19 et le diagnostic et nombre d'affections comorbides par patient.

Analyse par sous-groupes

Les données déclarées sont insuffisantes pour effectuer des analyses sur les sous-groupes d'intérêt. Lorsque possible, nous avons résumé les résultats des analyses par sous-groupes des études individuelles ([tableau 13](#)). Certains des résultats rapportés sur les estimations de l'effet et tous les résultats additionnels n'ont pas été ajustés pour tenir compte des différences possibles entre les cohortes qui pourraient fausser le rapport entre les traitements et le critère d'évaluation concerné (c.-à-d. facteur de confusion); il faut donc en tenir compte au moment d'interpréter les résultats. À [l'annexe 4](#), les résultats sont présentés conjointement avec les conclusions des auteurs des études.

Gottlieb et al. (2022)⁸ présentent des résultats par sous-groupes, notamment les patients âgés de 60 ans et plus, les hommes et les groupes ethniques (non hispaniques ou hispaniques). Cette étude révèle que l'évènement composé de l'hospitalisation et du décès (c.-à-d. l'hospitalisation puisqu'aucun décès n'est survenu) est moins fréquent dans le groupe traité par le remdésivir que dans le groupe traité par le placebo dans les sous-groupes de patients âgés de 60 ans ou plus et d'hommes. Del Borgo et al. (2023)⁹ présentent des résultats pour le groupe de patients immunodéprimés et ne relèvent aucune différence statistiquement significative entre les trois groupes de traitement (remdésivir, molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir) pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues.

Sous-groupes

Il n'est pas possible d'effectuer des analyses par sous-groupes d'intérêt en raison de l'insuffisance des données. Seule une étude fournit des résultats par sous-groupes.

Tableau 13

Analyses par sous-groupes des critères d'évaluation d'intérêt

Résultats déclarés par sous-groupes pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Hospitalisation attribuable à la COVID-19	
Gottlieb et al. (2022)^b	
Hospitalisation attribuable à la COVID-19 par sous-groupes, n (%)	NC
Sous-groupes : Âge, sexe, ethnie	
Données brutes et RRI ajusté	
• Âge ≥ 60 ans :	
◦ Remdésivir (n = 83) : 1 (1,2)	
◦ Placébo (n = 87) : 9 (10,3)	
◦ RRI = 0,11 (IC à 95 % de 0,01 à 0,86)	
• Hommes	
◦ Remdésivir (n = 148) : 1 (0,7)	
◦ Placébo (n = 145) : 9 (6,2)	
◦ RRI = 0,11 (IC à 95 % de 0,01 à 0,84)	
• Groupe ethnique : non hispanique	
◦ Remdésivir (n = 146) : 2 (1,4)	
◦ Placébo (n = 158) : 8 (5,1)	
◦ RRI = 0,26 (IC à 95 % de 0,06 à 1,22)	
• Groupe ethnique : hispanique	
◦ Remdésivir (n = 123) : 0 (0)	
◦ Placébo (n = 112) : 6 (5,4)	
◦ RRI = ND	

Les auteurs présentent les résultats par sous-groupes seulement pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité (un critère d'évaluation composé de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 et du décès) à 28 jours. Comme il n'y a eu aucun décès dans les groupes, le nombre de patients pour le critère d'évaluation composé peut être utilisé pour notre critère d'évaluation unique d'intérêt : les hospitalisations attribuables à la COVID-19. Le modèle à risques proportionnels de Cox avec les facteurs de stratification initiaux comme covariables (c.-à-d. résidence dans un centre de soins [oui ou non], âge [< 60 ans ou ≥ 60 ans] et pays [à l'intérieur ou à l'extérieur des États-Unis]) a été utilisé pour estimer les RRI et les IC à 95 %. Pour les sous-groupes sans événements du groupe du remdésivir, les estimations n'ont pas pu être calculées avec précision et ont donc été omises.

Résultats déclarés par sous-groupes pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats additionnels calculés d'après les résultats rapportés dans les études ^{a,b}
Décès	
Del Borgo et al. (2023)⁹	
Mortalité toutes causes confondues (attribuable ou non à la COVID-19) après 30 jours, n (%) Sous-groupe : patients immunodéprimés <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir (n = 94) : 1 (1,1) • Molnupiravir (n = 97) : 2 (2,1) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 129) : 4 (3,1) • P = 0,587 	Sous-groupe : patients immunodéprimés Décès après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre molnupiravir • RR non ajusté = 0,52 (IC à 95 % de 0,048 à 5,59) Sous-groupe : patients immunodéprimés Décès après 30 jours <ul style="list-style-type: none"> • Remdésivir contre nirmatrelvir-ritonavir • RR non ajusté = 0,34 (IC à 95 % de 0,039 à 3,02)

IC = intervalle de confiance; NC = non calculé; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés

^a Des calculs additionnels fondés sur les données présentées ont été effectués pour dériver les estimations de l'effet ou déterminer l'importance statistique.

^b Puisque certains de ces calculs additionnels sont fondés sur des données non ajustées, les estimations de l'effet en découlant ne sont pas ajustées et doivent donc être interprétées avec prudence.

Résumé de l'évaluation critique

Essai clinique randomisé

Nous présentons l'évaluation du risque de biais de l'ECR dans le [tableau 14](#). La génération de séquence adéquate et la dissimulation de l'attribution des traitements sont jugées comme étant imprécises en raison du manque d'information sur la méthode de répartition aléatoire et le processus d'attribution. Tous les autres domaines sont jugés comme étant à faible risque.

Évaluation du risque de biais

Dans l'ensemble, l'essai présente un faible risque de biais, et on ignore le biais en matière de génération de séquence de randomisation et de dissimulation de l'attribution des traitements.

Tableau 14

Évaluation du risque de biais de l'essai clinique randomisé

ID	Génération de séquence adéquate	Dissimulation de l'attribution des traitements	Insu des participants et du personnel	Insu des évaluateurs des critères d'évaluation	Données sur les critères d'évaluation incomplètes	Déclaration sélective des critères d'évaluation	Autres sources de biais
Gottlieb et al. (2022)	Incertain	Incertain	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Études de cohorte

Nous avons évalué neuf études de cohorte, dont trois études prospectives et six études rétrospectives, au moyen de l'outil ROBINS-I. Les critères d'évaluation examinés dans toutes les études sont considérés comme étant objectifs, et la majorité des résultats n'ont pas été ajustés. Parmi ces études, huit ont fait l'objet d'une évaluation pour un ensemble de critères d'évaluation non ajustés, menant à un risque de biais global très élevé, principalement en raison des facteurs de confusion. Bien que de nombreux facteurs de confusion importants sont relevés dans ces études, il n'y a pas d'ajustement adéquat par rapport aux critères d'évaluation examinés dans cette synthèse de données probantes ([tableau 15](#)). Les degrés de risque des domaines sont interprétés comme suit : faible = l'étude est comparable à un essai randomisé bien exécuté; modéré = l'étude est adéquate pour une étude non randomisée, mais n'est pas comparable à un essai randomisé bien exécuté; élevé = l'étude présente certains problèmes importants; très élevé = l'étude est trop problématique pour fournir des données probantes utiles sur l'effet de l'intervention⁵.

Quatre études comprennent des estimations ajustées qui tiennent compte des facteurs de confusion ciblés, ce qui mène à des jugements améliorés, le risque de biais allant de modéré à élevé en raison des facteurs de confusion^{9,11,12,16}. Ces études sont jugées comme ayant un risque de biais élevé, principalement en raison de la classification des interventions, qui est probablement une classification erronée différentielle du statut des interventions associée au critère d'évaluation ou au risque de survenue du critère d'évaluation. Ce biais est présent dans les quatre études puisque la connaissance du critère d'évaluation par le prescripteur peut avoir influé sur l'attribution des traitements. Plus précisément, les prescripteurs tendent à éviter d'attribuer des traitements qui sont fortement associés à un critère d'évaluation particulier, ce qui nuit au processus d'attribution aléatoire.

Évaluation du risque de biais

Parmi les études d'observation, le risque de biais va d'élevé à très élevé. Les études ne tiennent pas compte des facteurs sous-jacents, ce qui pourrait fausser les résultats.

Tableau 15

Évaluation du risque de biais des études de cohorte incluses

Auteur (année)	Liste des critères évalués	ROBINS-I (Risque de biais dans les études non randomisées des interventions)							Biais global
		1. Biais, facteurs de confusion	2. Biais, sélection des participants à l'étude	3. Biais, classification des interventions	4. Biais, écarts par rapport aux interventions prévues	5. Biais, données manquantes	6. Biais, mesures des résultats	7. Biais, sélection du résultat rapporté	
Pinargote-Celorio et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation : jour 30 après traitement Hospitalisation : attribuable à l'évolution de la COVID-19 Mortalité à 30 jours attribuable à la COVID ou toutes causes Patients ayant besoin de ventilation non effractive Patients devant être admis à l'USI 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé
Borgo et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité toutes causes (attribuable ou non à la COVID-19) Mortalité attribuable à la COVID-19 Mortalité toutes causes, sous-groupe de patients immunodéprimés Tout EIG Tout EI menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé
Borgo et al. (2023) (adjusted ^a)	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome post-COVID-19 : persistance des symptômes à 30 jours 	RB modéré	RB faible	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB faible	RB élevé

Auteur (année)	Liste des critères évalués	ROBINS-I (Risque de biais dans les études non randomisées des interventions)							Biais global
		1. Biais, facteurs de confusion	2. Biais, sélection des participants à l'étude	3. Biais, classification des interventions	4. Biais, écarts par rapport aux interventions prévues	5. Biais, données manquantes	6. Biais, mesures des résultats	7. Biais, sélection du résultat rapporté	
Mikulska et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Échec du traitement (critère d'évaluation composé, soit évolution vers une forme grave de COVID-19 nécessitant de l'oxygène d'appoint, donc grade 4 ou supérieur à l'échelle ordinale de l'OMS ou décès attribuable à la COVID-19) 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé
Solera et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Toutes causes confondues Admission à l'USI Besoin d'oxygène d'appoint Ventilation artificielle 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé
Solera et al. (2023) (adjusted)	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 	RB élevé	RB faible	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB élevé
Colaneri et al. (2022) (adjusted)	<ul style="list-style-type: none"> Admission à l'hôpital attribuable à la COVID-19 à 28 jours 	RB élevé	RB faible	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB élevé	RB élevé
Manciulli et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Décès attribuable à l'évolution de la COVID-19 Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 Abandon du traitement en raison d'une intolérance au médicament 	RB très élevé	RB élevé	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé

Auteur (année)	Liste des critères évalués	ROBINS-I (Risque de biais dans les études non randomisées des interventions)							Biais global
		1. Biais, facteurs de confusion	2. Biais, sélection des participants à l'étude	3. Biais, classification des interventions	4. Biais, écarts par rapport aux interventions prévues	5. Biais, données manquantes	6. Biais, mesures des résultats	7. Biais, sélection du résultat rapporté	
Tiseo et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité attribuable à la COVID-19 à 30 jours Hospitalisation attribuable à l'évolution de la COVID-19 Récidive des symptômes après l'arrêt de l'antiviral Tout évènement indésirable menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement Augmentation du taux d'AST ou d'ALT 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé
Piccicacco et al. (2022)	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation à 29 jours Visites aux urgences sans hospitalisation à 29 jours Hospitalisation à 14 jours Visites aux urgences sans hospitalisation à 14 jours Mortalité toutes causes à 29 jours Tout EIG Tout EI menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement 	RB très élevé	RB élevé	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB très élevé

Auteur (année)	Liste des critères évalués	ROBINS-I (Risque de biais dans les études non randomisées des interventions)							Biais global
		1. Biais, facteurs de confusion	2. Biais, sélection des participants à l'étude	3. Biais, classification des interventions	4. Biais, écarts par rapport aux interventions prévues	5. Biais, données manquantes	6. Biais, mesures des résultats	7. Biais, sélection du résultat rapporté	
Mazzitelli et al. (2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Décès attribuable à la COVID-19 • Admission à l'USI • Durée de l'hospitalisation • Syndrome post-COVID-19 : nombre de séquelles par patient (1 mois plus tard) • Syndrome post-COVID-19 : Nombre de séquelles par patient (3 mois plus tard) • Récidive de la COVID-19 : réinfection par le SRAS-CoV-2 dans les 3 mois • Tout EI menant à l'arrêt ou à l'abandon du traitement 	RB très élevé	RB faible	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB modéré	RB faible	RB très élevé
Mazzitelli et al. (2023) (adjusted)	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution vers une hospitalisation (ajustée) • Évolution vers un besoin d'oxygène d'appoint • Syndrome post-COVID-19 : séquelles associées à la COVID-19 (1 mois plus tard) • Syndrome post-COVID-19 : Séquelles de la COVID-19 (3 mois plus tard) 	RB élevé	RB faible	RB élevé	RB élevé	RB faible	RB faible	RB faible	RB élevé

ALT = alanine aminotransférase; AST = 'aspartate transaminase; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; OMS = Organisation mondiale de la santé; RB = risque de biais; USI = unité de soins intensifs

^a The studies which provided adjusted results for the outcomes evaluated were noted (adjusted) under their study names; the remaining studies without this note were provided unadjusted results.

Discussion

Résumé des preuves

L'objectif de cette revue systématique est double : déterminer l'efficacité théorique et l'efficacité clinique du remdésivir chez les patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 et déterminer si l'utilisation du remdésivir est sûre en consultation externe. La portée du projet a été guidée par des discussions avec des cliniciens experts, des décideurs et des législateurs pour mieux comprendre les éléments à considérer du traitement par le remdésivir en consultation externe et les répercussions éventuelles sur le système de santé.

Un total de 10 publications répondent aux critères d'inclusion finaux, lesquelles présentent les résultats d'un ECR⁸ sur l'utilisation du remdésivir ou du placebo et de neuf études de cohorte⁹⁻¹⁷ comparant le remdésivir à d'autres traitements antiviraux (molnupiravir ou nirmatrelvir-ritonavir) ou à l'absence de traitement antiviral.

Dans la recherche de la documentation, aucune étude faisant une comparaison avec les glucocorticoïdes par inhalation ou le budésonide n'a été répertoriée (à l'exception d'une utilisation déclarée dans le cadre des soins usuels).

Les patients pouvaient recevoir le remdésivir dans les études incluses s'ils avaient une forme légère ou modérée de COVID-19 et présentaient un risque d'évolution vers une maladie grave en fonction de leur état de santé ou de leur âge. Trois études de cohorte incluent des patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19, deux en raison d'une hémopathie maligne et une en raison d'une greffe d'organe. D'autres études peuvent avoir inclus ces populations dans un contexte plus large de populations vulnérables. Les patients de l'ECR sont possiblement moins généralisables à la population canadienne actuelle puisqu'ils ne sont pas vaccinés et que l'essai a pris fin avant que les variants Omicron deviennent prédominants. Quelques patients de l'ECR (1,4 %) sont des adolescents. Le nombre d'Autochtones ayant participé à l'essai est

À noter

Les chercheurs n'ont pas repéré d'études comparant le remdésivir aux glucocorticoïdes par inhalation ou au budésonide.

seulement documenté pour les centres états-uniens, et la catégorisation « Autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska » est non informative et inhabituelle. Les populations de l'essai sont largement généralisables aux patients atteints d'une forme légère ou modérée de COVID-19, bien que les soins usuels et l'accès aux soins de santé aux endroits où l'essai a été mené peuvent varier ou différer des lignes directrices canadiennes.

La plupart des analyses prévues n'ont pas pu être effectuées en raison du manque de données sur les critères d'évaluation d'intérêt ou des limites dans les données des études de cohorte. Les analyses de données comprenant entièrement ou partiellement des données qui ne tiennent pas compte des variables qui peuvent fausser le rapport entre le remdésivir et les effets d'intérêt sur la santé sont présentées à des fins exploratoires seulement si aucune donnée n'était disponible, et les lecteurs doivent faire preuve d'extrême prudence au moment d'examiner et d'interpréter ces résultats.

Le risque de biais de l'ECR est faible, mais incertain en ce qui concerne la génération de séquence et l'attribution des traitements⁸. Le risque de biais parmi les études de cohorte incluses varie d'élevé à très élevé⁹⁻¹⁷. La limite générale des études de cohorte incluses est la non-considération des variables qui peuvent fausser l'association entre les traitements étudiés et les résultats sur la santé d'intérêt.

Variants

Le variant Omicron du SRAS-CoV-2 est le premier à avoir été identifié en novembre 2021 et il a rapidement surpassé le variant Delta, devenant la cause prédominante de la COVID-19 à l'échelle mondiale¹³. Les antiviraux ont joué un rôle important dans le traitement de la COVID-19 durant la vague Omicron^{9,11,13,15}. Comme les études incluses diffèrent en ce qui concerne leur chevauchement avec la vague Omicron à l'échelle mondiale, la généralisabilité de leurs résultats varie donc en fonction des plus récents variants préoccupants. Le seul ECR inclus⁸ a été mené entre septembre 2020 et avril 2021, avant l'émergence des variants Omicron et Delta ou de

À noter

Il est impossible d'effectuer la plupart des analyses en raison du manque de données sur les critères d'intérêt ou des limites des données d'observation. L'interprétation des résultats commande la prudence.

Variants

Toutes les études d'observation comprennent des preuves du contexte réel sur les débuts de l'utilisation du remdésivir à l'époque du variant Omicron. L'essai a été réalisé avant l'émergence des variants Omicron et Delta.

leurs sous-variants en tant que souches en circulation dominantes de la COVID-19. Parmi les 9 études de cohorte incluses, 1 seule étude rétrospective couvre la période précédant la vague Omicron et la période de la vague Omicron (mars 2021 à juillet 2022). Cependant, les résultats montrent qu'aucun des patients traités par un antiviral n'a reçu le traitement durant la période précédant la vague Omicron. Les 8 autres études de cohorte ont été menées à des périodes semblables, entre décembre 2021 et octobre 2022, et indiquent que tous les patients ou une majorité de ceux-ci sont infectés par le variant Omicron, bien que le dépistage des variants et des sous-variants n'était alors pas courant. Mazzitelli et al.¹² supposent que tous les patients sont infectés par le variant Omicron en se fondant sur un échantillonnage aléatoire de la période et un séquençage montrant la prévalence des variants Omicron dans plus de 85 % de cas (c.-à-d. l'analyse du variant n'a pas été effectuée chez tous les patients). Deux autres études de cohorte^{10,15} n'ont pas effectué d'identification systématique des variants du SRAS-CoV-2 ou n'excluent pas les patients possiblement infectés par un autre variant. Néanmoins, toutes les études de cohorte incluses dans cette revue fournissent des preuves en contexte réel sur le traitement précoce par le remdésivir à l'époque du variant Omicron.

Statut vaccinal

La vaccination est essentielle pour éviter l'évolution vers une forme grave de COVID-19 et demeure l'outil le plus puissant à cet égard^{9,12}. La déclaration des renseignements permettant d'évaluer si la vaccination des patients est complète ou à jour varie selon les études. Il est difficile de faire correspondre les termes et les définitions utilisés aux définitions utilisées par les organisations officielles à l'échelle internationale. Dans le seul ECR inclus, les patients vaccinés sont exclus⁸. Le statut vaccinal des participants aux études est déclaré de différentes manières dans les études de cohorte incluses. Parmi les 9 études de cohorte incluses, 7 déclarent que de 81 % à 94 % des patients de l'étude ont une vaccination adéquate, complète ou entière (une étude déclare une moyenne

Statut vaccinal

Des 9 études observationnelles, 7 indiquent que de 81 % à 94 % des patients participants à l'étude ont une vaccination adéquate, complète ou entière. Les personnes vaccinées étaient exclues de l'essai.

de 3 doses et une seconde étude, une moyenne de 2,6 doses)^{15,16}. Le nombre de jours médian depuis la dernière dose de vaccin reçue varie de 122 à 137 jours dans les 3 groupes de traitement d'une autre étude de cohorte¹⁰. La même étude définit les patients « non adéquatement vaccinés » comme ceux n'étant pas vaccinés ou comme n'ayant reçu qu'une dose¹⁰. Deux des études de cohorte incluses indiquent que 83 % et 79,1 % des patients ont reçu la vaccination initiale dans les groupes du remdésivir, alors que 65,5 % et 52,9 % ont reçu la vaccination initiale dans les groupes témoins non traités^{12,13}.

On observe certains déséquilibres dans le statut vaccinal dans les études de cohorte incluses. Mazzitelli et al.¹² révèlent que la vaccination est significativement plus élevée chez les patients traités que chez les patients non traités. Piccicacco et al.¹³ notent de manière semblable qu'une proportion plus élevée de patients ne sont pas vaccinés dans le groupe témoin non traité; 58 % (18 de 31) des patients non vaccinés dans le groupe témoin ont refusé le traitement et 35,5 % (11 sur 31) des patients n'étaient pas disponibles pour planifier le moment du traitement. Ainsi, les patients hésitant à se faire vacciner sont moins susceptibles de demander un traitement pharmacologique. Une étude mentionne que les données sur les calendriers de vaccination complets de tous les participants n'ont pas été extraites et que les patients pourraient avoir reçu différentes combinaisons de vaccins, ce qui pourrait influencer sur les critères d'évaluation relatifs à la COVID-19 mesurés¹⁷. Les données des études de cohorte incluses reflètent probablement assez bien le statut vaccinal de la population générale; cependant, ces données ne sont pas suffisamment documentées pour effectuer une analyse par sous-groupes fondée sur le statut vaccinal.

Remdésivir, comparateurs et interventions concomitantes

L'essai PINETREE⁸ est un ECR contrôlé par placebo portant sur le remdésivir administré à des patients non hospitalisés. Les neuf études de cohorte incluses utilisent différents comparateurs : quatre études comparent le remdésivir à un seul traitement par le nirmatrelvir-ritonavir¹⁴, à un groupe témoin sans remdésivir¹¹, à un groupe témoin sans traitement antiviral¹² ou à l'absence de traitement¹³; quatre études^{9,10,15,17} comparent le remdésivir au molnupiravir et au nirmatrelvir-ritonavir; et une étude¹⁶ compare le remdésivir au molnupiravir et au nirmatrelvir-ritonavir, et à un groupe témoin non traité. Trois des neuf études de cohorte sont des études prospectives, et six sont des études rétrospectives. Bien que les neuf études de cohorte soient comparatives, leurs comparaisons ne sont pas bien contrôlées. Selon l'évaluation, le risque de biais est très élevé pour tous les critères d'évaluation présentés avec des résultats non ajustés et élevé pour les critères d'évaluation présentés avec des résultats ajustés.

Les soins usuels ne sont pas adéquatement décrits dans l'ensemble des dix études incluses. Les interventions concomitantes sont notées dans certaines études, mais ne sont pas déclarées de façon uniforme ou exhaustive. On rapporte l'utilisation d'immunosuppresseurs à titre d'intervention concomitante dans trois études de cohorte^{11,14,16} menées auprès de patients ayant un cancer hématologique sous-jacent ou des antécédents de greffe d'organe. Solera et al.¹¹ ont mené une étude de cohorte auprès de receveurs de greffe d'organe au Canada et affirment que la majorité des patients suivaient une trithérapie immunosuppressive par la prednisone, le mycophénolate et un inhibiteur de la calcineurine, et que le traitement d'entretien par la prednisone est une variable associée à une fréquence accrue des hospitalisations.

Les auteurs des études incluses notent que la décision d'administrer un traitement antiviral dépend de plusieurs facteurs, notamment de

Soins usuels

Les 10 études comparent le remdésivir combiné aux soins usuels à d'autres antiviraux, à l'absence de traitement par antirétroviraux ou à un placebo (essai). Les soins usuels ne sont suffisamment définis dans aucune étude

l'état de santé et des caractéristiques du patient, des interactions médicamenteuses possibles et de l'immunodépression générale, en tenant compte à la fois des préférences personnelles et du jugement des médecins^{9-11,17}. Dans leur étude, Del Borgo et al. notent que le molnupiravir est le choix privilégié chez les patients âgés, plutôt que le nirmatrelvir-ritonavir ou le remdésivir, et attribuent ce choix aux interactions médicamenteuses importantes avec d'autres traitements qui font obstacle à la prescription de ces médicaments aux personnes âgées de 75 ans ou plus⁹. Dans une étude de cohorte, on observe que les patients présentant une maladie hématologique, ayant reçu une greffe d'organe ou immunodéprimés sont traités par le remdésivir ou le nirmatrelvir-ritonavir, alors que le molnupiravir est utilisé chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire ou neurologique ou une insuffisance rénale chronique⁹.

Le remdésivir est administré par voie intraveineuse par un professionnel de la santé qualifié sur 3 jours : 200 mg le premier jour et 100 mg aux jours 2 et 3. La perfusion est administrée pendant 30 minutes, et le patient est surveillé pendant de 15 à 30 minutes additionnelles après la perfusion¹⁹. L'administration du remdésivir en consultation externe est décrite avec un degré varié de détails dans les études incluses. Les participants à l'ECR pouvaient recevoir les perfusions dans un établissement de soins, un centre de perfusion externe et, dans certains cas, à domicile. Pinargote-Celorio et al. décrivent la mise en œuvre d'un nouveau cheminement clinique externe pour les patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 par l'entremise d'un hôpital de jour en Espagne. Les traitements antiviraux sont administrés à l'hôpital de jour ou à domicile pour les personnes incapables de se déplacer¹⁴. Dans d'autres études, l'administration se fait par l'entremise de cliniques de COVID-19 à l'hôpital pour les patients non hospitalisés⁹, d'un centre d'aiguillage¹⁵ ou à domicile¹⁵.

Dans plusieurs études, on mentionne que l'administration parentérale du remdésivir est moins pratique que les composés oraux et requiert des services de santé dotés de personnel infirmier ou ayant la

capacité de prendre soin des patients qui ne peuvent pas se rendre aux centres spécialisés externes^{10,16,17}. Solera et al. mentionnent que l'absence de centre de perfusion dans leur région et l'incapacité d'avoir accès à un tel centre sont des obstacles à l'administration du remdésivir aux patients dans les sept jours suivants l'apparition des symptômes¹¹. Dans deux études de cohorte, les auteurs indiquent aussi avoir eu des difficultés à communiquer avec les patients pour leur donner un rendez-vous dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes et que des patients avaient des enjeux de transport pour se rendre aux centres de perfusion externes ou refusaient le traitement^{11,13}.

Gravité de l'infection à la COVID-19 et facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19

Diverses lignes directrices orientent le traitement des patients atteints de la COVID-19²⁰⁻²⁴. Les dix études suivent ces lignes directrices et axent le traitement sur les patients non hospitalisés atteints d'une forme légère ou modérée de COVID-19 dont les symptômes sont apparus il y a environ sept jours et présentant au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la maladie.

Les dix études incluses se concentrent sur les patients non hospitalisés admissibles, bien que certains patients hospitalisés sont inclus dans certaines études de cohorte. Colaneri et al.¹⁶ incluent des patients non hospitalisés et 8 patients admis à l'hôpital pour une raison autre que la COVID-19 dans leur étude; Mikulska et al.¹⁵ incluent à la fois des patients non hospitalisés et des patients hospitalisés (12 %) qui étaient déjà admis à l'hôpital pour recevoir une « chimiothérapie ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et chez qui ils ne pouvaient exclure que des symptômes généraux déjà présents étaient causés ou aggravés par l'infection par le SRAS-CoV-2 ».

La définition de COVID-19 « légère ou modérée » se fonde sur l'absence de besoin d'oxygène d'appoint^{8,10,12,15,16}, les critères de l'OMS¹⁷ ou n'est pas précisée^{9,11,13,14}. Tous les patients des études

Gravité de l'infection

Les 10 études portaient sur des patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 légère ou modérée et présentant au moins un facteur de risque de maladie grave, environ 7 jours après l'apparition de leurs premiers symptômes.

incluses présentent au moins un facteur de risque de développer une forme grave de COVID-19. Deux études^{15,16} sont axées sur les patients atteints d'une hémopathie maligne et une étude¹¹ est axée sur les receveurs d'une greffe d'organe. Au départ, divers facteurs de risque mentionnés dans les lignes directrices publiées ont été recueillis par les chercheurs dans les dix études incluses, notamment être âgé de 65 ans ou plus, l'IMC supérieur à 30, le diabète, la néphropathie chronique, l'immunodépression, les troubles neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, l'hospitalisation en raison d'une autre maladie, l'hépatopathie chronique, les maladies oncologiques actives et les hémoglobinopathies. Une analyse par sous-groupes menée à posteriori pour l'ECR PINETREE porte sur l'hétérogénéité de l'effet du remdésivir en fonction du nombre de facteurs de risque initiaux et a été effectuée en regroupant les données de tous les groupes de traitement²⁵. Dans les résultats de la sous-analyse, le remdésivir s'est avéré efficace pour prévenir l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 sans égard aux facteurs de risque de départ²⁵.

Les adultes âgés de 60 ans ou plus présentent un risque plus élevé de forme grave de la COVID-19, et toutes les études incluses considèrent l'âge comme un facteur de risque important (l'âge médian ou moyen varie de 50 à 69 ans). L'ECR et une étude de cohorte incluent les patients âgés de 12 à 18 ans^{8,13}; 8 adolescents (1,4 %) sont inclus dans l'ECR, mais les données à leur égard sont limitées et aucune analyse par sous-groupes n'est présentée⁸. Aucun renseignement distinct ni résultat n'est présenté sur les adolescents dans l'étude de cohorte¹³. Dans les 10 études incluses, de 38,5 % à 53,4 % des patients sont des femmes. Très peu d'information est présentée sur les groupes mal desservis ou méritant l'équité au-delà des caractéristiques initiales et de l'état de santé. L'essai PINETREE présente les caractéristiques initiales des patients en ce qui a trait à la race et à l'ethnie; 36,7 % sont des « Autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska »⁸.

Méthodologie des études et risque de biais

L'essai PINETREE est un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. Il est mené auprès de patients de 64 centres aux États-Unis, en Espagne, au Danemark et au Royaume-Uni; 94,5 % des patients vivent aux États-Unis. Il est financé par Gilead Sciences, le fabricant du remdésivir. Les procédures de l'étude sont décrites dans le rapport publié et des renseignements supplémentaires sont fournis dans le protocole. La qualité de l'ECR est incertaine pour ce qui est de la génération de séquence et la dissimulation de l'attribution des traitements puisqu'aucun détail n'est fourni au-delà du rapport de répartition aléatoire (1:1) et des variables de stratification prévues. Selon l'évaluation, l'étude a un risque faible de biais dans l'ensemble des autres domaines de biais. Le critère d'évaluation principal prévu dans le protocole de l'étude original était l'hospitalisation toutes causes confondues; il a changé lorsque le protocole a été mis à jour vers un critère d'évaluation principal composé du décès ou de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19. La détermination de la raison de l'hospitalisation n'est pas bien décrite et peut être sujette à une décision subjective et donc à un biais; cependant, l'hospitalisation toutes causes confondues est tout de même rapportée dans l'essai. L'essai PINETREE a été interrompu pour des raisons administratives alors qu'il avait atteint 44,5 % de ses admissions prévues, et les répercussions de ce changement sur les résultats sont incertaines⁸.

Six des neuf études de cohorte sont menées en Italie^{8,9,11,14-16}, et les trois autres sont menées au Canada¹¹, aux États-Unis¹² et en Espagne¹³. Parmi les études incluses, on compte trois études de cohorte prospectives et six études de cohorte rétrospectives. Dans les neuf études de cohorte incluses, le risque de biais est évalué comme étant très élevé pour tous les critères d'évaluation présentés avec des résultats non ajustés et élevé pour les critères d'évaluation présentés avec des résultats ajustés. Les facteurs de confusion résiduels dans les groupes de traitement sont très préoccupants, et la présence d'un facteur de confusion d'indication ne peut être écartée. Six des neuf études de cohorte sont rétrospectives, et la plupart des critères d'évaluation présentés

Renseignement clé

L'essai a été financé par Gilead Sciences, le fabricant du remdésivir.

Population étudiée

Dans l'essai, 94,5 % des patients admis habitent aux États-Unis. La collecte de données de 6 des études observationnelles a eu lieu en Italie et la collecte des 3 autres a eu lieu au Canada, aux États-Unis et en Espagne.

ne sont pas ajustés. De plus, le choix du traitement antiviral est influencé par la connaissance des résultats provenant de lignes directrices, de médecins et de patients dans chaque étude de cohorte, entraînant un risque élevé de biais pour le domaine des interventions. En raison de la petite taille des échantillons, il est difficile de déterminer si des affections comorbides particulièrement sont associées de manière indépendante au critère d'évaluation principal^{13,16}. Il pourrait également être perçu comme non éthique de refuser de donner un traitement pour mener une étude contrôlée par placebo dans un contexte réel¹³.

Les résultats de l'essai PINETREE⁸ sont utilisés pour orienter les recommandations sur le schéma thérapeutique de 3 jours du remdésivir par voie IV (200 mg au jour 1 et 100 mg aux jours 2 et 3) à titre d'option de traitement pour les personnes non hospitalisées à risque élevé d'évolution vers une forme grave dans de nombreuses lignes directrices internationales sur la COVID-19, notamment celles du NIH et de l'OMS. Actuellement, trois médicaments antiviraux (remdésivir, molnupiravir et nirmatrelvir-ritonavir) sont offerts aux patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 correspondant à cette indication^{9,11,16,17}.

En résumé, neuf études de cohorte présentent des preuves en contexte réel sur le traitement précoce par le remdésivir administré à des patients non hospitalisés à risque élevé et majoritairement vaccinés infectés par le variant Omicron du SRAS-CoV-2, alors que les données de l'essai PINETREE ne peuvent pas être généralisées à la population vaccinée infectée par le variant Omicron.

Interprétation des résultats cliniques

Efficacité théorique : ECR

Aucun décès toutes causes confondues après 28 jours n'est survenu dans les groupes traités par le remdésivir ou le placebo. Toutes les hospitalisations attribuables à la COVID-19 sont survenues dans les 14 premiers jours, et on en compte un nombre plus élevé dans le groupe du placebo que dans le groupe du remdésivir. D'après ces deux critères d'évaluation, le risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues après 28 jours est significativement plus faible dans le groupe traité par le remdésivir que dans le groupe placebo. De plus, parmi les patients âgés de plus de 60 ans ou les patients de sexe masculin, l'incidence du critère d'évaluation composé de l'hospitalisation attribuable à la COVID-19 et du décès est significativement plus faible chez ceux traités par le remdésivir que par le placebo⁸.

Efficacité théorique

Selon les résultats de l'ECR contre placebo, le remdésivir réduit le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19, nettement chez les personnes de 60 ans ou plus et les hommes. Interpréter avec prudence en raison du faible échantillon.

Efficacité clinique : études de cohorte

Hospitalisation : Les résultats ajustés des études de Mazzitelli et al. (2023)¹² et de Solera et al. (2023)¹¹ montrent que le remdésivir réduit les hospitalisations comparativement à l'absence de remdésivir. Selon Colaneri et al. (2022)¹⁶, aucun des traitements précoces, y compris le remdésivir, ne réduit de manière significative le risque d'hospitalisation.

Durée de l'hospitalisation : Aucun effet sur la réduction de la durée de l'hospitalisation n'a été observé dans la cohorte recevant le remdésivir par rapport à la cohorte ne l'ayant pas reçu. La taille de l'échantillon est petite à la fois dans l'étude de Mazzitelli et al. (2023)¹² et de Solera et al. (2023)¹¹, et l'intervalle de confiance est large puisque ces données ne sont fondées que sur les patients dont l'état a évolué vers une hospitalisation.

Visite aux urgences : Selon Piccicacco et al. (2022)¹³, les patients traités par le remdésivir sont moins susceptibles de se rendre aux urgences dans les 29 jours suivant l'apparition des symptômes que les patients ne recevant pas le remdésivir ni le sotrovimab.

Efficacité clinique

Selon les études d'observation, le remdésivir comparé à l'absence de traitement réduirait les hospitalisations, le risque de visite à l'urgence, le besoin d'oxygène d'appoint et les séquelles de COVID-19. Interpréter avec prudence.

Admission à l'USI : L'étude de Mazzitelli et al. (2023)¹² n'a pas la puissance nécessaire pour déterminer la différence entre les groupes. Dans l'étude de Solera et al. (2023)¹¹, il n'y a pas d'admission à l'USI dans le groupe du remdésivir comparativement à 3 dans le groupe non traité. Le RR combiné de ces deux études ne montre aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et l'absence de remdésivir. De plus, Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴ ne rapportent aucune admission à l'USI à la fois dans le groupe traité par le remdésivir et le groupe traité par le nirmatrelvir-ritonavir.

Besoin d'oxygène d'appoint : Les résultats ajustés de l'étude de Mazzitelli et al. (2023)¹² montrent que le traitement précoce par le remdésivir est associé de manière indépendante à un risque réduit d'évolution vers une oxygénothérapie.

Syndrome post-COVID-19 : Selon Mazzitelli et al. (2023)¹², les patients traités de manière précoce par le remdésivir ont une prévalence réduite de séquelles liées à la COVID-19 aux suivis de 1 mois et de 3 mois. Selon Del Borgo et al. (2023)⁹, les patients traités par le molnupiravir et le nirmatrelvir-ritonavir ont moins de symptômes persistants après 30 jours que les patients traités par le remdésivir.

Récidive de la COVID-19 : Selon Tiseo et al. (2023), 2 % des patients traités par le nirmatrelvir-ritonavir ou le molnupiravir ont présenté une récurrence des symptômes dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antiviral. Aucun patient traité par le remdésivir n'a subi de récurrence. Aucune de ces analyses de données n'est ajustée.

Décès : Aucun résultat ajusté n'est fourni pour les décès, bien que sept études présentent ce critère d'évaluation. Les données combinées non ajustées de deux études^{11,13} comparant le remdésivir à l'absence de remdésivir ou à l'absence de traitement antiviral ne montrent aucune différence statistiquement significative pour ce qui est des décès attribuables à la COVID-19. Mazzitelli et al. (2023)¹² ont effectué une comparaison semblable pour les décès attribuables à la COVID-19 et n'ont observé aucune différence statistiquement significative.

Innocuité

Dans l'étude de Piccicacco et al. (2022)¹³ et de Del Borgo et al. (2023)⁹, on rapporte de rares cas d'EIG (zéro ou un) sans analyse supplémentaire. L'arrêt du traitement est rare selon les données des études de Manciuilli et al. (2023)¹⁷, de Tiseo et al. (2023), de Mazzitelli et al. (2023) et de Del Borgo et al. (2023)^{9,10,12,17}. On ne recense aucun cas d'insuffisance hépatique aigüe (déclarée sous la forme d'augmentation du taux de SGOT ou de SGPT) chez les patients recevant le remdésivir ou le nirmatrelvir-ritonavir, alors qu'un patient traité par le molnupiravir en a été atteint¹⁰. Aucune de ces données n'a été analysée avec une méthode ajustée ni ne permet d'analyse supplémentaire dans ce rapport.

Forces et limites de la revue systématique

Forces

Nous avons conçu, mis en œuvre et mené une revue systématique rapide et une métaanalyse en suivant les pratiques exemplaires présentées dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions*¹. La recherche de la documentation était constamment mise à jour afin d'inclure les plus récentes études publiées jusqu'au 19 juin 2023. La revue systématique est propre au contexte canadien et comprend des preuves en contexte réel.

Limites

Les deux principales limites de ce rapport sont l'absence de données cliniques pour certains sous-groupes d'intérêt clés et la variation des définitions des critères d'évaluation, qui limitent les analyses que nous avons pu mener. Une autre limite est le risque de confusion associé à l'incapacité à effectuer des ajustements pour tenir compte des variables pouvant fausser les associations entre les traitements et les critères d'évaluation d'intérêt. Des résultats non ajustés sont présentés dans plusieurs des études de cohorte pour des critères d'évaluation importants; cependant, certains rapports comprennent des analyses ajustées sur des critères d'évaluation qui ne sont pas

Innocuité

Dans les études rapportant ces résultats d'innocuité, les événements indésirables graves et les abandons sont rares. Une étude fait état de lésions hépatiques aigües, mais pas chez les patients ayant reçu le remdésivir.

Forces

La revue systématique est propre au contexte canadien et compte des preuves en contexte réel.

Limites

La revue systématique a 2 importantes limites, l'absence de données cliniques sur des populations d'intérêt, des sous-groupes et des critères cliniques, et l'impossibilité ou le défaut de tenir compte des facteurs sous-jacents.

inclus dans ce rapport^{10,17}. En raison du manque de données issues d'ECR, ce rapport dépend fortement des études observationnelles. Nombre des estimations de l'effet combinées dans les métaanalyses ne proviennent pas d'analyses ajustées pour tenir compte des facteurs de confusion. Bien que ces données soient présentées avec un souci de transparence pour fournir une synthèse complète des données probantes disponibles, nous recommandons fortement d'interpréter ces résultats avec prudence. Nous n'avons inclus que les données publiées, ce qui exclut donc des renseignements disponibles en prépublications ou dans la documentation parallèle. Bien que nous ayons effectué une recherche exhaustive des données probantes, peu d'études primaires étaient admissibles. La décision de restreindre l'inclusion aux milieux semblables au système de santé canadien permet d'optimiser l'applicabilité au Canada, mais entraîne l'exclusion d'études qui auraient pu fournir des données additionnelles pour cette revue.

Conclusions et incidence sur les décisions et les politiques

Quelles sont l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés?

Pour déterminer l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés, une revue systématique d'essais cliniques contrôlés et d'études en contexte réel a été entreprise. Un ECR et 9 études de cohorte sont inclus dans cette revue. En raison du format de revue rapide de cet examen, aucune classification officielle des données probantes n'a été utilisée pour évaluer la fiabilité des effets déclarés.

Le seul ECR inclus porte sur l'utilisation du remdésivir ou du placebo dans un groupe de patients atteints de la COVID-19 et non vaccinés présentant au moins un facteur de risque d'évolution vers une maladie grave. Bien que les procédures d'attribution des traitements soient incertaines, il n'y a pas de préoccupation quant au risque de biais dans cette étude. D'après cette seule étude, le remdésivir administré à des patients non hospitalisés peut réduire le risque d'hospitalisation à 14 jours. Cette réduction est plus notable chez les populations de patients âgés de plus de 60 ans et de sexe masculin, mais aucune conclusion ferme ne peut être tirée puisque seulement 2 participants ont été hospitalisés en raison de la COVID-19. Au vu du petit nombre de participants, nous sommes dans l'incapacité de tirer toute conclusion concernant la durée de l'hospitalisation et l'admission à l'USI parmi les patients hospitalisés. Il est également impossible de formuler toute conclusion concernant l'innocuité du remdésivir en consultation externe puisque les données présentées dans le seul ECR sont difficiles à interpréter. Le nombre d'EI graves et d'abandon pour cause d'EI est plus élevé dans le groupe du placebo, mais peu de détails sur ces EI sont fournis dans le rapport de l'essai. Nous pourrions déduire qu'il est peu probable que l'administration du remdésivir soit associée à une augmentation des EI puisque tous

Politiques

Les résultats de l'étude sont limités en raison de petits échantillons, de l'absence de prise en compte de facteurs sous-jacents et de contradictions. Il faudra davantage de données pour tirer des conclusions définitives.

les participants à l'essai ont reçu les mêmes soins usuels. En raison de la quantité et de la qualité des données présentées, aucune conclusion ne peut être tirée sur le décès.

Un total de 9 études de cohorte présentent une expérience en contexte réel du traitement précoce par le remdésivir chez des patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 et à risque élevé de résultats graves en raison de l'âge (plus de 60 ans) ou d'affections comorbides. Dans ces études, diverses comparaisons ont été effectuées avec le placebo, le molnupiravir et le nirmatrelvir-ritonavir. Toutes les études de cohorte incluses ont été évaluées comme comportant un risque élevé ou très élevé de biais en raison de la considération inadéquate des variables potentielles pouvant fausser le rapport entre le remdésivir ou les comparateurs et tout critère d'évaluation relatif à l'efficacité ou à l'innocuité. Cela limite notre confiance envers les résultats pertinents à cette revue. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les visites aux urgences sans hospitalisation, la durée de l'hospitalisation, l'admission à l'USI, la récurrence de la COVID-19 et les EIG (totaux ou particuliers). L'abandon du traitement est très rare.

Dans les études présentant des résultats au moyen d'analyses appropriées (c.-à-d. qui tiennent compte des variables pouvant fausser l'effet du remdésivir sur les critères d'évaluation cliniques), les résultats sont contradictoires concernant l'effet du remdésivir sur l'hospitalisation et le syndrome post-COVID-19. Les résultats de la seule étude adéquatement analysée donnent à penser que les hospitalisations pourraient être réduites chez les patients traités par des antiviraux comparativement aux patients n'en prenant pas dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19, mais les renseignements concernant la durée du suivi sont très limités. Aucune conclusion ferme ne peut être tirée quant à l'effet du remdésivir sur l'évolution vers un besoin d'oxygène d'appoint ou de ventilation non effractive puisque les détails sont insuffisants et que les résultats sont contradictoires dans les études de cohorte incluses.

Quels sont les patients non hospitalisés les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?

L'état de santé des patients joue un rôle central dans le traitement de la COVID-19 puisqu'il peut influencer à la fois sur la sélection du traitement antiviral et sur ses effets sur les critères d'évaluation de la santé. Les résultats de la revue actuelle portent sur les personnes à risque élevé d'issue grave de la COVID-19 puisque les études incluent des participants immunodéprimés, ayant une affection les rendant plus vulnérables, ou se trouvant dans un groupe d'âge considéré comme plus vulnérable. Bien que nous ayons tenu compte de l'âge, du sexe et du genre, et de l'inclusion ou non de personnes autochtones ou de groupes de personnes mal desservies ou méritant l'équité, les données issues des études sont insuffisantes pour mener une analyse groupée pour tous les sous-groupes d'intérêt. La seule exception se trouve dans l'essai clinique, où on a observé moins d'hospitalisations dans la population de patients âgés de 60 ans et plus et de sexe masculin lorsqu'ils étaient traités par le remdésivir que par le placebo. Aucune différence n'a été observée entre les participants hispaniques et non hispaniques. Il n'a pas été possible de tirer de conclusion ferme concernant l'efficacité du remdésivir pour prévenir les hospitalisations chez les patients de plus de 60 ans ou de sexe masculin puisque seulement 2 participants ont été hospitalisés en raison de la COVID-19, selon les chercheurs. Une étude de cohorte présente une analyse par sous-groupes fondée sur les participants immunodéprimés ayant reçu le remdésivir, le molnupiravir ou le nirmatrelvir-ritonavir; cependant, aucune conclusion ne peut être tirée des données présentées puisque les analyses ne tiennent pas compte des variables pouvant fausser l'effet du remdésivir sur les critères d'évaluation cliniques.

Quels autres éléments considérer pour les décisions ou les politiques concernant le traitement par le remdésivir en consultation externe?

Les études menées en contexte réel inclues recueillent des données de participants durant les périodes où le variant Omicron était la souche prédominante; cependant, les participants n'ont pas tous été testés ou n'ont pas tous de confirmation qu'ils sont infectés par le variant Omicron du SRAS-CoV-2. Les participants sont majoritairement vaccinés et nombre des participants des cohortes sont décrits comme étant entièrement vaccinés, ayant reçu au moins une dose de rappel ou ayant reçu plus de 2 doses du vaccin en moyenne. La proportion de personnes non vaccinées ou dont la vaccination est incomplète varie entre les études et les groupes comparés. Le seul ECR inclus a commencé avant l'émergence du variant Omicron et tous les participants étaient non vaccinés. Ainsi, ces limites affectent la généralisation à la population vaccinée atteinte d'une infection par le variant Omicron et doivent être prises en compte au moment de tirer toute conclusion.

Références

1. Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, version 5.1. 0. London (GB): The Cochrane Collaboration; 2011: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed 2023 Jul 2.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189.
3. Cleveland Clinic. Thrombocytopenia. 2022; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14430-thrombocytopenia#:~:text=Thrombocytopenia%20levels%20are%3A,and%2021%2C000%20microliters%20of%20blood>. Accessed 2023 Jul 2.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
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. Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I). London (GB): The Cochrane Collaboration; 2023: <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-non-randomized-studies-interventions>. Accessed 2023 Jul 2.
7. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(11):1198-1207.
8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-315.
9. 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.
10. 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 Dis Ther*. 2023;12(1):257-271.
11. Solera JT, Arbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. *Am J Transplant*. 2023;23(1):78-83.
12. Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, et al. Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: A real-life cohort study. *J Med Virol*. 2023;95(3):e28660.
13. Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2693-2700.
14. Pinargote-Celorio H, Otero-Rodriguez S, Gonzalez-de-la-Aleja P, et al. Mild SARS-CoV-2 infection in vulnerable patients: implementation of a clinical pathway for early treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023;30:30.
15. Mikulska M, Testi D, Russo C, et al. Outcome of early treatment of SARS-CoV-2 infection in patients with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2023;20:20.

16. Colaneri M, Pieri TC, Roda S, et al. Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. *J Clin Med*. 2022;11(24):15.
17. 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.
18. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
19. Administration of Remdesivir for COVID-19. Geneva (CH): World Health Organization; 2022: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/359761/WHO-2019-nCoV-Therapeutics-Remdesivir-Poster-B-2022.1-eng.pdf>. Accessed 2023 Jul 18.
20. Uso degli antivirali per COVID-19. Rome (IT): Agenzia Italiana del Farmaco; 2023: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19>. Accessed 2023 Jul 18.
21. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. (updated April 20, 2023). Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2023: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 2023 Jul 18.
22. Clinical practice guideline summary: recommended drugs and biologics in adult patients with COVID-19. Toronto (ON): Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2022: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/clinical-practice-guideline-summary-recommended-drugs-and-biologics-in-adult-patients-with-covid-19-version-11-0/>. Accessed 2023 Jul 2.
23. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Arlington (VA): Infectious Diseases Society of America; 2021: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed 2023 Jul 2.
24. Lamontagne F, Stegemann M, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ*. 2021;372.
25. Brown SM, Katz MJ, Ginde AA, et al. Consistent Effects of Early Remdesivir on Symptoms and Disease Progression Across At-Risk Outpatient Subgroups: Treatment Effect Heterogeneity in PINETREE Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(4):1189-1203.

Rédaction

Examen clinique

George A. Wells est le chercheur principal qui a conçu l'approche et dirigé la mise en œuvre, et il a contribué à la validation et à l'interprétation des résultats ainsi qu'à la rédaction et à la finalisation du rapport.

Xiaoqin Wang a participé à la sélection des études, à l'extraction des données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats, des figures et des tableaux ainsi qu'à la rédaction et à la révision du rapport.

Zemin Bai a participé à la sélection des études, à la vérification des données, à l'évaluation du risque de biais, à la préparation des tableaux ainsi qu'à la rédaction et à la révision du rapport.

Joan Peterson a participé à la sélection des études, à la vérification des données, à la préparation des tableaux ainsi qu'à la rédaction et à la révision du rapport.

Shannon Kelly a contribué à la conceptualisation et à la conception de l'approche, elle a supervisé la recherche et a participé à l'interprétation des résultats et à la rédaction et à la finalisation du rapport.

Melissa Brouwers a participé au choix du sujet, au peaufinage de la question, au protocole, à l'interprétation des données et à l'examen et au peaufinage du rapport.

Science de la recherche d'information

Hannah Loshak 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.

Collaboration

Examen

Shu-Ching Hsieh a évalué le risque de biais et révisé le rapport provisoire.

Expertise en la matière

Cette personne a fourni ses commentaires sur ce rapport :

Srinivas Murthy, M.D.

Université de la Colombie-Britannique
Vancouver, Colombie-Britannique

Remerciements

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

Peter Daley a répondu aux questions cliniques. Christine Perras et David Stock ont révisé les versions provisoires et la version définitive du rapport. Emily Farrell a apporté du soutien à la mobilisation des connaissances. Brandy Appleby a participé à la gestion du projet.

Conflits d'intérêts

George A. Wells a divulgué les éléments suivants :

Paiement à titre de conseiller ou de consultant

Thermedical : système d'ablation et aiguille de cathéter, 2021

VBI Vaccines Inc. : vaccin contre les coronavirus, 2020; conseils sur la conception et l'analyse en préparation à la soumission à la FDA.

Autres

VBI Vaccines Inc. : vaccin contre les coronavirus, 2020; membre du conseil de surveillance des données en matière d'innocuité.

Srinivas Murthy a divulgué les éléments suivants :

Paiement pour nominations universitaires (dotation de chaires)

Fondation pour la recherche en santé, 2020 à 2023; fonds versés à l'établissement.

Autres

A dirigé un essai clinique sur les antiinfectieux financé par les Instituts de recherche en santé du Canada.

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'ACMTS 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 acceptez 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 (ACMTS) 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'ACMTS 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'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS 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'ACMTS 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'ACMTS et de PODET (la Post-Market Drug Evaluation Team). L'ACMTS 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

Clinical Literature Search

Overview

Interface: Ovid

Databases

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

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

Date of search: May 1, 2023

Alerts: Monthly search update provided prior to project completion

Search filters applied: randomized controlled trials; controlled clinical trials, observational studies

Limits

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

Table 16

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
.ot	Original 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)
medall	Ovid database code: MEDLINE All, 1946 to present, updated daily
oomezd	Ovid database code; Embase, 1974 to present, updated daily

Multidatabase Strategy

- 1 (remdesivir* or Veklury* or Redyx* or gs-5734 or gs5734 or gs-465124 or gs465124 or gs-829143 or gs829143 or 3QKI37EEHE).ti,ab,kf,ot,hw,nm,rn.
- 2 exp Covid-19/ or SARS-CoV-2/
- 3 (coronavirus/ or betacoronavirus/ or coronavirus infections/) and (disease outbreaks/ or epidemics/ or pandemics/)
- 4 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV-2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,nm,ox,rx,px.
- 5 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,ot.
- 6 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot.
- 7 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot.
- 8 or/2-7
- 9 1 and 8
- 10 9 use medall
- 11 *remdesivir/ or (remdesivir* or Veklury* or Redyx* or gs-5734 or gs5734 or gs-465124 or gs465124 or gs-829143 or gs829143).ti,ab,kf,dq.
- 12 exp Coronavirus disease 2019/
- 13 sars-related coronavirus/ or SARS coronavirus/
- 14 (coronavirinae/ or betacoronavirus/ or coronavirus infection/) and (epidemic/ or pandemic/)
- 15 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARSCOV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,hw,ot.
- 16 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,hw,ot.
- 17 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot.
- 18 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot.
- 19 or/12-18
- 20 11 and 19
- 21 20 use oemezdz
- 22 (conference abstract or conference review).pt.

- 23 21 not 22
- 24 10 or 23
- 25 (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.
- 26 Randomized Controlled Trial/
- 27 exp Randomized Controlled Trials as Topic/
- 28 "Randomized Controlled Trial (topic)"/
- 29 Controlled Clinical Trial/
- 30 exp Controlled Clinical Trials as Topic/
- 31 "Controlled Clinical Trial (topic)"/
- 32 Randomization/
- 33 Random Allocation/
- 34 Double-Blind Method/
- 35 Double Blind Procedure/
- 36 Double-Blind Studies/
- 37 Single-Blind Method/
- 38 Single Blind Procedure/
- 39 Single-Blind Studies/
- 40 Placebos/
- 41 Placebo/
- 42 Control Groups/
- 43 Control Group/
- 44 (random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.
- 45 ((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
- 46 ((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
- 47 (control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.
- 48 (Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.
- 49 allocated.ti,ab,hw.
- 50 ((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
- 51 ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
- 52 (pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.
- 53 ((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.

- 54 ((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
55 (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.
56 or/25-55
57 (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Clinical Study
or Adaptive Clinical Trial or Equivalence Trial).pt.
58 (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.
59 Multicenter Study.pt.
60 Clinical Studies as Topic/
61 exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or Clinical Trial Protocol/ or Clinical Trial Protocols
as Topic/ or exp "Clinical Trial (topic)"/
62 Multicenter Study/ or Multicenter Studies as Topic/ or "Multicenter Study (topic)"/
63 Randomization/
64 Random Allocation/
65 Double-Blind Method/
66 Double Blind Procedure/
67 Double-Blind Studies/
68 Single-Blind Method/
69 Single Blind Procedure/
70 Single-Blind Studies/
71 Placebos/
72 Placebo/
73 Control Groups/
74 Control Group/
75 Cross-Over Studies/ or Crossover Procedure/
76 (random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.
77 ((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
78 ((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
79 (control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,hw,kf.
80 (clinical adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
81 (Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.
82 (phase adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
83 ((crossover or cross-over) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.

84 ((multicent* or multi-cent*) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
85 allocated.ti,ab,hw.
86 ((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
87 ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).
ti,ab,hw,kf.
88 (pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.
89 ((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.
90 ((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
91 trial.ti,kf.
92 or/57-91
93 exp animals/
94 exp animal experimentation/
95 exp models animal/
96 exp animal experiment/
97 nonhuman/
98 exp vertebrate/
99 [animal.po.]
100 or/93-99
101 exp humans/
102 exp human experiment/
103 [human.po.]
104 or/101-103
105 100 not 104
106 92 not 105
107 epidemiologic methods.sh.
108 epidemiologic studies.sh.
109 observational study/
110 observational studies as topic/
111 clinical studies as topic/
112 controlled before-after studies/
113 historically controlled study/
114 interrupted time series analysis/
115 national longitudinal study of adolescent health/

- 116 cohort studies/
- 117 cohort analysis/
- 118 longitudinal studies/
- 119 longitudinal study/
- 120 prospective studies/
- 121 prospective study/
- 122 follow-up studies/
- 123 follow up/
- 124 followup studies/
- 125 retrospective studies/
- 126 retrospective study/
- 127 case-control studies/
- 128 exp case control study/
- 129 observational study/
- 130 quasi experimental methods/
- 131 quasi experimental study/
- 132 (observational study or validation studies or clinical study).pt.
- 133 (observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 134 cohort*.ti,ab,kf.
- 135 (prospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 136 ((follow up or followup) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 137 ((longitudinal or longterm or (long adj term)) adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data)).ti,ab,kf.
- 138 (retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or data or review)).ti,ab,kf.
- 139 ((case adj control) or (case adj comparison) or (case adj controlled)).ti,ab,kf.
- 140 (case-referent adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 141 (population adj3 (study or studies or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 142 (descriptive adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 143 ((multidimensional or (multi adj dimensional)) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
- 144 (cross adj sectional adj7 (study or studies or design or research or analysis or analyses or survey or findings)).ti,ab,kf.
- 145 ((natural adj experiment) or (natural adj experiments)).ti,ab,kf.

- 146 (quasi adj (experiment or experiments or experimental)).ti,ab,kf.
147 ((non experiment or nonexperiment or non experimental or nonexperimental) adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab,kf.
148 or/107-147
149 56 or 106 or 148
150 24 and 149
151 remove duplicates from 150
152 limit 151 to (english or french)

Clinical Trials Registries

ClinicalTrials.gov

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

Search results: 17 Studies found for: remdesivir | "COVID-19" | Completed Studies

Appendix 2: List of Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 17

Included Studies

Study	Citation
Randomized controlled trial	
PINETREE	Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. <i>New Engl J Med</i> . 2022;386(4):305-315. [Main report]
	Brown SM, Katz MJ, Ginde AA, et al. Consistent Effects of Early Remdesivir on Symptoms and Disease Progression Across At-Risk Outpatient Subgroups: Treatment Effect Heterogeneity in PINETREE Study. <i>Infect Dis Ther</i> . 2023;12(4):1189-1203.
	Pan DZ, Odorizzi PM, Schoenichen A, et al. Remdesivir improves biomarkers associated with disease severity in COVID-19 patients treated in an outpatient setting. <i>Commun Med (Lond)</i> . 2023;3(1):2.
Cohort studies	
NA	Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, et al. Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: A real-life cohort study. <i>J Med Virol</i> . 2023;95(3):e28660.
	Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2022;77(10):2693-2700.
	Del Borgo C, Garattini S, Bortignon C, et al. Covid-Group Effectiveness, Tolerability and Prescribing Choice of Antiviral Molecules Molnupiravir, Remdesivir and Nirmatrelvir/r: A Real-World Comparison in the First Ten Months of Use. <i>Viruses</i> . 2023;15(4):1025.
	Pinargote-Celorio H, Otero-Rodriguez S, Gonzalez-de-la-Aleja P, et al. Mild SARS-CoV-2 infection in vulnerable patients: implementation of a clinical pathway for early treatment. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i> . 2023;30:S2529-993X(23)00090-4.
	Mikulska M, Testi D, Russo C, et al. Outcome of early treatment of SARS-CoV-2 infection in patients with haematological disorders. <i>Br J Haematol</i> . 2023;201(4):628-639.
	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. <i>Infect Dis Ther</i> . 2023;12(1):257-271.
	Colaneri M, Pieri TC, Roda S, et al. Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. <i>J Clin Med</i> . 2022;11(24):7452.
	Solera JT, Arbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. <i>Am J Transplant</i> . 2023;23(1):78-83.
	Manciulli 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). <i>Viruses</i> . 2023;15(2):438.

Appendix 3: List of Excluded Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 18

Excluded Studies

Reason for exclusion	Citation
Population not of interest	Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(19):1813-1826.
	Jen HH, Chang WJ, Lin TY, et al. Evaluating Clinical Efficacy of Antiviral Therapy for COVID-19: A Surrogate Endpoint Approach. <i>Infect Dis Ther.</i> 2021;10(2):815-825.
	Colombo CJ, Colombo, RE, Maves RC, et al. Performance Analysis of the National Early Warning Score and Modified Early Warning Score in the Adaptive COVID-19 Treatment Trial Cohort. <i>Crit Care Explor.</i> 2021;3(7):e0474.
	Thiede JM, Gress AR, Libby SD, et al. Immune Profiling to Determine Early Disease Trajectories Associated With Coronavirus Disease 2019 Mortality Rate: A Substudy from the ACTT-1 Trial. <i>J Infect Dis.</i> 2021;223(8):1339-1344.
	Fintzi, J., Bonnett, T., Sweeney, D. A., Huprikar, N. A., Ganesan, A., Frank, M. G., McLellan, S. L. F., Dodd, L. E., Tebas, P., Mehta, A. K. Deconstructing the Treatment Effect of Remdesivir in the Adaptive Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Trial-1: Implications for Critical Care Resource Utilization. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;74(12):2209-2217.
	Paules CI, Gallagher SK, Rapaka RR, et al. Remdesivir for the Prevention of Invasive Mechanical Ventilation or Death in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Post Hoc Analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 Cohort Data. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;74(7):1260-1264.
	Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2020;324(11):1048-1057.
	WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. <i>Lancet.</i> 2022;399(10399):1941-1953.
	Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(6):497-511.
	Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. <i>CMAJ.</i> 2022;194(7):E242-E251.
	Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: A randomized controlled trial. [rench]. <i>CMAJ.</i> 2022;194(7):E713-E723.
	Lau VI, Fowler R, Pinto R, et al. Cost-effectiveness of remdesivir plus usual care versus usual care alone for hospitalized patients with COVID-19: an economic evaluation as part of the Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO) randomized clinical trial. <i>CMAJ Open.</i> 2022;10(3):E807-E817.

Reason for exclusion	Citation
Population not of interest (continued)	<p>Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022;22(2):209-221.</p> <p>Lingas G, Neant N, Gaymard, A, et al. Effect of remdesivir on viral dynamics in COVID-19 hospitalized patients: a modelling analysis of the randomized, controlled, open-label DisCoVeRy trial. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2022;77(5):1404-1412.</p> <p>Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentre F, Burdet C. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022;22(6):764-765.</p> <p>Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2021;174(9):1261-1269.</p> <p>Lerum TV, Maltzahn NN, Aukrust P, et al. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9. <i>Sci Rep.</i> 2021;11(1):23205.</p> <p>Nevalainen OPO, Horstia S, Laakkonen S, et al. Effect of remdesivir post hospitalization for COVID-19 infection from the randomized SOLIDARITY Finland trial. <i>Nat Commun.</i> 2022;13(1):6152.</p>
Intervention not of interest	<p>Brown SM, Peltan I, Kumar N, et al. Hydroxychloroquine versus azithromycin for hospitalized patients with COVID-19: Results of a randomized, active comparator trial. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2021;18(4):590-597.</p> <p>Temesgen Z, Kelley CF, Cerasoli F, et al. C reactive protein utilisation, a biomarker for early COVID-19 treatment, improves lenzilumab efficacy: results from the randomised phase 3 'LIVE-AIR' trial. <i>Thorax.</i> 2022;06:06.</p> <p>I-SPY COVID Consortium. Report of the first seven agents in the I-SPY COVID trial: a phase 2, open label, adaptive platform randomised controlled trial. <i>EclinicalMedicine.</i> 2023;58:101889.</p> <p>Shah T, McCarthy M, Nasir I, et al. Colchicine and high-intensity rosuvastatin in the treatment of non-critically ill patients hospitalised with COVID-19: a randomised clinical trial. <i>BMJ Open.</i> 2023;13(2):e067910.</p> <p>Jain MK, De Lemos JA, McGuire DK, et al. Atovaquone for treatment of COVID-19: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:1020123.</p> <p>DiNubile MJ, Parra S, Salomo AC, Levinson SL. Adjunctive Recombinant Human Plasma Gelsolin for Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2022;9(8):ofac357.</p> <p>Fintzi J, Bonnett T, Tebas P, et al. Unraveling the Treatment Effect of Baricitinib on Clinical Progression and Resource Utilization in Hospitalized COVID-19 Patients: Secondary Analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Randomized Trial-2. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2022;9(7):ofac219.</p> <p>Coutre SE, Barnett C, Osiyemi O, et al. Ibrutinib for Hospitalized Adults With Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled iNSPIRE Study. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2022;9(5):ofac104.</p> <p>Roshon M, Lemos-Filho L, Cherevka H, Goldberg L, Salottolo K, Bar-Or D. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Novel Inhaled Biologic Therapeutic in Adults with Respiratory Distress Secondary to COVID-19 Infection. <i>Infect Dis Ther.</i> 2022;11(1):595-605.</p> <p>Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab Efficacy and Safety in Newly Hospitalized Covid-19 Subjects: Results from the Live-Air Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. <i>medRxiv.</i> 2021; 2021.05.01.21256470. [non-peer reviewed preprint]</p>

Reason for exclusion	Citation
Intervention not of interest (continued)	<p>Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2022;10(9): 888-899.</p> <p>Barkauskas C, Mylonakis E, Poulakou G, et al. Efficacy and Safety of Ensovibep for Adults Hospitalized With COVID-19 : A Randomized Controlled Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(9):1266-1274.</p> <p>ACTIV-3–Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2022;10:972-984.</p> <p>Nickols NG, Mi Z, DeMatt E, et al. Effect of Androgen Suppression on Clinical Outcomes in Hospitalized Men With COVID-19: The HITCH Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022;5(4):e227852.</p> <p>ITAC (INSIGHT 013) Study Group. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. <i>Lancet.</i> 2022;399(10324):530-540.</p> <p>Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Intern Med.</i> 2022;182(2):115-126.</p> <p>Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. Responses to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With COVID-19 According to Baseline Antibody and Antigen Levels : A Randomized Controlled Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(2):234-243.</p> <p>Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2022;10(3):237-246.</p> <p>Branch-Elliman W, Ferguson R, Doros G, et al. Subcutaneous sarilumab for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID19 disease: A pragmatic, embedded randomized clinical trial. <i>PLoS One.</i> 2022;17(2):e0263591.</p> <p>Perlin DS, Neil GA, Anderson C, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT monoclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. <i>J Clin Invest.</i> 2022;132(3):e153173.</p> <p>Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2021;9(12):1365-1376.</p> <p>Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2021;4(11):e2136246.</p> <p>Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. <i>Intensive Care Med.</i> 2021;47(11):1258-1270.</p> <p>Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2021;9(12):1407-1418.</p> <p>Ade, F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, et al. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN-beta-1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2021;27(12):1826-1837.</p> <p>Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(10):905-914.</p> <p>Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. <i>N Engl J Med.</i> 2021;384(9):795-807.</p>

Reason for exclusion	Citation
Intervention not of interest (continued)	<p>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. <i>J Med Virol.</i> 2023;95(1):e28186.</p> <p>Cacho J, Nicolas D, Bodro M, et al. Use of remdesivir in kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 Omicron infection. <i>Kidney Int.</i> 2022;102(4):917-921.</p> <p>Kilcoyne A, Jordan E, Zhou A, et al. Clinical and economic benefits of lenzilumab plus standard of care compared with standard of care alone for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 in the United States from the hospital perspective. <i>J Med Econ.</i> 2022;25(1):160-171.</p> <p>Bertuccio P, Degli Antoni M, Minisci D, et al. The impact of early therapies for COVID-19 on death, hospitalization and persisting symptoms: a retrospective study. <i>Infection.</i> 2023;6:1-12.</p> <p>Green ACA, Curtis HJ, Higgins R, et al. Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. <i>BMJ Med.</i> 2023;2(1):e000276.</p> <p>Scotto R, Buonomo AR, Iuliano A, et al. Remdesivir Alone or in Combination with Monoclonal Antibodies as an Early Treatment to Prevent Severe COVID-19 in Patients with Mild/Moderate Disease at High Risk of Progression: A Single Centre, Real-Life Study. <i>Vaccines (Basel).</i> 2023;11(2):200.</p> <p>Lasagna A, Albi G, Figini S, et al. Long-COVID in Patients with Cancer Previously Treated with Early Anti-SARS-CoV-2 Therapies in an Out-of-Hospital Setting: A Single-Center Experience. <i>Cancers (Basel).</i> 2023;15(4):1269.</p> <p>Raad II, Hachem R, Masayuki N, et al. International multicenter study comparing COVID-19 in patients with cancer to patients without cancer: Impact of risk factors and treatment modalities on survivorship. <i>eLife.</i> 2023;12:e81127.</p> <p>Biscarini S, Villa S, Genovese C, et al. Safety Profile and Outcomes of Early COVID-19 Treatments in Immunocompromised Patients: A Single-Centre Cohort Study. <i>Biomedicines.</i> 2022;10(8):2002.</p> <p>Jia X, Cao S, Lee AS, et al. Anti-nucleocapsid antibody levels and pulmonary comorbid conditions are linked to post-COVID-19 syndrome. <i>JCI Insight.</i> 2022;7(13):e156713.</p> <p>Hall VG, Al-Alahmadi G, Solera, JT, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Unvaccinated Compared With Vaccinated Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity Matched Cohort Study. <i>Transplantation.</i> 2022;106(8):1622-1628.</p>
Setting not of interest	<p>Hadadi A, Ajam A, Montazeri M, et al. Effects of Remdesivir on in-Hospital and Late Outcomes of Patients With Confirmed or Clinically Suspected COVID-19: A Propensity Score-Matched Study. <i>Acta Medica Iranica.</i> 2022;60(7):407-412.</p> <p>Popescu C, Andrei AI, Ciresa A, Sturza F, Duna F, Popescu GA. Early Use of Remdesivir in Obese Male Patients with Covid-19 Can Improve the Prognosis. <i>Farmacia.</i> 2022;70(1):76-80.</p> <p>Taghavi MR, Tavanaei Tamanaei T, Oghazian MB, et al. Effectiveness of Fortified Garlic Extract Oral Capsules as Adjuvant Therapy in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Triple-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 2023;98:100699.</p> <p>Bansode S, Singh PK, Tellis M, et al. A Comprehensive Molecular and Clinical Investigation of Approved Anti-HCV Drugs Repurposing against SARS-CoV-2 Infection: A Glaring Gap between Benchside and Bedside Medicine. <i>Vaccines (Basel).</i> 2023;11(3):515.</p> <p>Galal MW, Ahmed M, Shao Y, et al. The Use of Mebendazole in COVID-19 Patients: An Observational Retrospective Single Center Study. <i>Adv Virol.</i> 2022;3014686.</p>

Reason for exclusion	Citation
Setting not of interest (continued)	<p>Amoushahi A, Moazam E, Tabatabaei AR, et al. Efficacy and Safety of Inhalation of Nebulized Ethanol in COVID-19 Treatment: A Randomized Clinical Trial. <i>Cureus</i>. 2022;14(12):e32218.</p> <p>Mortaz E, Jamaati H, Dezfuli NK, et al. Changes in PD-1- and CTLA-4-bearing blood lymphocytes in ICU COVID-19 patients treated with Favipiravir/Kaletra or Dexamethasone/Remdesivir: a pilot study. <i>Iranian J Allergy Asthma Immunol</i>. 2023;22(1):99-109.</p> <p>Kasiri H, Ghazaiean M, Rouhani N, Naderi-Behdani F, Ghazaiean M, Ghodssi-Ghassemabadi R. The effects of colchicine on hospitalized COVID-19 patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>J Investif Med</i>. 2023;71(2):124-131.</p> <p>Tam AR, Zhang RR, Lung KC, et al. Early Treatment of High-Risk Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With a Combination of Interferon Beta-1b and Remdesivir: A Phase 2 Open-label Randomized Controlled Trial. <i>Clin Infect Dis</i>. 2023;76:e216-e226.</p> <p>Mousapour P, Hamidi Farahani R, Mosaed R, Asgari A, Hazrati E. Efficacy and safety of acetylcysteine for the prevention of liver injury in COVID-19 intensive care unit patients under treatment with remdesivir. <i>Gastroenterol Hepatol Bed Bench</i>. 2022;15(3):241-248.</p> <p>Mohiuddin Chowdhury ATM, Kamal A, Abbas KU, et al. Efficacy and Outcome of Remdesivir and Tocilizumab Combination Against Dexamethasone for the Treatment of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:690726.</p> <p>Panda PK, Singh BO, Moirangthem B, et al. Antiviral Combination Clinically Better Than Standard Therapy in Severe but Not in Non-Severe COVID-19. <i>Clin Pharmacol</i>. 2021;13:185-195.</p> <p>Gupta S, Dixit PK, Ghana P, et al. Open-label randomized control trial of hydroxychloroquine in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019 infection. <i>Med J Armed Forces India</i>. 2021;77(Suppl 2):S305-S311.</p> <p>Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. <i>Indian J Anaesth</i>. 2021;65(Suppl 1):S41-S46.</p> <p>Aryan H, Farahani RH, Chamanara M, et al. Evaluation of the efficacy of oral nano-silymarin formulation in hospitalized patients with COVID-19: A double-blind placebo-controlled clinical trial. <i>Phytother Res</i>. 2022;36(10):3924-3931.</p> <p>Essai CATCO (Canadian Treatments for COVID-19); pour le Réseau de recherche clinique de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) le Groupe canadien de recherche en soins intensifs (CCCTG). Remdésivir chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 au Canada: essai clinique randomisé et contrôlé. <i>CMAJ</i>. 2022;194(2):E713-E723.</p> <p>Guzman-Esquivel J, Galvan-Salazar HR, Guzman-Solorzano HP, et al. Efficacy of the use of mefenamic acid combined with standard medical care vs. standard medical care alone for the treatment of COVID-19: A randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Int J Mol Med</i>. 2022;49(3):29.</p> <p>Shohan M, Nashibi R, Mahmoudian-Sani MR, et al. The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial. <i>Eur J Pharmacol</i>. 2022;914:174615.</p> <p>Fakharian A, Barati S, Mirenayat M, et al. Evaluation of adalimumab effects in managing severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial. <i>Int Immunopharmacol</i>. 2021;99:107961.</p> <p>Martin-Onraet A, Barrientos-Flores C, Vilar-Compte D, Perez-Jimenez C, Alatorre-Fernandez P. Use of remdesivir for COVID-19 in patients with hematologic cancer. <i>Clin Exp Med</i>. 2022;12:1-8.</p> <p>Hajimoradi M, Sharif Kashani B, Dastan F, et al. Remdesivir associated sinus bradycardia in patients with COVID-19: A prospective longitudinal study. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:1107198.</p>

Reason for exclusion	Citation
Setting not of interest (continued)	<p>Rajme-Lopez S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2022;9(10):ofac502.</p> <p>Aksak-Was BJ, Chober D, Serwin K, et al. Remdesivir Reduces Mortality in Hemato-Oncology Patients with COVID-19. <i>J Inflamm Res.</i> 2022;15:4907-4920.</p> <p>Kim T, Joo DH, Lee SW, Lee J, Lee SJ, Kang J. Real-World Efficacy of Regdanvimab on Clinical Outcomes in Patients with Mild to Moderate COVID-19. <i>J Clin Med.</i> 2022;11(5):1412.</p> <p>Gupta V, Ingawale S, Bhondve A, et al. Clinical Study of Use of Remdesivir and Tocilizumab in Severely Ill COVID-19 Patients. <i>J Assoc Physicians India.</i> 2021;69(7):14-19.</p> <p>Elec AD, Oltean M, Goldis P, et al. COVID-19 after kidney transplantation: Early outcomes and renal function following antiviral treatment. <i>Int J Infect Dis.</i> 2021;104:426-432.</p>
Study design not of interest	<p>Fintzi J, Bonnett T, Sweeney DA, et al. Deconstructing the Treatment Effect of Remdesivir in the Adaptive Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Trial-1: Implications for Critical Care Resource Utilization. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;74(12):2209-2217.</p> <p>Department of Error: Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. <i>Lancet.</i> 2022;400(10362).</p> <p>Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, et al. Cost-Effectiveness of Baricitinib Compared With Standard of Care: A Modeling Study in Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States. <i>Clin Ther.</i> 2021;43(11):1877-1893.e4.</p> <p>Bauer RN, Teterina A, Shivram H, et al. Prognostic value of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 viral load and antibodies in patients hospitalized with COVID-19. <i>Clin Transl Sci.</i> 2023;16(6):1049-1062.</p> <p>Pilgram L, Appel KS, Ruethrich MM, et al. Use and effectiveness of remdesivir for the treatment of patients with covid-19 using data from the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS): a multicentre cohort study. <i>Infection.</i> 2023;51(4):1033-1049.</p> <p>Potter GE, Bonnett T, Rubenstein K, et al. Temporal Improvements in COVID-19 Outcomes for Hospitalized Adults: A Post Hoc Observational Study of Remdesivir Group Participants in the Adaptive COVID-19 Treatment Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(12):1716-1727.</p> <p>Olender SA, Walunas TL, Martinez E, et al. Remdesivir Versus Standard-of-Care for Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: An Analysis of 28-Day Mortality. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2021;8(7):ofab278.</p> <p>Bajema KL, Wang XQ, Hynes DM, et al. Early Adoption of Anti-SARS-CoV-2 Pharmacotherapies Among US Veterans With Mild to Moderate COVID-19, January and February 2022. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022;5(11):e2241434.</p> <p>Tran A, Rochweg B. In adults hospitalized with COVID-19, adding baricitinib vs. dexamethasone to remdesivir did not differ for MV-free survival. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(10):JC115.</p> <p>Marrone A, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Requiring Supplemental O2 Therapy: A Prospective Controlled Nonrandomized Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;75(1):e403-e409.</p> <p>Rosenberg K. Remdesivir in The Treatment of COVID-19. <i>Am J Nurs.</i> 2021;121(1):55.</p> <p>Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. <i>Clin Infect Dis.</i> 2021;73(11):e4166-e4174.</p>

Reason for exclusion	Citation
Study design not of interest (continued)	<p>Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, et al. Triple combination therapy with two antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis</i>. 2023;77(2):280-286.</p> <p>Li X, Zhou L, Gaggl M, et al. Remdesivir for COVID-19 and acute kidney injury: disproportionality analysis of data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. <i>Int J Clin Pharm</i>. 2023;45(2):509-514.</p> <p>Shimizu H, Kawase J, Hayashi M, Imaizumi K, Ito Y, Okazawa M. COVID-19 symptom-onset to diagnosis and diagnosis to treatment intervals are significant predictors of disease progression and hospitalization in high-risk patients: A real world analysis. <i>Respir Investig</i>. 2023;61(2):220-229.</p> <p>Wu B, Luo M, Wu F, He Z, Li Y, Xu T. Acute Kidney Injury Associated With Remdesivir: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis of COVID-19 Reports in FAERS. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:692828.</p> <p>Zhou Y, Li J, Wang L, Zhu X, Zhang M, Zheng J. Acute Kidney Injury and Drugs Prescribed for COVID-19 in Diabetes Patients: A Real-World Disproportionality Analysis. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:833679.</p> <p>Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Cardiac events potentially associated to remdesivir: An analysis from the european spontaneous adverse event reporting system. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i>. 2021;14(7):611.</p> <p>Liao SH, Hung CC, Chen CN, et al. Assessing efficacy of antiviral therapy for COVID-19 patients: A case study on remdesivir with bayesian synthesis design and multistate analysis. <i>J Formos Med Assoc</i>. 2021;120(Supplement 1):S77-S85.</p> <p>Tang H, Zhou L, Li X, et al. Drug-induced liver injury associated with lopinavir-ritonavir in patients with COVID-19: a disproportionality analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) data. <i>Int J Clin Pharm</i>. 2021;43(4):1116-1122.</p> <p>Touafchia A, Bagheri H, Carrie D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. <i>Clin Microbiol Infect</i>. 2021;27(5):791.e5-791.e8.</p> <p>Watanabe JH, Kwon J, Nan B, Abeles SR, Mehta SR. Examination of Medication Use Patterns by Age Group, Comorbidity, and Month in COVID-19 Positive Patients in a Large Statewide Health System During the Pandemic in 2020. <i>J Pharm Technol</i>. 2022;38(2):75-87.</p> <p>Mastruzzo C, Commodari E, Grasso U, et al. Early Stage Combination Treatment with Methylprednisolone Pulse and Remdesivir for Severe COVID-19 Pneumonia. <i>Int J Environ Res Public Health</i>. 2023;20(2):1081.</p> <p>Gliga S, Lubke N, Killer A, et al. Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients. <i>Clin Infect Dis</i>. 2023;76(3):408-415.</p> <p>De Vito A, Colpani A, Saderi L, et al. Impact of Early SARS-CoV-2 Antiviral Therapy on Disease Progression. <i>Viruses</i>. 2022;15(1):71.</p> <p>Kilcoyne A, Jordan E, Thomas K, et al. Clinical and Economic Benefits of Lenzilumab Plus Standard of Care Compared with Standard of Care Alone for the Treatment of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from the Perspective of National Health Service England. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i>. 2022;14:231-247.</p> <p>Zhao Y, Zhang J, Zheng K, et al. Serious Cardiovascular Adverse Events Associated with Hydroxychloroquine/Chloroquine Alone or with Azithromycin in Patients with COVID-19: A Pharmacovigilance Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <i>Drugs Real World Outcomes</i>. 2022;9(2):231-241.</p> <p>Fusaroli M, Raschi E, Gatti M, De Ponti F, Poluzzi E. Development of a Network-Based Signal Detection Tool: The COVID-19 Adversome in the FDA Adverse Event Reporting System. <i>Front Pharmacol</i>. 2021;12:740707.</p>

Reason for exclusion	Citation
Study design not of interest (continued)	<p>Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. <i>Ren Replace Ther.</i> 2021;7(1):59.</p> <p>Elshaboury RH, Monk MM, Bebell LM, et al. Remdesivir use and outcomes during the FDA COVID-19 emergency use authorization period. <i>Ther Adv Infect Dis.</i> 2021;8:20499361211046669.</p> <p>Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. <i>Clin Exp Immunol.</i> 2022;209(3):247-258.</p> <p>Villamarin M, Marquez-Algaba E, Esperalba J, et al. Preliminary Clinical Experience of Molnupiravir to Prevent Progression of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. <i>Transplantation.</i> 2022;106(11):2200-2204.</p> <p>Panagopoulos P, Petrakis V, Trypsianis G, Papazoglou D. Early 3-day course of remdesivir in vaccinated outpatients with SARS-CoV-2 infection. A success story. <i>J Chemother.</i> 2022;34(8):550-553.</p> <p>Gutierrez R, Mendez-Figueroa H, Biebighauser JG, Bhalwal A, Pineles BL, Chauhan SP. Remdesivir use in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2022;35(25):9445-9451.</p> <p>Wiley Z, Ross-Driscoll K, Wang Z, Smothers L, Mehta AK, Patzer RE. Racial and Ethnic Differences and Clinical Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Presenting to the Emergency Department. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;74(3):387-394.</p> <p>Huynh DN, Millan A, Quijada E, John D, Khan S, Funahashi T. Description and Early Results of the Kaiser Permanente Southern California COVID-19 Home Monitoring Program. <i>Perm J.</i> 2021;25:20.281.</p> <p>Garcia-Vidal C, Alonso R, Camon AM, et al. Impact of remdesivir according to the pre-admission symptom duration in patients with COVID-19. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2021;76(12):3296-3302.</p> <p>Singh A, Kamath A. Assessment of adverse events associated with remdesivir use for coronavirus disease 2019 using real-world data. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2021;20(12):1559-1564.</p> <p>Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. <i>Cancer Discov.</i> 2020;10(10):1514-1527.</p>

Appendix 4: Reported Results on Outcomes of Interest With Conclusions From Authors of Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

In [Table 19](#), the reported results on the outcomes of interest from the RCT are presented as in [Table 11](#). In addition, concluding comments by the study investigators are provided as reported in the RCT. This provides a summary of the perspective of the investigators on the results of their study. However, even though the RCT report has been peer-reviewed, caution in reading these comments must be exercised since investigators may have overinterpreted the associations and causality of their results.

Table 19

Reported Results on Outcomes of Interest for the Randomized Controlled Trials With Study Authors' Conclusion

Reported results on outcomes of interest in Gottlieb et al. (2022) ⁸	Study authors' conclusion
<p>COVID-19–related hospitalization by day 28^b n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 279): 2 (0.7) • Placebo (n = 283):15 (5.3) • HR = 0.13 (95% CI, 0.03 to 0.59)^c <p>All Covid-19–related hospitalizations occurred by day 14.</p>	<p>“All Covid-19–related hospitalizations occurred by day 14.” (page 308)</p>

Reported results on outcomes of interest in Gottlieb et al. (2022) ⁸	Study authors' conclusion
<p>COVID-19–related hospitalization by subgroups, n (%) Subgroups: Age, sex, and ethnicity</p> <p>Both raw data and adjusted HR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 60 years: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 83): 1 (1.2) ◦ Placebo (n = 87): 9 (10.3) ◦ HR = 0.11 (95% CI, 0.01 to 0.86) • Male sex <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 148): 1 (0.7) ◦ Placebo (n = 145): 9 (6.2) ◦ HR = 0.11 (95% CI, 0.01 to 0.84) • Ethnic group: Not Hispanic or Latino <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 146): 2 (1.4) ◦ Placebo (n = 158): 8 (5.1) ◦ HR = 0.26 (95% CI, 0.06 to 1.22) • Ethnic group: Hispanic or Latino <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 123): 0 (0) ◦ Placebo (n = 112): 6 (5.4) ◦ HR = NR 	<p>“In prespecified subgroup analyses, the incidence of a primary efficacy endpoint event was lower in the remdesivir group than in the placebo group.” (page 308)</p> <p>According to the authors, age and sex were prespecified subgroups.</p>
<p>The authors reported the subgroups only for the primary efficacy outcome (a composite outcome of COVID-19–related hospitalization and death) by day 28. Because there was no death in either group, the numbers of patients for the composite outcome could be used for our single outcome of interest: COVID-19–related hospitalization. Cox proportional hazards model with the baseline stratification factors as covariates (i.e., residence in a skilled nursing facility [yes or no], age [< 60 years or ≥ 60 years], and country [in- and outside US]) was used to estimate HRs and 95% CIs. For subgroups with no events in the remdesivir group, estimates could not be accurately calculated and omitted.</p>	
<p>ICU admission among hospitalized patients, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 279): 3 (1) • Placebo (n = 283): 3 (1) 	<p>No specific interpretation for this outcome.</p>
<p>Time to hospitalization (reported as individualized day of hospitalization from time of randomization), median (IQR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 5): 4 (2.5 to 7.5)^d • Placebo (n = 18): 6.5 (3 to 9) 	<p>No specific interpretation for this outcome.</p>

Reported results on outcomes of interest in Gottlieb et al. (2022) ^a	Study authors' conclusion
<p>Death from any cause by day 28^e, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 279): 0 (0) • Placebo (n = 283): 0 (0) • HR (95% CI): not calculated 	<p>“No patients in either group died by day 28” (page 308)</p> <p>Regarding the composite outcome, the authors concluded the following “... we found that patients who received a 3-day course of remdesivir had an 87% lower risk of Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 28 and an 81% lower risk of Covid-19–related medically attended visits or death from any cause by day 28 than patients who received placebo.” (page 310)</p>
<p>Any SAE^f, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 279): 5 (1.8) • Placebo (n = 283): 19 (6.7) 	<p>“Among nonhospitalized patients who were at high risk for Covid-19 progression, a 3-day course of remdesivir had an acceptable safety profile and resulted in an 87% lower risk of hospitalization or death than placebo.”(page 305)</p>
<p>Adverse event leading to discontinuation of trial regimen, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 279): 2 (0.7) • Placebo (n = 283): 5 (1.8) 	<p>“Among nonhospitalized patients who were at high risk for Covid-19 progression, a 3-day course of remdesivir had an acceptable safety profile and resulted in an 87% lower risk of hospitalization or death than placebo.”(page 305)</p>

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; MD = mean difference; RR = risk ratio; SAE = serious adverse event.

^a Additional calculations based on the reported data were made to derive effect estimates and/or aid in identifying statistical significance.

^b No patients in either group died by day 28; therefore, the results for the composite outcome could be used for our single outcome of interest (COVID-19–related hospitalization).

^c Cox proportional hazards model with the baseline stratification factors as covariates (i.e., residence in a skilled nursing facility [yes or no], age [< 60 years or ≥ 60 years], and country [inside or outside US]) was used to estimate HR and 95% CI.

^d Only 2 patients in the remdesivir arm were considered to have been hospitalized because of COVID-19 (2 and 3 days, respectively). Non-COVID-19–related causes were atrial fibrillation, cardiac failure congestive, and angina pectoris.

^e Authors provided the outcome (transfer, discharged, or death) for all hospitalized patients; only 1 patient in the placebo group died as of day 59.

^f Severity grades were defined according to the Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2.1.

In Table 20 the reported results on the outcomes of interest from the cohort studies are presented as in [Table 12](#). In addition, concluding comments by the study investigators are provided as reported in the cohort studies. This provides a summary of the perspective of the investigators on the results of their study. However, even though the cohort study reports have been peer-reviewed, caution in reading these comments must be exercised since investigators may have overinterpreted the associations and causality of their results.

Table 20

Reported Results on Outcomes of Interest for Cohort Studies With Study Authors' Conclusion

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Emergency department visit without hospitalization	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
<p>COVID-19–related 29 day ED visit, within 29 days from symptom onset (initial COVID-19 diagnosis made in the ED did not count as an ED visit), n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 days <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 82): 1 (1.2) ◦ No treatment control (n = 90): 6 (6.7) ◦ P = 0.05^c • 29 days <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 82): 2 (2.4) ◦ No treatment control (n = 90): 10 (11.1) ◦ P = 0.04 ◦ Unadjusted OR = 0.2 (95% CI, 0.04 to 0.94) ◦ Absolute risk reduction: 8.7% ◦ Number needed to treat: n = 12 (95% CI, 6.3 to 72.9) 	<p>“Patients treated with remdesivir or sotrovimab were significantly less likely to visit the ED within 29 days from symptom onset (2.4% versus 1.2%, respectively) in comparison with control patients (11.1%)” (page 2693)</p>
Hospitalization	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
<p>Hospitalization, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 days <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 82): 4 (5) ◦ No treatment control (n = 90): 8 (8.9) ◦ P = 0.27^c • 29 days <ul style="list-style-type: none"> ◦ Remdesivir (n = 82): 7 (8.5) ◦ No treatment control (n = 90): 11 (12.2) ◦ P = 0.58^c 	<p>“Patients treated with remdesivir were significantly less likely to be hospitalized or visit the ED within 29 days from symptom onset compared with control patients” (page 2693)</p>
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
<p>Hospitalization due to COVID-19 progression by day 28, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 142): 7 (4.9) • Molnupiravir (n = 205): 4 (1.9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120): 3 (2.5) 	<p>“No significant differences of outcome were observed in preventing 28-day hospitalization and death among patients treated with RMD [remdesivir], MOL [molnupiravir], and NRM/r [nirmatrelvir/ritonavir].”(page 1)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
<p>Hospitalization due to COVID-19 by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 196): 10 (5.1) • Molnupiravir (n = 114): 1 (0.9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 252): 1 (0.4) • P = 0.002 (test for multiple comparisons) 	<p>No interpretation for this.</p> <p>For the composite end point of death or hospitalization “The composite endpoint occurred in 2.5% of patients and was more frequent in patients treated with remdesivir (5.1%) compared with molnupiravir (1.8%) or nirmatrelvir/ ritonavir (0.8%, analysis of variance among groups p = 0.012). (page 1)</p>
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
<p>All-cause hospitalization by day 30 post treatment, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 124): 8 (6.5) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94): 3 (3.2) <p>Hospitalization due to COVID-19 progression by day 30 post treatment, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 124): 5 (4) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94): 2 (2.1) 	<p>No interpretation for this. The relevant general conclusion is “Regarding the effectiveness of the treatment, although we do not have a comparator group that allows for its proper evaluation, the absence of mortality, a 6% overall hospital admission rate and 3.8% due to progression of COVID-19, seem to point towards the effectiveness of the treatments, particularly given the very high-risk population” (page 5)</p>
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>Progression to hospitalization, unclear follow-up,^d n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 3 (0.9) • Control-no antiviral treatment (n = 365): 56 (15.3) <p>Adjusted result^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early remdesivir vs. control (reference): • Adjusted OR = 0.049 (95% CI, 0.015 to 0.163, P < 0.001) 	<p>“Univariate analysis identified the same factors as associated with both the risk of oxygen requirement and hospitalization ...previous SARS-CoV-2 immunization (either by vaccine or natural infection) and ER (early remdesivir) independently associated with lower risk of progression to oxygen and hospitalization” (page 5)</p>
Colaneri et al. (2022)¹⁶	
<p>28-day hospital admission</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjusted result^f <ul style="list-style-type: none"> ◦ Number of patients: remdesivir (n = 15); not treated (n = 33) ◦ Remdesivir vs. nontreated (reference): HR = 1.16 (SE = 0.71; P = 0.83) 	<p>“...the multivariable Cox proportional-hazard regression model showed that none of the early treatments did significantly reduce the hospitalization at day 28 compared with no treatment” (page 6)</p>
Solera et al. (2023)¹¹	
<p>Covid-related hospitalization by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 86): 2 (2.3%) • No remdesivir (n = 106): 13 (12.3%) • P = 0.013 <p>Adjusted result^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir vs. without remdesivir (reference) • HR = 0.12 (95% CI, 0.03 to 0.57; P = 0.007) • NNT to prevent admission = 15.2 (95% CI, 13.6 to 31.4) 	<p>“Using this adjustment, remdesivir use was protective of hospitalization with a hazard ratio (HR) of 0.12 (95% CI, 0.03–0.57) and an adjusted number needed to treat (NNT) to prevent 1 admission of 15.2 (95% CI, 13.6–31.4)” (page 82)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Length of hospitalization (days)	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Length of hospitalization (days), median (IQR)^h <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 3): 3 (8 to 12) • No remdesivir (n = 56): 14 (10 to 29) • P = 0.299 	“The study was not designed to detect statistical differences in hospitalization length; nevertheless, of the 3 hospital admissions in the ER group, two ended by death, and 1 lasted 4 days, whereas the median length of hospitalization in surviving controls (n = 48) was 14 (10–29) days.” (page 5)
Solera et al. (2023)¹¹	
Duration of hospitalization (days), median (IQR) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 2): 11 (8 to 14) • No remdesivir (n = 13): 6 (4 to 15) 	“There were no differences in the duration of hospitalization in the remdesivir (median 11 days [IQR 8–14]) and no remdesivir (median 6 days [IQR 4–15]) groups.” (page 82)
ICU admission	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
ICU admission, unclear follow-up, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 0 (0) • No antiviral treatment control (n = 365): 4 (1.1)ⁱ 	“The rare occurrence of ICU admission and death did not allow for enough power to consider these two relevant clinical outcomes among those evaluated in our study.”(page 9)
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
Patients required admission to the critical care unit by day 30, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 124): 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94): 0 (0) 	“No patients required non-invasive ventilation or admission to the critical care unit, and none of them died.” (page 4)
Solera et al. (2023)¹¹	
ICU admission at day 30, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 86): 0 (0) • No remdesivir (n = 106): 3 (2.8) 	“No patient in the early remdesivir group was admitted to the ICU, required mechanical ventilation, or died by day 30 of follow-up.” (page 82)
Need for supplemental oxygen	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
Progression to oxygen requirement, unclear follow-up, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 2 (0.6) • no antiviral treatment control (n = 365): 56 (15.3) • Remdesivir vs. control (reference) • OR = 0.035 (95% CI, 0.009 to 0.145 (unadjusted), P < 0.001) 	“According to the number needed to treat, on average 6.8 and 6.9 participants would have to receive ER (instead of no treatment) for 1 additional patient to not require oxygen support and hospitalization, respectively.”(page 5)
Adjusted result^e <ul style="list-style-type: none"> • Early remdesivir vs. control (reference) • Adjusted OR = 0.034 (95% CI, 0.008 to 0.144; P < 0.001) 	“Univariate analysis identified the same factors as associated with both the risk of oxygen requirement and hospitalization ...previous SARS-CoV-2 immunization (either by vaccine or natural infection) and ER independently associated with lower risk of progression to oxygen and hospitalization” (page 5)

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
<p>Patients required noninvasive ventilation, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 124): 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94): 0 (0) 	<p>“No patients required non-invasive ventilation or admission to the critical care unit, and none of them died.” (page 4)</p>
Solera et al. (2023)¹¹	
<p>Need for supplemental oxygen (including both patients who needed to start oxygen therapy and those with oxygen at baseline whose requirement increased), n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 86): 1 (1.2) • No remdesivir (n = 106): 4 (1.8) • HR = 0.21 (95% CI, 0.02 to 2.03; P = 0.38) • (unclear if unadjusted or adjusted) 	<p>“There was a non-significant (p=0.38) reduction in oxygen requirement for patients treated with outpatient remdesivir” (page 82)</p>
<p>Mechanical ventilation, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 86): 0 (0) • No remdesivir (n = 106): 2 (1.9) 	<p>“No patient in the early remdesivir group was admitted to the ICU, required mechanical ventilation, or died by day 30 of follow-up.” (page 82)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Post-COVID-19 condition	
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>COVID-19-related sequelae, 1 month after, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 314): 27 (8.6) • No antiviral treatment control (n = 365): 155 (43.4) • P = 0.001 <p>Adjusted resultⁱ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among 671 survivors, early remdesivir vs. control (reference) • Adjusted OR = 0.147 (95% CI, 0.089 to 0.242) • P = 0.001 <p>Number of sequelae per patient, 1 month after, median (IQR)^k</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 27): 1 (1 to 2) • No antiviral treatment control (n = 155): 1 (1 to 2) • P = 0.525 <p>COVID-19-related sequelae, 3 months after, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 314): 21 (6.7) • No antiviral treatment control (n = 365): 108 (30.3) • P < 0.001 <p>Adjusted result^l</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among 671 survivors, early remdesivir vs. control (reference): • Adjusted OR = 0.181 (95% CI, 0.105 to 0.312) • P < 0.001 <p>Number of sequelae per patient, 3 months after, median (IQR)^{**}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 21): 1 (1 to 2) • No antiviral treatment control (n = 108): 1 (1 to 2) • P = 0.754 	<p>“At both 1- and 3-month follow up, participants in early remdesivir group (n = 314) reported reduced prevalence of COVID-19 related sequelae” (page 5)</p> <p>“In terms of number of complaints and clinical issues per patient, no difference was observed in the severity of sequelae between those who developed any in both groups at both time points. On average, 2.9 and 4.2 participants would have to receive ER (instead of no treatment) for one additional patient to not develop sequelae at 1 and 3 months from infection, respectively.” (page 6)</p>
Del Borgo et al. (2023)⁹	
<p>Persistence of symptoms at 30 days (e.g., dyspnea, arthromyalgia, fever, cough, rhinitis, gastrointestinal problems, asthenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of patients: remdesivir (n = 230), molnupiravir (n = 499), nirmatrelvir-ritonavir (n = 389) <p>Adjusted result</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molnupiravir vs. remdesivir (reference): OR = 0.46 (95% CI, 0.30 to 0.71, P = 0.001) • Nirmatrelvir-ritonavir vs. remdesivir (reference): OR (95% CI): OR = 0.56 (95% CI, 0.37 to 0.85, P = 0.006) 	<p>“Furthermore, patients treated with MP [molnupiravir] and NMV/r [nirmatrelvir/ritonavir] showed a significantly lower persistence of symptoms at 30 days compared to the group treated with RDV [remdesivir], as the univariate analysis pointed out” (page 7)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Rebound COVID-19 (at 7 days and at 30 days)	
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
Rebound of symptoms after antiviral discontinuation, 30 days, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 196): 0 (0) • Molnupiravir (n = 109): 2 (1.8) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236): 5 (2.1) • P = 0.130 (test for multiple comparison) 	<p>“Finally, we found that about 2% of patients treated with nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir experienced a rebound of symptoms after the antiviral discontinuation...However, it is not known if rebound may occur in the general population of infected patients or whether is unique to nirmatrelvir/ritonavir.”</p>
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
SARS-CoV-2 reinfection within 3 months, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 5 (1.6) • No antiviral treatment control (n = 365): 22 (6.2) • P = 0.003 	<p>“Five participants in the ER group (1.6%) while 22 (6.2%) among controls (p = 0.003). No further adjustment or analysis were performed to assess re-infection rates between groups considering that the study was not designed for this outcome and only symptomatic participants underwent testing on a self-base initiative.” (page 6)</p>
Death	
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
Death due to COVID-19 progression, by day 28, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 142): 2 (1.4) • Molnupiravir (n = 205): 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120): 0 (0) 	<p>“All drugs showed low rates of hospitalization and/or death due to COVID-19 progression, in line with results from previous studies”(page 7)</p>
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
30-day mortality due to COVID-19, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 196): 0 (0) • Molnupiravir (n = 114): 1 (0.9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 252): 1 (0.4) • P = 0.453 (test for multiple comparison) 	<p>No interpretation for this.</p> <p>For the composite end point of death or hospitalization “The composite endpoint occurred in 2.5% of patients and was more frequently in patients treated with remdesivir (5.1%) compared with molnupiravir (1.8%) or nirmatrelvir/ ritonavir (0.8%, ANOVA [analysis of variance] among groups p = 0.012.” (page 1)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Del Borgo et al. (2023)⁹	
<p>All-cause mortality (COVID-19 and no COVID-19) by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 230): 2 (0.9%) • Molnupiravir (n = 499): 7 (1.4%) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389): 4 (1%) • P = 0.785 • • <p>COVID-19 mortality by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 230): 1 (0.4%) • Molnupiravir (n = 499): 3 (0.6%) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389): 0 (0%) • P = 0.261 	<p>No interpretation for these specific outcome.</p> <p>Generally “The three antivirals showed a similar effectiveness in containing the progression of the infection to severe COVID-19 and a good tolerability in the absence of serious adverse effects” (page 1)</p> <p>“From the univariate analysis among the immunocompromised subgroup, no statistically significant difference was found between the three groups of treatment in terms of clinical progression of SARS-CoV-2 infection to severe patterns of disease and in terms of all-cause mortality (COVID-19 and non-COVID-19), as shown in ...” (page 6)</p>
Pinargote-Celorio et al. (2022)¹⁴	
<p>All-cause 30-day mortality, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 124): 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 94): 0 (0) 	<p>No interpretation. Zero events for both groups.</p>
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>Covid-related death, unclear follow-up, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 2 (0.6) • No antiviral treatment control (n = 365): 8 (2.2) • P = 0.092 	<p>“... despite the study was not designed and thereby not powered enough to properly assess any difference in mortality or in in-hospital complications, raw unadjusted disbalance in the prevalence of in-hospital death and complications was observed.” (page 5)</p>
Piccicacco et al. (2022)¹³	
<p>29 day all-cause mortality, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 82): 0 (0) • No treatment control (n = 90): 1 (1.1) • P = 0.39^e 	<p>“Incidence of 29 day all-cause mortality was low in all arms, with only one death occurring in the control group.” (page 2697)</p>
Solera et al. (2023)¹¹	
<p>All-cause mortality by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 86): 0 (0) • No remdesivir (n = 106): 2 (1.9) 	<p>“No patient in the early remdesivir group was admitted to the ICU, required mechanical ventilation, or died by day 30 of follow-up.” (page 82)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Any serious adverse event	
Piccicacco et al. (2022)¹³	
<p>Serious adverse event requiring intervention, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 82): 1 (1.2) • No treatment control (n = 90): NR 	<p>“The remdesivir adverse drug event occurred in a myasthenia gravis patient who experienced transient subjective confusion, left lower extremity numbness and right upper extremity numbness after their second infusion. This event resulted in an ED visit and was classified as a possible myasthenia gravis exacerbation secondary to remdesivir by the ED provider. This patient was instructed not to receive their third remdesivir dose.” (page 2697)</p>
Del Borgo et al. (2023)⁹	
<p>Severe adverse effects according to European Medicines Agency definition, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 230): 0 (0) • Molnupiravir (n = 499): 0 (0) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389): 0 (0) 	<p>Generally “the three antivirals showed a similar effectiveness in containing the progression of the infection to severe COVID-19 and a good tolerability in the absence of serious adverse effects” (page 1)</p>
Drug discontinuation	
Manciulli et al. (2023)¹⁷	
<p>Discontinuation by drug intolerance, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 142): 3 (2.1) • Molnupiravir (n = 205): 5 (2.5) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 120): 0 (0) 	<p>No interpretation for this.</p>
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
<p>Discontinuation, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 196): 0 (0) • Molnupiravir (n = 109): 4 (3.7) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236): 5 (2.1) • P = 0.043 	<p>“Discontinuation because of an AE was uncommon in the three study groups” (page 10)</p>
Del Borgo et al. (2023)⁹	
<p>Voluntarily interrupted early treatment with antiviral drugs, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 230): 0 (0) • Molnupiravir (n = 499): 5 (1) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 389): 6 (2) 	<p>“Only 13 patients voluntarily interrupted early treatment with antiviral drugs: five patients treated with MP, for diarrhea and urticarial rash onset, six with NMV/r [nirmatrelvir/ritonavir], complaining of nausea and vomiting, and two with RDV [remdesivir]. However, it must be pointed out that these latter were not for the onset of adverse effects but rather because one patient decided on his own to not continue the treatment and the other one was converted to a 5-day scheme therapy with RDV [remdesivir] after a thorax CT scan documented COVID-19-related bilateral interstitial pneumonia.” (page 8-9)</p>

Reported results on outcomes of interest	Study authors' conclusion
Mazzitelli et al. (2023)¹²	
<p>AE-related discontinuation, unclear follow-up, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 316): 5 (1.6%) • No antiviral treatment Control (n = 365): NR 	<p>"...16 (5.1%) patients did not complete the treatment schedule: 5 developed to ER [early remdesivir] associated adverse events (all grade 1 abdominal discomfort and nausea in 5 patients), while 11 patients decided not to have the third remdesivir infusion due to rapid clinical improvement." (page 5)</p>
Acute liver injury	
Tiseo et al. (2023)¹⁰	
<p>AST and ALT increase (2 × ULN) by day 30, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 196): 0 (0) • Molnupiravir (n = 109): 1 (0.9) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 236): 0 (0) • P = 0.137 	<p>No interpretation for this.</p>
Treatment failure	
Mikulska et al. (2023)¹⁵	
<p>Treatment failure defined as progression to severe COVID-19 requiring oxygen supplementation, corresponding to grade 4 or higher on the WHO COVID Outcomes Scale, or COVID-19-related death. Categories of the WHO 7-point ordinal scale are: (1) not hospitalized, no limitations on activities; (2) not hospitalized, limitation on activities; (3) hospitalized, not requiring supplemental oxygen; (4) hospitalized, requiring supplemental oxygen; (5) hospitalized, on noninvasive ventilation or high flow oxygen devices; (6) hospitalized, on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygen (ECMO); (7) death. Secondary outcomes were the length of SARS-CoV-2 positivity, COVID-19-associated mortality, and overall 90-day mortality, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (n = 59): 2 (3.4) • Molnupiravir (n = 33): 4 (12.1) • Nirmatrelvir-ritonavir (n = 116): 6 (5.2) <p>This outcome is not listed in the PICOS statement, but this is the only outcome reported in this study that was related to the outcomes of interest.</p>	<p>No interpretation regarding comparison of these treatment. Only "Failure developed in 31 patients (9.5%). Its independent predictors were older age, fewer vaccine doses, and treatment with MABs." (page 628)</p>

AE = adverse event; ALT = alanine transaminase; ARR = absolute risk reduction; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ED = emergency department; HR = hazard ratio; ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; mAB = monoclonal antibody; MD = mean difference; M-H = Mantel Haenszel; NC = no calculation; NNT = number needed to treat; NR = not reported; OR = odds ratio; RR = relative risk; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SE = standard error; ULN = upper limit of normal.

^a Additional calculations based on the reported data were made to derive effect estimates and/or aid in identifying statistical significance.

^b Since these additional calculations are based on unadjusted data, the resulting effect estimates will be unadjusted and interpretation must be made with caution.

^c Not adjusted; this P value corresponds to a comparison of the 3 treatment groups remdesivir, sotrovimab and control; sotrovimab is not eligible.

^d Although the follow-up was not clearly reported, author stated that all hospitalizations occurred within the first 10 days from COVID-19 symptom onset. As this study had 1 month and 3 month follow-up, 1 month was used for comparisons with other studies.

^e Multivariable analyses were used to compute univariate significant variables ($P < 0.05$) plus biological relevant variables by linear and binary regressions (entry method). Factors adjusted: sex, immunodeficiency, number of comorbidities per patient, time from COVID-19 onset to diagnosis.

^f Multivariable Cox proportional hazards regression model for 28-day hospital admission considering the impact of each treatment and adjusting for sex, age, number of underlying comorbidities, and number of anti-SARS-CoV-2 vaccinations performed.

^g Cox proportional hazards regression model. Due to the low rate of events for hospitalization, proportional hazards models were adjusted solely for lung transplant status.

^h These data are only for hospitalized patients (early remdesivir ($n = 3$) versus no early remdesivir ($n = 56$)). For the 3 hospital admissions in the remdesivir group, 2 ended with death and 1 was hospitalized for 4 days.

ⁱ Reported percentage of ICU admission was only from hospitalized patients; $P = 0.858$ reported for the comparison among hospitalized patients.

^j Multivariable analyses were used to compute univariate significant variables ($P < 0.05$) plus biological relevant variables by linear and binary regressions. Factors adjusted: age, any previous SARS-CoV-2 immunity, chronic renal disease, immunodeficiency, time from COVID-19 onset to diagnosis, and number of comorbidities per patient.

^k In patients with sequelae only (month 1: early remdesivir [$n = 27$] vs. no early remdesivir [$n = 155$]; month 3: early remdesivir [$n = 21$] vs. no early remdesivir [$n = 108$]).

^l Multivariable analyses with factors adjusted: age, any previous SARS-CoV-2 immunity, cardiovascular disease, chronic renal disease, immunodeficiency, time from COVID-19 onset to diagnosis, and number of comorbidities per patient.