NIRMATRELVIR / RITONAVIR (PAXLOVID^{MC})

Position clinique préliminaire

20 janvier 2022

En réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux considérant la commercialisation de Paxlovid^{MC}, un nouvel antiviral contre la COVID-19 pour des populations ciblées, et dans le contexte de difficultés d'approvisionnement anticipées, l'INESSS a analysé les résultats finaux de l'étude EPIC-HR et procédé à un exercice de priorisation visant à identifier les populations les plus à risque d'évolution défavorable qui pourraient le recevoir. En complément à ce document, un outil de diffusion a aussi été conçu pour soutenir les cliniciens qui souhaiteraient en prescrire. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette position préliminaire.

FAITS SAILLANTS

Information sur le nouveau médicament

Paxlovid^{MC} est une association médicamenteuse antivirale contenant deux molécules, le nirmatrelvir et le ritonavir. Le nirmatrelvir est un nouvel antiviral inhibant spécifiquement la protéase 3CL du SRAS-CoV-2, ce qui empêche la réplication du virus. Le ritonavir, un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est utilisé dans Paxlovid^{MC} comme potentialisateur pharmacologique, exploitant son activité inhibitrice puissante du cytochrome 3A4. Le ritonavir ralentit ainsi le métabolisme et l'élimination du nirmatrelvir, ce qui optimise les concentrations plasmatiques et la durée d'action de ce dernier. Des récentes données montrent que le nirmatrelvir conserve son activité antivirale *in vitro* contre les variants préoccupants y compris Omicron.

Ce médicament s'administre à raison de deux comprimés de 150 mg de nirmatrelvir (300 mg) et d'un comprimé de 100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 5 jours. Il est recommandé que la dose de nirmatrelvir soit réduite de 50 % chez les personnes présentant une insuffisance rénale modérée (30 ml/min ≤ ClCr < 60 ml/min). La prise de ce médicament doit débuter dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

Santé Canada a octroyé un avis de conformité à Paxlovid^{MC} le 17 janvier 2022 « pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée chez les adultes qui ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) et qui sont exposés à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès ». L'autorisation de commercialisation repose principalement sur les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique EPIC-HR, confirmés dans l'analyse finale, et des données de l'essai clinique de phase I fournis par le fabricant.

Principales données cliniques

Devis de l'étude EPIC-HR et population ciblée

L'INESSS a eu un accès privilégié au rapport final de l'étude EPIC-HR, fourni par le fabricant, puisque les résultats de l'étude n'ont pas, jusqu'ici, été rendus publics sur une plateforme de prépublication ou dans un journal révisé par les pairs.

L'essai EPIC-HR est un essai comparatif à répartition aléatoire en double aveugle de phase II/III multicentrique. Le plan de l'étude est de bonne qualité méthodologique et le devis adéquat pour répondre à l'objectif principal visé par le fabricant, soit d'évaluer si l'association nirmatrelvir/ritonavir permet de réduire, chez des personnes ciblées, le nombre d'hospitalisations de plus de 24 heures ou de décès toutes causes découlant d'une infection confirmée par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Au total 2 246 personnes, non vaccinées et sans antécédent documenté d'infection au SRAS-CoV-2, ont participé à l'étude. Pour être inclus, les participants devaient présenter des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins, ne pas être hospitalisés en raison de la COVID-19 et présenter au moins une condition les exposant à un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Il pouvait s'agir de l'un des facteurs de risque suivant : âge ≥ 60 ans, obésité, tabagisme, hypertension, diabète, trouble cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, immunosuppression, maladie rénale chronique, cancer, VIH, drépanocytose, trouble neurodéveloppemental, dépendance à un appareil médical. Près de 98% des participants avaient été infectés par le variant Delta.

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

Principaux résultats

Les résultats finaux de l'étude EPIC-HR démontrent une réduction statistiquement significative des hospitalisations de plus de 24 heures ainsi que des décès, avec une réduction du risque relatif de 88,9 % (IC95 % : 72 % à 96 %) et une réduction du risque absolu de 5,8 % (0,7 % dans le groupe traité et 6,5 % dans le groupe placébo) lorsque le traitement est débuté dans les 3 jours suivant l'apparition des premiers symptômes. L'ampleur de l'effet ne semble pas modifiée lorsque le délai maximal pour amorcer le traitement est de 5 jours. Ces résultats impliquent qu'il faudrait traiter environ 18 personnes[1] ayant un profil similaire à celles incluses dans cette étude pour obtenir un événement (c.-à-d. hospitalisation ou décès) en moins par rapport à des personnes non traitées.

[1] Le nombre de sujets à traiter (NST) pour prévenir un événement a été calculé par l'INESSS selon la formule suivante tirée de Furukawa et al., 2002 : NST = 1 / (PEER x (1-RR)) où PEER = patient expected event rate.

Rappelons que les personnes de l'étude étaient non vaccinées, n'avaient pas d'antécédent documenté d'infection au SRAS-CoV-2, présentaient une infection confirmée (98 % par le variant Delta, aucun variant Omicron), des symptômes d'intensité légère à modérée ne requérant pas d'hospitalisation, depuis 5 jours ou moins et au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19. Aucun décès au jour 28 n'est survenu dans le groupe qui a reçu le nirmatrelvir/ritonavir alors qu'il y en a eu chez 1,3 % du groupe placébo. Les résultats de l'analyse finale corroborent donc ceux de l'analyse intermédiaire qui ont été partagés dans un communiqué de presse en novembre dernier.

Peu d'effets indésirables graves ont été rapportés par les participants de l'étude. La survenue d'événements indésirables, tout comme la proportion de participants ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, était plus fréquente dans le groupe placébo (6,6 %) que dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir (1,6 %); ils étaient donc probablement davantage liés à la maladie. Les effets indésirables liés au nirmatrelvir/ritonavir qui ont été rapportés chez plus de 1 % des participants du groupe traité étaient des diarrhées (3,1 %), des nausées (1,4 %), des vomissements (1,1 %), une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (1,5 %) ou des D-dimères (1,9 %), une diminution de la clairance rénale de la créatinine (1,4 %), des céphalées (1,4 %) et une altération du goût (5,6 %).

Principales limites de l'étude

Comme Santé Canada, l'INESSS a eu un accès privilégié aux résultats des analyses finales de l'étude EPIC-HR, lesquels ont été fournis par le fabricant puisque ces données n'ont pas encore été rendues publiques sur une plateforme de prépublication ou dans un journal révisé par les pairs.

La validité externe de l'étude EPIC-HR est compromise par un certain nombre d'éléments. En effet, l'étude a été réalisée chez des personnes non vaccinées et principalement infectées avec le variant Delta. Les résultats finaux des analyses de sous-groupes portant sur les participants vaccinés d'une autre étude de phase II/III du fabricant en cours, EPIC-SR, devraient mieux indiquer si des personnes vaccinées sont susceptibles ou non de bénéficier du traitement antiviral. Par ailleurs, seulement 21,6 % des participants de l'étude EPIC-HR étaient âgés de plus de 60 ans et les facteurs de risque les plus représentés sont l'hypertension artérielle, l'obésité et le tabagisme actif. L'ensemble de ces facteurs limite la généralisabilité des résultats à des personnes vaccinées plus âgées ou présentant un fardeau de comorbidités plus élevé.

Faute de données suffisantes, il demeure toutefois difficile d'anticiper l'ampleur des bénéfices de ce nouvel antiviral chez des populations vulnérables dont la réponse aux vaccins est affectée en raison de leur condition de santé ou d'un traitement. Basée sur le mécanisme d'action du nirmatrelvir (inhibition de la réplication virale), la plausibilité d'une réponse au traitement demeure élevée. Cependant, les personnes avec un antécédent ou une maladie du foie active, celles avec une insuffisance rénale modérée à sévère, les personnes de moins de 18 ans ainsi que les femmes enceintes ont été exclues de l'essai clinique; le caractère extrapolable des résultats d'efficacité de l'analyse principale de l'étude et d'innocuité à ces populations demeure donc très incertain.

L'évolution du contexte épidémiologique affecte également grandement la capacité à tirer des conclusions claires de l'étude EPIC-HR. En effet, 98 % des participants à l'étude étaient infectés par le variant Delta. Or, bien que plus transmissible, le variant Omicron apparait moins virulent que le variant Delta. Par conséquent, les bénéfices procurés par l'association nirmatrelvir/ritonavir dans le contexte épidémiologique actuel avec Omicron seront donc fort probablement moins importants que dans l'étude clinique. En effet, le risque d'être hospitalisé à la suite d'une infection par le variant Omicron pourrait être réduit de plus de 50 % selon certaines données préliminaires; ce risque de base est d'autant plus faible qu'une proportion importante de la population est actuellement adéquatement vaccinée. L'impact réel de ce nouvel antiviral sur les hospitalisations et l'intensité des soins requis dans le contexte québécois actuel est donc incertain. Il est d'autant plus difficile à estimer que les raisons des admissions hospitalières, les admissions aux soins intensifs et la durée des séjours au cours de l'essai clinique ne sont pas connues.

Perspective des cliniciens

Face à la propagation fulgurante du variant Omicron et la communication des résultats finaux non publiés de l'étude EPIC-HR, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été rencontrés les 10 et 14 janvier derniers, soit avant l'homologation de Paxlovid[MC] par Santé Canada. Dans ce contexte, ils ont notamment été invités à discuter de l'efficacité et de l'innocuité de l'association antivirale nirmatrelvir/ritonavir, de sa place dans la prise en charge des patients ambulatoires par rapport à celle du sotrovimab, le seul anticorps neutralisant approuvé par Santé Canada pour cette catégorie de patients ayant démontré un maintien d'activité contre le variant Omicron. Ils ont par la suite été amenés à se prononcer sur les populations qui pourraient recevoir l'antiviral de façon prioritaire dans le contexte d'un accès restreint à des doses du médicament.

À la lumière des résultats finaux de l'étude EPIC-HR partagés par le fabricant, les cliniciens étaient d'avis que ce dernier présente une efficacité claire à réduire la survenue des hospitalisations chez des personnes non vaccinées, infectées par le variant Delta et présentant au moins un facteur de risque. Certains cliniciens ont souligné la capacité limitée de généraliser ces résultats pour les raisons évoquées dans la présentation des principales limites de l'étude. Par ailleurs, selon eux, il n'est pas clair que le tabagisme actif, pris isolément, facteur rapporté chez une proportion importante des participants, constitue sans équivoque un facteur de risque important de développer des complications de la COVID-19. Tous s'accordaient sur le fait que les résultats de l'étude surestiment vraisemblablement ceux qui seraient observés en pratique dans le contexte épidémiologique actuel. Toutefois, considérant l'ampleur très importante de l'effet rapporté par l'étude clinique, la majorité des membres du groupe estimait peu probable que le traitement ne procure aucun bénéfice en termes de réduction des hospitalisations. Il est cependant impossible d'estimer l'ampleur de cette réduction ni son impact sur l'utilisation des ressources.

Bien qu'ils comprennent la pression actuelle sur le réseau de la santé, plusieurs cliniciens ont exprimé leurs réserves à positionner un médicament comme option thérapeutique alors qu'aucune donnée n'a été prépubliée ou publiée, ce qui n'a jamais été fait auparavant par l'INESSS au cours de la pandémie. Les experts ont rappelé que le médicament n'était pas encore commercialisé au moment des discussions, que les quantités allouées au Québec seront limitées et qu'il existe un grand nombre de défis pour permettre l'accès à ce nouvel

antiviral (confirmation du test, mise en place d'un parcours de soins et d'un système de distribution). Ils soulignent également qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques, quoique plus complexes à administrer, pour lesquelles les résultats ont été publiés dans un journal révisé par les pairs (p.ex. sotrovimab, remdésivir). Dans ce contexte, les cliniciens qui prônent l'attente de la publication des résultats de l'étude EPIC-HR ont souligné qu'accélérer l'usage de ce médicament ne permettra vraisemblablement pas de réduire la vague d'hospitalisations actuelle. D'autres étaient toutefois d'avis que l'absence de publication dans les circonstances actuelles ne justifie pas nécessairement d'attendre. Ces derniers étaient particulièrement sensibles aux personnes plus à risque de développer des complications de la COVID-19 malgré la vaccination. Ils estiment qu'une orientation de l'INESSS, même imparfaite en raison du niveau d'incertitude, permettrait de guider les prescripteurs afin de favoriser la meilleure utilisation possible de ce nouvel antiviral, d'autant plus que des doses du médicament ont déjà été commandées et seront distribuées par l'Agence de santé publique canadienne à toutes les provinces canadiennes y compris au Québec.

L'ensemble des cliniciens consultés estiment que l'enjeu principal réside dans la priorisation des populations qui auront accès au médicament, dans un contexte d'approvisionnement limité, ainsi que dans la gestion des nombreuses interactions médicamenteuses possibles. Considérant la rareté des doses de l'association nirmatrelvir/ritonavir au cours des premières semaines qui vont suivre sa commercialisation, les cliniciens en faveur d'une utilisation ciblée sont d'avis que les personnes dont la réponse immunitaire est probablement inadéquate en raison de leur état de santé ou de leur médication devraient être priorisées, même si ces personnes sont vaccinées et étaient très peu représentées dans l'étude. À l'unanimité, les cliniciens consultés ont rappelé que la vaccination demeurait l'option la plus efficace pour prévenir les complications de la COVID-19.

Certains cliniciens étaient préoccupés par les nombreuses interactions médicamenteuses possibles entre le nouvel antiviral et des médicaments susceptibles d'être pris couramment par les personnes ciblées, lesquelles peuvent mener à des complications graves voire mortelles. Pour cette raison, une majorité des cliniciens consultés privilégierait d'emblée le recours au sotrovimab, si cette option est disponible et accessible, chez des personnes identifiées comme à risque très élevé, notamment les personnes immunosupprimées. Pour cette population particulière, en raison du mécanisme d'action (immunité passive), de l'expérience acquise avec ce traitement et de son profil d'innocuité favorable sans enjeux d'interactions médicamenteuses, les cliniciens et experts consultés privilégieraient, à l'unanimité, le sotrovimab avant le nirmatrelvir/ritonavir. Compte tenu que le sotrovimab est lui aussi disponible en quantité limitée, l'association nirmatrelvir/ritonavir constitue une autre option pour les personnes vulnérables ne prenant pas de médicaments sujets à une interaction médicamenteuse significative avec le ritonavir. Il a été convenu que l'outil de diffusion qui sera publié pour guider l'utilisation de l'association nirmatrelvir/ritonavir ne se voudra pas exhaustif pour ne pas complexifier la prise de décision. Il a toutefois été jugé approprié d'y mentionner les contre-indications absolues rapportées dans la monographie de produit ainsi que les médicaments éventuels pour lesquels au moins deux des trois principales références consultées (Micromedex, Lexicomp, Liverpool University Drug interactions checker) considérait l'association comme telle.

POSITION PRÉLIMINAIRE

L'analyse de l'INESSS repose sur de l'information limitée non publique fournie par le fabricant

L'INESSS mettra à jour cette position au fur et à mesure que de nouvelles données probantes s'ajouteront. Cette position préliminaire ne reflète pas forcément les opinions de toutes les personnes consultées. L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication.

Plusieurs considérations ont guidé la présente prise de position préliminaire :

- Le mécanisme d'action du nirmatrelvir (inhibition de la réplication virale);
- La conservation de l'activité antivirale du nirmatrelvir contre le variant Omicron;
- Les données scientifiques disponibles qui suggèrent que l'association nirmatrelvir/ritonavir est efficace pour réduire l'évolution de la maladie vers une forme grave nécessitant une hospitalisation ou pouvant entrainer un décès chez des personnes à risque (p. ex. obésité, diabète, hypertension artérielle);
- Le profil d'innocuité qui est acceptable chez des personnes bien sélectionnées; le ritonavir comporte plusieurs risques d'interactions avec d'autres médicaments;
- La généralisabilité des résultats demeure incertaine, notamment en raison de l'évolution du contexte épidémiologique québécois (p. ex., variant prédominant différent de l'étude et moins virulent, profil de vaccination de la population) et du profil des personnes actuellement hospitalisées et admises aux soins intensifs, plus âgées avec un fardeau de comorbidités plus important, qui diffère de celui des populations étudiées;
- Le réseau québécois de la santé qui est aux prises avec une importante surcharge hospitalière en dépit de la proportion élevée de personnes adéquatement vaccinées dans la population;
- Malgré la vaccination, certaines personnes sont susceptibles de ne pas développer une réponse immunitaire adéquate au SRAS-CoV-2, les rendant à très haut risque d'évolution défavorable;
- Il existe à ce jour très peu d'options thérapeutiques disponibles pour les personnes non hospitalisées à risque de développer des complications graves de la COVID-19 en raison de leur état de santé plus fragile. L'un d'eux, le sotrovimab présente peu d'enjeux liés aux interactions médicamenteuses, mais comporte certaines contraintes liées à son administration intraveineuse et son approvisionnement limité.

Sur la base de ces considérations, et dans un contexte d'accès limité, l'INESSS considère que ce traitement devrait être offert en priorité aux personnes à très haut risque d'évolution défavorable, indépendamment de leur statut vaccinal, soit les adultes immunosupprimés non hospitalisés qui :

- ont une infection au SRAS-CoV-2 confirmée par TAAN, ou un test antigénique rapide;
- ont des symptômes légers à modérés depuis 5 jours ou moins (échelon 2 ou 3 de l'échelle ordinale de l'organisation mondiale de la santé),
- ne présentent pas de contre-indications en raison de leur état de santé ou de leur médication concomitante; et
- n'ont pas accès au sotrovimab, lequel demeure le traitement de choix si les approvisionnements et l'accessibilité le permettent.

Selon la disponibilité résiduelle et l'augmentation anticipée de l'approvisionnement, l'accès à l'association nirmatrelvir/ritonavir pourra éventuellement être étendu à d'autres clientèles non adéquatement vaccinées ou protégées et à haut risque de complications de la COVID-19. Cette décision devra reposer sur le jugement du clinicien, et ce, en concertation avec les acteurs au sein des établissements de santé et de services sociaux qui ont la responsabilité d'identifier les personnes à traiter en priorité.

Sont considérées **immunosupprimées**, les personnes qui présentent une condition (p.ex. VIH non contrôlé ou SIDA, greffe, certains cancers actifs [p.ex. hématologique], maladie auto-immune, hypogammaglobulinémie) OU un traitement compromettant leur immunité cellulaire ou humorale et ce, peu importe leur statut vaccinal.

La liste non exhaustive, et évolutive[2] ci-dessous présente les traitements immunosuppresseurs ciblés :

- un traitement antirejet chez les greffés (p. ex. tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, évérolimus);
- un antimétabolite (p. ex. méthotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine);
- un inhibiteur du protéasome;
- un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ou certains autres agents antinéoplasiques (p.ex. cladribine, 5-FU);
- une immunothérapie ciblant l'activation ou la différenciation des lymphocytes B ou T (p.ex. ocrélizumab, rituximab, ofatumumab,alemtuzumab, obinutuzumab, blinatumomab, daratumumab, basiliximab, globulines anti-thymocytes);
- un inhibiteur des Janus kinases (p.ex. baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, ruxolitinib);

[2] Si un traitement est absent de la liste et qu'il demeure des questions sur sa capacité à compromettre une réponse immunitaire cellulaire ou humorale, un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste en immunologie devrait être contacté.

- un immunosuppresseur (p.ex. corticostéroïde à forte dose considérée comme immunosuppressive [p.ex. prednisone plus de 20 mg par jour ou son équivalent)

Ne sont **pas** considérées comme immunosupprimées et à très haut risque d'évolution défavorable les personnes prenant un immunomodulateur (p.ex. hydroxychloroquine) OU une biothérapie dirigée contre un médiateur spécifique de l'inflammation ou son récepteur (tel que TNFα[3], IL-1[4], IL-6[5], IL-17/23[6], intégrines[7]) utilisé en monothérapie OU une corticothérapie considérée comme non immunosuppressive.

Un clinicien qui considère prescrire Paxlovid[MC] dès maintenant doit être conscient des limites des données scientifiques actuellement disponibles. Il devra également faire preuve de prudence concernant les interactions médicamenteuses en travaillant de concert avec un pharmacien au besoin. Enfin, pour une prise de décision éclairée, il sera important de présenter les avantages et inconvénients de ce nouvel antiviral à la personne, ou son proche aidant.

Paxlovid[MC] **ne devrait pas être offert** aux personnes suivantes (pour ces conditions d'autres traitements devraient être envisagés selon leur disponibilité, comme le sotrovimab).

- Personnes recevant des médicaments dont l'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 fait l'objet d'une contre-indication absolue (sauf si le médicament peut être cessé temporairement sans porter préjudice au patient) OU recevant un inducteur puissant du CYP3A4 (liste non exhaustive)

  Antagoniste alpha 1-adrénergique : alfuzosine

  Antagoniste de l'aldostérone : Éplérénone

  Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan

  Antiagrégant plaquettaire : ticagrelor

  Antiangineux : ranolazine

  Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, flécaïnide, ivabradine, propafénone, quinidine

  Antibiotique : acide fusidique

  Anticancéreux : apalutamide, nératinib, vénétoclax

  Anticoagulant : rivaroxaban

  Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital

  Antifongique azolé : voriconazole

  Antigoutteux : colchicine

  Antimycobactérie : rifampine

  Antipsychotiques : lurasidone, pimozide, clozapine

  Antiviraux : Glécaprévir/ pibrentasvir

[3] p.ex. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, et golimumab.
[4] p.ex. anakinra, canakinumab.
[5] p.ex. tocilizumab, sarilumab, siltuximab.
[6] p.ex. brodalumab, ixékizumab, sécukinumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab.
[7] p.ex. natalizumab, vedolizumab.

Autres : Flibansérine, millepertuis

Bêta-2 agoniste à longue action : Salmétérol

Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergonovine

Inhibiteurs de la PDE5 : sildenafil (hypertension artérielle pulmonaire), vardénafil (dysfonction érectile)

Inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides : lomitapide

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine

Sédatifs/hypnotiques : triazolam, midazolam oral

- Personnes recevant des médicaments dont l'élimination est grandement dépendante du CYP3A4 et pour lesquels une élévation des concentrations peut être associée à des conséquences graves.

  ! Le traitement par le Paxlovid[MC] ne devrait pas être instauré chez des personnes recevant des médicaments dont l'élimination est grandement dépendante du CYP3A4 et pour lesquels une élévation des concentrations peut être associée à des conséquences graves si un suivi étroit des concentrations plasmatiques ou des effets indésirables (même si un ajustement de la dose a été entrepris) n'est pas réalisable au cours du traitement. L'évaluation peut faire appel aux sources d'informations pharmacologiques usuelles telles que Micromedex, Lexicomp, le guide thérapeutique VIH/VHC ou celui de l'Université de Liverpool.

- Personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique sévère (ClCr < 30 min/ml) ou terminale (hémodialyse);
- Personnes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Class C et cirrhose);
- Grossesse;
- Personnes de moins de 18 ans.

DÉVELOPPEMENT DES CONNAISSANCES

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

REMERCIEMENTS

L'INESSS tient à remercier les parties prenantes consultées (pharmaciens, microbiologistes-infectiologues, pneumologues, intensivistes, pédiatres-infectiologues, omnipraticien, éthiciens, urgentologue-toxicologue médical, citoyens) dans le cadre de ces travaux préliminaires.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19 (consulté le 29 décembre 2021).

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVIDTM [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.fda.gov/media/155050/download (consulté le 29 décembre 2021).

Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. Int J Epidemiol 2002;31(1):72-6.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2. Québec, Qc : INESSS; 2021. 212 p

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et personnes immunosupprimées. Québec, Qc : INESSS ; 2021. 94 p.

Lewnard, JA, Hong VX, Patel MM, et coll. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. Publié le 11 janvier 2022. Disponible à: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1 (consulté le 12 janvier 2022)

MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS - PrPAXLOVIDMC [site Web]. 2022. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064314.PDF (consulté le 17 janvier 2022).

Oral Antiviral Agents for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt---oral-antivirals-2021-12-24.pdf (consulté le 29 décembre 2021).

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

Pfizer.Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate

Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death [site Web]. 2021. Disponible à : https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results (consulté le 29 décembre 2021).

Pfizer Shares In Vitro Efficacy of Novel COVID-19 Oral Treatment Against Omicron Variant [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-vitro-efficacy-novel-covid-19-oral-treatment

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 [site Web]. 2022. Disponible à : https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/ (consulté le 17 janvier 2022).

Vangeel, L., De Jonghe, S., Maes, P., Slechten, B., Raymenants, J., André, E., Neyts, J. and Jochmans, D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. bioRxiv 2021 : 2021.12.27.474275.