

PAXLOVID^{MC}

Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

Avis transmis au ministre en décembre 2023

Marque de commerce : Paxlovid

Dénomination commune : Nirmatrelvir/ritonavir

Fabricant : Pfizer

Forme : Trousse (orale solide)

Teneur : 150 mg – 100 mg (30 comprimés), 150 mg – 100 mg (20 comprimés)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Paxlovid^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la COVID-19, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Encadrement de l'usage par une mesure administrative (*Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments [RGAM]);
- Atténuation du fardeau économique.

Mesure administrative (*Liste des médicaments du RGAM*)

L'INESSS recommande que l'usage du médicament soit encadré par une mesure administrative afin que le remboursement du nirmatrelvir/ritonavir soit autorisé uniquement pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée chez les personnes à risque de progression vers une forme sévère de la maladie, de même que chez les personnes à un risque d'hospitalisation ou de décès, soit celles :

- présentant une immunosuppression sévère; OU
- âgées de 60 ans ou plus; OU
- présentant au moins une comorbidité, par exemple :
 - Insuffisance rénale chronique;
 - Insuffisance hépatique chronique;
 - Maladie cardio-pulmonaire chronique;
 - Diabète;
 - Obésité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À l'instauration du traitement, les personnes admissibles doivent :

- avoir obtenu un résultat positif à un test de dépistage de la COVID-19;
- présenter des symptômes de la COVID-19 depuis un maximum de 5 jours;

La durée maximale de traitement est de 5 jours. Pour les personnes présentant une immunosuppression sévère, un traitement prolongé d'une durée maximale de 20 jours est possible. Un retraitement est possible après 3 mois.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'un urgentologue, de pédiatres, d'infectiologues, d'un intensiviste, d'un médecin de famille et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur la prise en charge de 1^{re} ligne, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Paxlovid^{MC} est constitué de 2 agents antiviraux, le nirmatrelvir et le ritonavir. Le nirmatrelvir est un inhibiteur spécifique de la protéase 3CL du SRAS-CoV-2 nécessaire à la réplication du virus. Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) utilisé comme potentialisateur du nirmatrelvir. Le ritonavir inhibe le métabolisme hépatique du nirmatrelvir médié par la CYP3A, ce qui en accroît la concentration plasmatique et la durée d'action.

L'association nirmatrelvir/ritonavir (NMV-r) est indiquée « 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 ».

Le NMV-r est fourni sous forme de comprimé. La posologie standard est de 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (1 comprimé de 100 mg), les 3 comprimés étant pris ensemble par voie orale 2 fois par jour pendant 5 jours. La posologie pour les patients atteints

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'insuffisance rénale modérée est de 150 mg de nirmatrelvir (1 comprimé de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (1 comprimé de 100 mg), 2 fois par jour pendant 5 jours.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Paxlovid^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Dans le contexte de la pandémie liée à la COVID-19, l'INESSS a mené des travaux sur les traitements spécifiques à la COVID-19 à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il a notamment produit [une réponse rapide](#) comportant des positions cliniques sur le NMV-r, un [outil clinique](#) pour l'usage du NMV-r et un [algorithme décisionnel](#) pour le traitement ambulatoire de la COVID-19 chez les patients ayant un haut risque de complications.

Il est à noter que cette évaluation a été réalisée dans un contexte où le NMV-r est fourni gratuitement au Québec depuis le 17 mars 2022 par le biais d'un programme confié assurant la gratuité des traitements de la COVID-19.

Bref historique

Mars 2022	Réponse rapide COVID-19 et nirmatrelvir/ritonavir Outil clinique - Usage du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid ^{MC})
Novembre 2022	Première mise à jour de la réponse rapide et de l'outil clinique Algorithme décisionnel de traitement contre la COVID-19 en ambulatoire pour les personnes à risque élevé de complication
Décembre 2022	Deuxième mise à jour de la réponse rapide et de l'outil clinique
Janvier 2023	Mise à jour de l'algorithme décisionnel
Décembre 2023	Troisième mise à jour de la réponse rapide, de l'outil clinique et de l'algorithme décisionnel

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La COVID-19 est une infection causée par un virus de la famille des coronavirus appelé SRAS-CoV-2. Le virus se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S capables d'interagir avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine II présente à la surface des cellules du tractus respiratoire (Mogollon 2023). L'infection se transmet d'un individu à l'autre par les gouttelettes respiratoires lors de contacts étroits. Un test de dépistage par analyse moléculaire détectant la présence de protéines ou de l'ARN du virus dans le prélèvement permet d'établir son diagnostic. Les manifestations les plus fréquentes de cette maladie sont des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe, soit une toux sèche, un mal de gorge, un écoulement nasal, de la fièvre et de la fatigue (Mogollon 2023). Bien que la plupart des personnes infectées présentent une maladie respiratoire d'intensité légère à modérée, certaines populations âgées, ayant un système immunitaire affaibli ou un problème médical sous-jacent chronique risquent de développer une forme sévère de la COVID-19 pouvant mener à l'hospitalisation ou au décès (Mogollon 2023, Russell 2023). Les formes sévères de la COVID-19 se caractérisent par une pneumonie interstitielle qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), puis vers une défaillance multiviscérale pouvant entraîner la mort (Yang 2020). Le développement de ces formes sévères de COVID-19 résulte d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires ou tempête cytokinique, phénomène d'inflammation massive (Soy 2020, Yang 2020).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Au Québec, entre mars 2020 et novembre 2023, environ 1,4 million de cas confirmés de COVID-19 ont été recensés et près de 19 000 personnes sont décédées des suites de la maladie (INSPQ 2023a). Les personnes âgées de 60 ans et plus comptent pour 97,8 % des décès et 76,8 % des hospitalisations et admissions aux soins intensifs causés par la COVID-19 (INSPQ 2023b). Mis à part l'âge, les personnes ayant le plus de risques de développer une forme sévère sont notamment celles atteintes d'une déficience immunitaire (individus immunosupprimés), de maladies cardiovasculaires (hypertension, athérosclérose, insuffisance cardiaque), respiratoires (asthme, MPOC), rénales ou hépatiques chroniques, de maladies hématologiques, de diabète ou d'obésité (CDC 2023, Russell 2023). Les personnes non vaccinées ou avec un schéma vaccinal incomplet ont aussi plus de risques de développer une maladie sévère en cas d'infection (INSPQ 2023d).

Afin de freiner la propagation du virus dans la communauté et de limiter les symptômes en cas d'infection, 2 vaccins inactivés à ARN messager (Spikevax^{MC} et Comirnaty^{MC}) et 1 vaccin inactivé à protéine recombinante (Nuvaxovid^{MC}) sont disponibles (MSSS 2023). De plus, pour les personnes non hospitalisées admissibles qui présentent des symptômes légers à modérés, 3 médicaments sont disponibles: le nirmatrelvir/ritonavir (NMV-r, Paxlovid^{MC}), le remdésivir (Veklury^{MC}) et le sotrovimab (Xevudy^{MC}). Un algorithme décisionnel de traitements contre la COVID-19 en ambulatoire pour les personnes à risque élevé de complications a été mis au point par [l'INESSS](#).

Le NMV-r n'est pas inscrit sur les listes des médicaments, mais il est actuellement fourni gratuitement pour les patients admissibles par le biais du programme confié. La gestion du risque d'interactions médicamenteuses avec le ritonavir représente un enjeu pour certains patients admissibles au NMV-r. En effet, l'utilisation concomitante du NMV-r et de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A ou qui sont des inducteurs de ce dernier est contre-indiquée. De telles associations pourraient engendrer des réactions graves ou potentiellement mortelles, ou encore diminuer l'efficacité du NMV-r (Pfizer 2022). Il existe malgré tout de nombreux médicaments qui peuvent être coadministrés de manière sécuritaire avec NMV-r, arrêtés temporairement, ou dont la posologie peut être ajustée pour pallier les risques de toxicité (NIH 2023). Il existe plusieurs guides et outils en ligne pour assister les cliniciens dans la gestion des interactions médicamenteuses avec le NMV-r (UNH 2022, University of Liverpool 2023).

Le remdésivir a reçu un avis favorable de l'INESSS ([INESSS 2020](#)) et son utilisation se limite aux patients adultes et aux adolescents de plus de 12 ans hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non invasive. Le remdésivir est également utilisé chez les patients ayant un haut risque de complications et qui ne sont pas admissibles au NMV-r en raison d'interactions médicamenteuses (INESSS 2023). En cas de contre-indication au remdésivir, un traitement intraveineux par le sotrovimab, anticorps monoclonal neutralisant dirigé contre le SRAS-CoV-2, est envisageable, bien que son activité neutralisante sur les variants circulant actuellement soit réduite (INESSS 2023, Stanford University 2023).

Besoin de santé

L'introduction de la vaccination a permis de ralentir la propagation et de réduire la sévérité de l'infection chez la majorité des personnes. Toutefois, certains patients présentant des facteurs de risque (p. ex. : maladie cardiaque, hypertension artérielle, maladie respiratoire, diabète, cancer, immunosuppression, âge avancé, vaccination incomplète ou absente) demeurent plus susceptibles de voir leur COVID-19 progresser vers une forme sévère pouvant mener à l'hospitalisation ou au décès. L'accès au NMV-r a

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

permis de répondre à un besoin médical non satisfait chez cette population. La fin imminente du programme confié assurant la gratuité du NMV-r pourrait en diminuer significativement l'accès et limiter les options thérapeutiques pour les personnes présentant un haut risque de complications.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude pivot EPIC-HR (Hammond 2022), 2 études observationnelles conduites au Canada (Dormuth 2023, Schwartz 2023) ainsi qu'une analyse basée sur des données médico-administratives québécoises ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude EPIC-HR

Il s'agit d'une étude de phase II/III à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du NMV-r chez des adultes non hospitalisés atteints d'une forme légère à modérée de la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la maladie. L'étude a été réalisée dans 343 établissements de 21 pays entre le 16 juillet et le 9 décembre 2021. 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 dans l'étude, les participants devaient présenter des symptômes d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins avant la répartition aléatoire, ne pas être hospitalisés en raison de la COVID-19 et présenter au moins 1 condition les exposant à un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Il pouvait s'agir de l'un des facteurs de risque suivants : âge \geq 60 ans, IMC $>$ 25, tabagisme, immunosuppression, maladie rénale chronique, hypertension, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, infection par le VIH, drépanocytose, trouble neurodéveloppemental, cancer, dépendance à un appareil médical. Les participants ont été répartis aléatoirement selon le ratio 1 : 1 pour recevoir le NMV-r ou un placebo par voie orale, à raison de 300 mg de nirmatrelvir et de 100 mg de ritonavir, 2 fois par jour pendant 5 jours ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes après 28 jours de suivi. Les paramètres secondaires clés sont l'évolution de la charge virale et l'innocuité. Les principaux résultats sur la population en intention de traiter modifiée, qui comprend tous les patients dont le traitement a été amorcé dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EPIC-HR (Hammond 2022)

Population mITT (analyses primaires de l'étude) ^a						
Paramètre principal	Paramètre d'évaluation	Groupe NMV-r, n (%)	Groupe placebo, n (%)	Différence par rapport au placebo (%) (IC95 %)	Réduction du risque relatif	p
Traitement amorcé \leq 3 jours suivant le début des symptômes		697 (100)	682 (100)			
	Hospitalisation ou décès	5 (0,72)	44 (6,45)	-5,81 (-7,78; -3,84)	88,90 %	< 0,001
	Hospitalisation	5 (0,72)	44 (6,45)			
	Décès	0	9 (1,32)			

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Population mITT1 (analyses secondaires de l'étude) ^b						
Sous-groupes	Paramètre d'évaluation	Groupe NMV-r, n (%)	Groupe placebo, n (%)	Différence par rapport au placebo (%) (IC95 %)	Réduction du risque relatif	p
Population globale		1 039 (100)	1 046 (100)			
	Hospitalisation ou décès	8 (0,77)	66 (6,31)	-5,62 (-7,21 à -4,03)	87,80 %	< 0,001
Délai depuis le début des symptômes ≤ 3 jours		697 (100)	682 (100)			
	Hospitalisation ou décès	5 (0,72)	44 (6,45)	-5,81 (-7,78 à -3,84)	88,90 %	< 0,001
Délai depuis le début des symptômes > 3		342 (100)	364 (100)			
	Hospitalisation ou décès	3 (0,88)	22 (6,04)	-5,23 (-7,91 à -2,55)	85,49 % ^c	nd
< 65 ans		908 (100)	909 (100)			
	Hospitalisation ou décès	7 (0,77)	46 (5,06)	-4,35 (-5,91 à -2,79)	84,77 % ^c	nd
≥ 65 ans		131 (100)	137 (100)			
	Hospitalisation ou décès	1 (0,76)	20 (14,60)	-13,93 (-20,07 à -7,80)	94,77 % ^c	nd
Homme		520 (100)	540 (100)			
	Hospitalisation ou décès	4 (0,77)	41 (7,59)	-6,93 (-9,32 à -4,53)	89,87 % ^c	nd
Femme		519 (100)	506 (100)			
	Hospitalisation ou décès	4 (0,77)	25 (4,94)	-4,23 (-6,29 à -2,17)	84,40 % ^c	nd
IMC < 25		209 (100)	207 (100)			
	Hospitalisation ou décès	1 (0,48)	9 (4,35)	-3,88 (-6,83 à -0,94)	89,00 % ^c	nd
IMC 25 à 30		458 (100)	466 (100)			
	Hospitalisation ou décès	3 (0,66)	28 (6,01)	-5,44 (-7,75 à -3,13)	89,10 % ^c	nd
IMC ≥ 30		371 (100)	373 (100)			
	Hospitalisation ou décès	4 (1,08)	29 (7,77)	-6,85 (-9,82 à -3,87)	86,13 % ^c	nd
Diabétique		125 (100)	127 (100)			
	Hospitalisation ou décès	2 (1,6)	9 (7,09)	-5,51 (-10,51 à -0,52)	77,42 % ^c	nd
Non diabétique		913 (100)	919 (100)			
	Hospitalisation ou décès	6 (0,66)	57 (6,20)	-5,63 (-7,30 à -3,96)	89,40 % ^c	nd
Sérologie négative au SRAS-CoV-2		487 (100)	505 (100)			
	Hospitalisation ou décès	7 (1,44)	58 (11,49)	-10,25 (-13,28 à -7,21)	87,48 % ^c	nd
Sérologie positive au SRAS-CoV-2		540 (100)	528 (100)			
	Hospitalisation ou décès	1 (0,19)	8 (1,52)	-1,34 (-2,45 à -0,23)	87,78 % ^c	nd
Population mITT2 (analyses secondaires de l'étude) ^d						
Sous-groupes	Paramètre d'évaluation	Groupe NMV-r, n (%)	Groupe placebo, n (%)	Différence par rapport au placebo (%) (IC95 %)	Réduction du risque relatif	p
Population globale		1 109 (100)	1 115 (100)			
	Hospitalisation ou décès	9 (0,8)	68 (6,1)	-5,4 (-6,9 à -3,8)	86,69 % ^c	< 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; ITT : Intention de traitement; mITT : Intention de traitement modifiée.

- a mITT : tous les patients traités dont les symptômes sont apparus ≤ 3 jours et qui, au début de l'étude, n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir de traitement par anticorps monoclonal contre la COVID-19.
- b mITT1 : tous les patients traités dont les symptômes sont apparus ≤ 5 jours et qui, au début de l'étude, n'ont pas reçu ou ne devaient pas recevoir de traitement par anticorps monoclonal contre la COVID-19.
- c Données calculées par l'INESSS. Calculé avec la formule : $RRR = (I_n - I_e) / I_n$ où I_e est l'incidence dans le groupe exposé et I_n l'incidence dans le groupe non exposé.
- d mITT2 : tous les patients traités, chez qui l'apparition des symptômes est ≤ 5 jours.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont cliniquement pertinents et la durée de suivi de 28 jours est suffisante pour apprécier ces paramètres.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Les analyses portant sur ces derniers sont réalisées par approche séquentielle hiérarchique afin de prévenir l'inflation d'erreur de type I. Des analyses secondaires de sous-groupes sont également présentées, mais leur nature est exploratoire faute d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des tests.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. 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 avaient 1 ou 2 facteurs de risque et environ 1 % en avaient plus de 4. Près de 98 % des participants avaient été infectés par le variant Delta.
- La population étudiée n'est pas représentative de celle traitée au Québec actuellement pour la COVID-19. En effet, les patients inclus dans l'étude EPIC-HR étaient majoritairement âgés de moins de 60 ans, non vaccinés, sans antécédent d'infection au SRAS-CoV-2 et présentaient un fardeau de comorbidités moins lourd que celui présent chez les patients québécois susceptibles de recevoir le traitement. La transposabilité des résultats est également compromise en raison de l'évolution des variants du virus : les participants de l'étude EPIC-HR étaient majoritairement infectés par le variant Delta, souche de virus plus virulente et plus susceptible de provoquer des hospitalisations que celles qui sont en circulation actuellement au Québec, soit les sous-variants d'Omicron. Pour ces raisons, les cliniciens consultés estiment que les résultats de l'étude EPIC-HR surestiment probablement ceux qui seraient observés en pratique dans le contexte épidémiologique actuel.

Après 28 jours de suivi, une réduction de l'incidence des hospitalisations et des décès de 5,81 % (IC95 % : -7,78 à -3,84; $p < 0,001$) a été observée chez les patients ayant commencé le traitement au NMV-r dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, par rapport au placebo, ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 88,9 %. En ce qui concerne les patients ayant commencé le traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, la réduction du RR des hospitalisations ou des décès dus à la COVID-19 était de 87,8 % ($p < 0,001$).

Les résultats des analyses de sous-groupes tenant compte de l'âge (< 65 contre ≥ 65 ans), du sexe, de l'indice de masse corporelle, de la présence de diabète ou d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 corroborent ceux de l'analyse principale. La réduction du risque relatif d'hospitalisation ou de décès oscille

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

entre 77 et 95 % en fonction des différents sous-groupes. Le délai d'administration du traitement (< 3 jours contre 3 à 5 jours) n'a pas non plus eu de répercussion sur l'efficacité du NMV-r.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des événements indésirables (EI) est similaire entre le groupe ayant reçu le NMV-r et le groupe placebo (22,6 % contre 23,9 %). Cependant, les EI liés au traitement ont été plus fréquents chez les patients exposés au NMV-r (7,8 % contre 3,8 %). Il s'agissait principalement de dysgueusie (5,6 % contre 0,3 %), de diarrhée (3,1 % contre 1,6 %), de l'augmentation de D-dimères (1,9 % contre 2,8 %), de l'augmentation de l'ALT (1,5 % contre 2,4 %), de maux de tête (1,4 % contre 1,3 %), d'une baisse de la clairance rénale de la créatinine (1,4 % contre 1,6 %), de nausées (1,4 % contre 1,7 %) et de vomissements (1,1 % contre 0,8 %). La plupart des EI étaient transitoires et de grade 1 ou 2, à l'exception d'un cas de dysgueusie de grade 3.

La plupart des EI graves survenus chez au moins 2 patients étaient la pneumonie chez 6 patients du groupe NMV-r contre 37 dans le groupe placebo (0,5 % contre 3,3 %) et la diminution de la clairance rénale de la créatine (2 patients [0,2 %] contre 3 [0,3 %]). Aucun de ces EI graves n'a été considéré comme étant lié au NMV-r ou au placebo. Douze patients ont subi un EI potentiellement mortel (grade 4), soit 2 patients dans le groupe ayant reçu le NMV-r et 10 dans le groupe placebo. Parmi les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, la plupart étaient d'intensité légère à modérée et résolus au moment de l'analyse, et peu étaient liés au NMV-r ou au placebo (≤ 0,8 %).

Études observationnelles

Il s'agit de 2 études rétrospectives en contexte réel de soins récemment publiées et d'une analyse basée sur les données médico-administratives québécoises. L'étude de Dormuth (2023) a été réalisée en Colombie-Britannique entre le 1^{er} février 2022 et le 3 février 2023 alors que l'étude de Schwartz (2023) a été réalisée entre le 4 avril et le 31 août 2022 en Ontario. Les données québécoises ont été collectées entre le 15 mars et le 15 octobre 2022. Ces travaux ont pour but d'évaluer l'efficacité du NMV-r dans la réduction des taux d'hospitalisations et de décès de patients adultes canadiens atteints de COVID-19 légère à modérée et présentant un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère.

L'analyse québécoise et l'étude ontarienne comportent 2 666 et 8 876 patients dans le groupe exposé au NMV-r et 2 666 et 168 669 patients dans le groupe témoin, respectivement. Dans l'étude britannico-colombienne, les patients sont répartis dans 4 cohortes distinctes, nommées CEV1, CEV2, CEV3 et EXEL, caractérisées par des niveaux de risque décroissant de développer une forme sévère de la COVID-19. Les cohortes CEV1, CEV2, CEV3 et EXEL comportent 280, 1 314, 1 050 et 789 patients dans chacun des groupes exposés au NMV-r et dans le groupe témoin, respectivement. Les groupes exposés au NMV-r incluent des patients adultes symptomatiques non hospitalisés ayant reçu une prescription de NMV-r selon les critères d'admissibilité de chaque province. Globalement, le traitement était réservé aux personnes présentant un risque accru de complications, comme les patients sévèrement immunosupprimés, les personnes âgées ou les individus atteints d'un problème médical chronique d'ordre cardiovasculaire, pulmonaire, rénal ou hépatique. Dans l'étude ontarienne et dans l'analyse québécoise, les patients du groupe exposé au NMV-r devaient également avoir reçu un diagnostic de COVID-19 confirmé par un test PCR. Les patients inclus dans les groupes témoins étaient des patients non hospitalisés ayant un diagnostic confirmé de COVID-19, mais n'ayant reçu aucune prescription de NMV-r.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les paramètres principaux évalués incluent le nombre d'hospitalisations (analyse québécoise) ou un paramètre composite regroupant les hospitalisations et les décès (Schwartz) ou les hospitalisations, les visites à l'urgence et les décès (Dormuth) dans les 28 ou 30 jours suivant la prescription de NMV-r. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité des études et de l'analyse rétrospectives canadiennes

	Dormuth ^a RR (IC95 %)	Schwartz RC (IC95 %)	Analyse québécoise RR (IC95 %)
Paramètre d'évaluation principal des études	Hospitalisations, visites à l'urgence ou décès	Hospitalisations ou décès	Hospitalisations
Analyse principale			
Population globale	CEV1 : 0,22 (0,05-1,02) CEV2 : 0,51 (0,31-0,84) CEV3 : 0,64 (0,39-1,05) EXEL : 1,30 (0,79-2,12)	0,56 (0,47-0,67)	■
Analyses de sous-groupes			
Non vacciné	nd	0,44 (0,23-0,84)	■
Vaccination incomplète	nd	0,25 (0,12-0,50) ^b	■
Vaccination complète	nd	0,62 (0,51-0,75) ^b	■
Dose de rappel ≤ 6 mois	nd	0,55 (0,42-0,70)	■
Dose de rappel > 6 mois	nd	0,57 (0,44-0,74)	■
Âge ≥ 70 ans	nd	0,55 (0,45-0,66)	■
Âge ≥ 70 ans et dose de rappel > 6 mois	nd	nd	■
Âge ≥ 70 ans et dose de rappel ≤ 6 mois	nd	nd	■
Âge < 70 ans	nd	0,34 (0,15-0,79)	■
Âge < 70 ans et dose de rappel > 6 mois	nd	nd	■
Âge < 70 ans et dose de rappel ≤ 6 mois	nd	nd	■
IS sévère	nd	nd	■
IS sévère et dose de rappel ≤ 6 mois	nd	nd	■
IS sévère et dose de rappel > 6 mois	nd	nd	■
Résidence de soins de longue durée	nd	0,84 (0,66-1,06)	■
Comorbidités ≥ 3	nd	0,54 (0,39-0,73)	■
Comorbidités < 3	nd	0,57 (0,46-0,71)	■
Interactions médicamenteuses	nd	0,60 (0,48-0,76)	■
Aucune interaction médicamenteuse	nd	0,46 (0,33-0,63)	■

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IS : Immunosuppression; nd : Non déterminé; RR : Risque relatif; RC : Rapport des cotes.

- a L'étude de Dormuth évalue l'efficacité du NMV-r dans 4 cohortes de patients distinctes. Les patients inclus dans les cohortes CEV1 et CEV2 souffrent d'immunosuppression sévère ou modérée, respectivement, notamment en raison d'une transplantation, d'un cancer ou d'une immunodéficience primaire. Les patients inclus dans la cohorte CEV3 souffrent de pathologies respiratoires, de pathologies hématologiques ou métaboliques rares, de diabète, de trouble neurologique avec dysfonction musculaire ou de déficience mentale. Les patients de la cohorte EXEL ont un risque modéré de complications liées à la COVID-19 en raison de paramètres incluant l'âge, le statut vaccinal et certaines comorbidités
- b Vaccination incomplète : 1 ou 2 doses de vaccin; vaccination complète : ≥ 3 doses de vaccin.
- c Vaccination incomplète : 0 ou 1 dose de vaccin; vaccination complète : ≥ 2 doses de vaccin.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne sont les suivants :

- Il s'agit d'études ou d'analyses rétrospectives de qualité méthodologique modérée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les objectifs, les facteurs d'inclusion et d'exclusion, les données sociodémographiques des patients, les données cliniques concernant les hospitalisations ou le décès et le statut vaccinal sont bien détaillés.
- Il existe un risque de biais de confusion inhérent à ce type d'étude ou d'analyse rétrospective fondée sur l'analyse de bases de données clinico-administratives. Certains paramètres pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement, comme les infections antérieures au SRAS-CoV-2, le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin, la prise concomitante de certains médicaments ou encore l'observance au traitement n'ont pas toujours été pris en compte ou ne sont pas répertoriés dans les bases de données.
- Les études ou l'analyse supposent une parfaite l'observance thérapeutique à la posologie recommandée dans la monographie.
- Afin de réduire le risque de biais de confusion, les populations des groupes témoins et des groupes traités ont été équilibrées par différentes méthodes statistiques afin d'obtenir des cohortes aux caractéristiques démographiques et cliniques similaires. L'absence de différence dans les caractéristiques de base après équilibrage des données a été confirmée.
- Des plans statistiques préplanifiés comprenant des analyses principales et des analyses secondaires par sous-groupes ont été suivis. Les analyses secondaires sont de nature exploratoire faute d'ajustement relatif à la multiplicité des tests.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Le ratio hommes/femmes est équilibré et l'âge médian de la population exposée au traitement est de 61, 63, 73 et 79 ans, respectivement, dans les cohortes CEV1-3 et EXEL de l'étude de Dormuth, et de 77 ans dans l'étude de Schwartz. Dans l'analyse québécoise, environ les 2/3 des patients sont âgés de plus de 60 ans. Le pourcentage de patients ayant reçu au moins 3 doses de vaccin est supérieur à 75 % dans toutes les cohortes, à l'exception de la cohorte EXEL (Dormuth) qui présente un taux de vaccination complète entre 62 et 64 %. La fréquence des patients atteints d'une ou plusieurs comorbidités les exposant à un risque de complications est élevée. Dans l'analyse québécoise, ■ % des patients sont atteints de cancer, ■ % présentent une maladie cardiovasculaire ou respiratoire, ■ % sont sévèrement immunosupprimés et ■ % présentent au moins 5 comorbidités. Les cohortes CEV1, CEV2 et CEV3 de l'étude de Dormuth sont composées exclusivement de patients sévèrement ou modérément immunosupprimés, ou bien présentant des comorbidités les exposant à un haut risque de complications. Dans l'étude de Schwartz, le fardeau de comorbidités des patients inclus semble moins important.
- D'après les cliniciens consultés, malgré les différences interprovinciales concernant l'admissibilité au NMV-r et l'évolution des variants du virus depuis les analyses, les populations étudiées sont représentatives de celles susceptibles de recevoir le traitement au Québec au moment de cette évaluation. Les cliniciens mentionnent toutefois que certaines populations à risque sont parfois sous-représentées dans les études évaluant l'efficacité du NMV-r. Il s'agit notamment des femmes enceintes, des patients atteints de troubles neuromusculaires affectant les muscles respiratoires ou des patients très âgés (plus de 80 ans). Les patients immunosupprimés sont par ailleurs souvent regroupés dans une même catégorie malgré l'hétérogénéité des conditions provoquant l'immunosuppression.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats d'efficacité des études et analyse montrent un bénéfice clinique associé à l'exposition au NMV-r. Dans l'analyse québécoise et l'étude ontarienne, les résultats principaux indiquent que le NMV-r fait réduire le risque d'hospitalisation ou la probabilité cumulée d'hospitalisation et de décès de ■ et de 44 %, respectivement, par rapport aux personnes non traitées. Une diminution du risque relatif d'hospitalisation est également observée dans les cohortes à haut risque CEV1, CEV2 et CEV3 de l'étude britanno-colombienne, alors qu'aucun bénéfice n'est observé dans la cohorte EXEL caractérisée par un risque de complications plus modéré. L'ampleur de l'effet semble corrélée positivement avec le niveau de risque des différentes cohortes pour atteindre une réduction du risque relatif d'hospitalisation de 78, 49 et 36 % dans les cohortes CEV1, 2 et 3, respectivement.

Des analyses secondaires de nature exploratoire selon l'âge, le statut vaccinal, le délai depuis la dernière dose de vaccin, le risque d'interaction médicamenteuse ou le nombre et le type de comorbidité indiquent que le bénéfice clinique du NMV-r est préservé, quel que soit le sous-groupe. Les résultats de ces analyses suggèrent que l'ampleur du bénéfice clinique associé au NMV-r pourrait être plus importante chez les personnes sévèrement immunosupprimées ou présentant un schéma vaccinal incomplet.

De multiples études observationnelles récentes, conduites dans différents pays, corroborent les résultats obtenus dans les études canadiennes et données québécoises.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du NMV-r, l'INESSS a reçu 1 communication d'une association de patients, soit la Fondation Sauve ta peau. Cette dernière a recueilli le témoignage de 38 patients présentant un haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19 en raison de leur condition médicale, par le biais du Réseau d'informations et soutien pour le cancer colorectal (RISCC), de la Société de leucémie et lymphome du Canada, de Cancer du rein Canada, Cancer Pulmonaire Canada, du Réseau canadien des survivants du cancer, de Cancertainty, de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et du Réseau canadien du psoriasis.

Parmi les 38 personnes ayant participé au sondage, 19 avaient 60 ans ou plus, 2 n'étaient pas adéquatement vaccinées et 13 étaient atteintes d'une affection médicale chronique (asthme, hypertension, diabète, pathologie rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque). De plus, 33 répondants étaient immunosupprimés en raison d'un cancer, de traitements immunosuppresseurs ou d'une transplantation d'organe ou de moelle osseuse. Dix-huit ont reçu du NMV-r pour traiter les symptômes d'une infection au SRAS-CoV-2.

Impact des symptômes de la COVID-19

Le sondage a révélé que la COVID-19 avait un impact sur la santé et la qualité de vie des participants. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont la fièvre, la toux, l'essoufflement, la fatigue, les douleurs musculaires et la congestion nasale. Certains participants rapportent avoir subi des atteintes neurologiques graves, des hospitalisations ou des symptômes persistant plusieurs mois après l'infection initiale. Les participants atteints de comorbidités notent que les symptômes de la COVID-19 exacerbent ceux de leurs affections sous-jacentes ou des traitements reçus pour celles-ci. Les participants ont également indiqué que leurs symptômes ont eu un impact négatif sur la qualité de vie de leurs proches.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Accès aux traitements actuels

Le NMV-r a été le traitement le plus fréquemment utilisé chez les participants, suivi par le remdésivir et par la combinaison tixagévimab/cilgavimab (Evusheld^{MC}). Pour la plupart des répondants et leurs proches, l'accès au NMV-r était considéré comme crucial.

Expérience relative au NMV-r

Parmi les répondants ayant reçu du NMV-r, certains ont suggéré l'utilisation du NMV-r à leur médecin ou pharmacien alors que d'autres se sont fait proposer le traitement. Certains participants mentionnent ne pas avoir eu d'effet indésirable, tandis que d'autres rapportent des effets indésirables tels qu'une altération du goût, des maux de tête ou des nausées. Dans l'ensemble, les participants évaluent les effets indésirables du NMV-r comme étant plus tolérables que ceux provoqués par la COVID-19. La plupart des participants disent avoir noté une amélioration de leurs symptômes après avoir reçu le NMV-r.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications provenant de la Gastrointestinal Society, du Breast Cancer Network (CBCN) et de cliniciens d'une clinique post-COVID. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Population cible et besoin de santé

Les communications reçues rappellent que certaines personnes présentent un risque accru d'hospitalisation ou de décès à la suite d'une infection par la COVID-19. Il s'agit notamment des personnes cliniquement extrêmement vulnérables (CEV), telles que celles atteintes d'immunodéficience primaire ou secondaire, qui suivent un traitement contre le cancer, un traitement immunosuppresseur ou encore un traitement à base de stéroïdes ou de certains médicaments biologiques (p. ex. certains médicaments contre les maladies inflammatoires chroniques intestinales, cutanées ou articulaires). L'âge avancé et le tabagisme, les troubles liés à la consommation d'alcool ainsi que plusieurs conditions telles que l'obésité, le diabète, les maladies rénales et les maladies de la peau sont également associées à un risque élevé de complications de la COVID-19. Il a été mentionné que malgré le ralentissement mondial des cas de COVID-19 et la diminution des hospitalisations et des décès avec les variants actuels, l'évolution de la pandémie dans les années à venir reste incertaine. Ainsi, l'accès à des vaccins et à des traitements antiviraux efficaces, en particulier pour les populations vulnérables présentant un haut risque de complications, demeure un enjeu important.

Une communication reçue signée par 2 cliniciens pratiquant dans une clinique post-COVID québécoise rapporte qu'il existe également un besoin de santé non comblé important chez les personnes atteintes de syndrome post COVID.

Appréciation des études

D'après les données d'efficacité des différentes études, les cliniciens sont d'avis que le NMV-r présente une efficacité claire dans la réduction des hospitalisations et des décès chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19 légère à modérée et qui présentent un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère. Selon les cliniciens consultés, les paramètres d'évaluation utilisés dans les études, soit le nombre d'hospitalisations, le nombre de décès ou le nombre combiné de ces derniers sont cliniquement pertinents. Ils mentionnent également que la réduction de la durée des symptômes est un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

paramètre d'évaluation d'intérêt. En ce qui a trait à l'innocuité du NMV-r, les cliniciens consultés n'ont pas remis en question le profil d'innocuité favorable rapporté dans l'étude pivot.

Prise en charge et expérience clinique du NMV-r

L'accès gratuit au NMV-r par le biais du programme confié a permis aux cliniciens d'acquérir une expérience importante de l'utilisation du traitement. Bien que plusieurs contre-indications liées aux interactions médicamenteuses restreignent l'accès au NMV-r pour certains patients, des ajustements sont possibles pour de nombreux médicaments. Les cliniciens infectiologues consultés mentionnent que les interactions médicamenteuses sont le principal obstacle à la prescription du NMV-r pour leurs patients immunosupprimés. Les patients présentant un haut risque de complications, mais auxquels le NMV-r est contre-indiqué peuvent être traités au remdésivir ou au sotrovimab, s'ils y sont admissibles. Selon les cliniciens consultés, le pourcentage de patients admissibles au NMV-r qui se voient refuser le traitement en raison d'une contre-indication pourrait être de 5 à 10 % en consultation externe et cette proportion serait très probablement supérieure pour ce qui concerne les patients vus aux urgences.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Contexte de la maladie et besoin de santé

- La COVID-19 est une infection respiratoire bénigne chez une grande proportion des patients. Cependant, certaines populations âgées ayant un système immunitaire affaibli ou certains problèmes médicaux sous-jacents ont un risque de développer une forme sévère de la maladie pouvant mener à l'hospitalisation ou au décès.
- L'évolution de la COVID-19 dans les années à venir est incertaine et l'émergence de nouveaux variants pourrait influencer le type et la sévérité des symptômes et affecter l'efficacité des traitements.
- Le NMV-r est actuellement le seul antiviral oral offert au Québec pour le traitement des patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 qui présentent un risque élevé de complications. En cas de contre-indication au NMV-r, l'administration de remdésivir par voie intraveineuse est préconisée.
- Le NMV-r a été offert à la population québécoise par le biais d'un programme confié assurant la gratuité de traitements de la COVID-19. Lorsque le programme prendra fin, il y aura un besoin à combler chez les patients symptomatiques présentant un haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19.
- Les cliniciens ont acquis une expérience importante du NMV-r depuis l'instauration du programme confié.

Données d'efficacité et d'innocuité

- D'après les données issues des différentes études retenues, le NMV-r présente une efficacité claire dans la réduction des hospitalisations et des décès chez les patients adultes non hospitalisés atteints de COVID-19 légère à modérée et qui présentent un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

- L'ampleur importante du bénéfice clinique rapporté dans l'étude pivot EPIC-HR n'est pas transposable au contexte québécois actuel en raison du jeune âge, de l'absence de vaccination, du fardeau de comorbidité modéré et de l'exposition prédominante au variant Delta de la population à l'étude. Toutefois, les cliniciens consultés estiment peu probable que le traitement ne procure aucun bénéfice en termes de réduction des hospitalisations dans le contexte actuel.
- Les 2 études rétrospectives canadiennes et l'analyse québécoise indiquent que le NMV-r demeure efficace chez des populations majoritairement vaccinées, exposées à des souches récentes du SRAS-CoV-2 et présentant un fardeau de comorbidités représentatif de celui observé dans la population québécoise à traiter.
- Les analyses secondaires suggèrent que le bénéfice clinique du NMV-r serait peu affecté par l'âge, le statut vaccinal ou le délai depuis la dernière dose de vaccin. L'ampleur de l'effet du NMV-r sur la réduction des hospitalisations et des décès pourrait toutefois être plus importante chez les patients non adéquatement vaccinés et chez les patients immunosupprimés. Considérant la nature exploratoire de ces analyses, ces observations sont empreintes d'incertitudes.
- Les données d'innocuité présentées dans l'étude pivot indiquent que le NMV-r est bien toléré. Il existe néanmoins un risque de toxicité grave chez certaines personnes en raison des interactions médicamenteuses entre le ritonavir et d'autres drogues prises concomitamment.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Paxlovid^{MC} est reconnue pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les personnes qui sont exposées à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les données actuellement consultables sont abondantes et qu'elles démontrent l'efficacité de Paxlovid^{MC} dans la prévention des hospitalisations et des décès. Ils reconnaissent que les résultats des études appuient le maintien d'un effet important contre les différents variants du virus répertoriés jusqu'à présent, ainsi que dans des populations qui demeurent vulnérables malgré la vaccination.
- Les membres rappellent que Paxlovid^{MC} est actuellement la seule option offerte pour le traitement des patients non hospitalisés et que la fin du programme confié va créer un besoin dans la population ciblée.
- Les membres estiment que les données démontrent un profil d'innocuité favorable pour Paxlovid^{MC}.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Paxlovid^{MC} se trouve dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition de Paxlovid^{MC}

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition par traitement ^c
Nirmatrelvir/ritonavir, Co. Paxlovid ^{MC}	2 Co. de nirmatrelvir et 1 Co. de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours	1 288,88 \$/trousse	1 289 \$

Co. : Comprimé.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit. Pour les patients dont la fonction rénale est réduite, la posologie est plutôt de 1 Co. de nirmatrelvir et 1 Co. de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours.
- b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant pour une trousse de 20 comprimés de nirmatrelvir 150 mg et 10 comprimés de ritonavir 100 mg à la dose régulière. Le prix unitaire est le même pour le format adapté aux patients dont la fonction rénale est réduite. Ce format contient 10 comprimés de nirmatrelvir 150 mg et 10 comprimés de ritonavir 100 mg.
- c Ce calcul suppose l'utilisation en continu et une parfaite observance thérapeutique au traitement. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

À titre informatif, le prix unitaire d'une trousse du NMV-r remboursée par le *Programme d'accès en pharmacies communautaires à certains traitements médicamenteux contre la COVID-19* est de 800 \$.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du NMV-r par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Personnes atteintes de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée, 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 exposées à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès
Traitements comparés	Nirmatrelvir/ritonavir comparativement aux meilleurs soins de soutien
Perspectives de l'analyse retenues	Sociétale et ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	10 ans
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée de l'arbre décisionnel suivi du modèle de Markov utilisé :</p> <p>LÉGENDE M Transition vers le modèle de Markov</p> <p>Période suivant la COVID-19</p> <p>En vie</p> <p>En vie (suivant une ventilation mécanique)</p> <p>Décès</p>
Principales sources des données cliniques	Données médico-administratives québécoises, Schwartz 2023
Coûts considérés	D'acquisition, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, directs et indirects pour le patient

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Efficacité : Le scénario de référence du fabricant repose sur l'étude EPIC-HR (Hammond 2022). La validité externe de cette étude est toutefois inadéquate. L'INESSS a plutôt retenu des données de vie réelle canadiennes dont la population est majoritairement vaccinée.
- Syndrome post-COVID : Le fabricant accorde au traitement des bénéfices à l'égard du syndrome post-COVID par l'entremise de ceux associés aux hospitalisations. Bien qu'il soit plausible que l'hospitalisation soit un facteur de risque de développement de ce syndrome (Tsampasian 2023), les données fournies ne permettent pas de démontrer que le traitement le prévient, ce qui est appuyé par l'avis des cliniciens consultés. Ces bénéfices ont été retirés.
- Décès : L'INESSS a procédé à une correction dans le modèle du fabricant quant au risque de décès en milieu hospitalier, qui était sous-estimé. Il a également incorporé un risque de décès en milieu ambulatoire, puisque la structure de l'analyse soumise par le fabricant ne considère que la mortalité en milieu hospitalier.

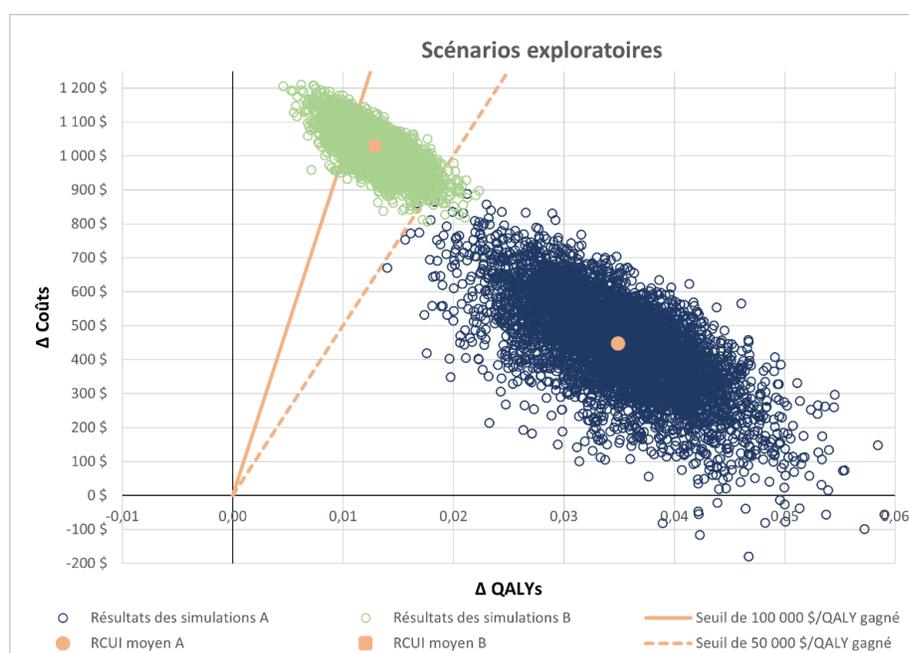
Principale limite relevée par l'INESSS

L'analyse pharmacoéconomique réalisée repose principalement sur la modélisation du risque d'hospitalisation et de décès, ainsi que sur l'efficacité du NMV-r dans la réduction de ces risques. Un changement de la situation épidémiologique et de la gravité de la maladie influencerait les conclusions de cette analyse. Compte tenu de cette limite majeure, de la qualité méthodologique modérée des principales sources des données cliniques et de l'incertitude associée à une modification de la population à laquelle le NMV-r est recommandé, l'INESSS n'est pas en mesure d'établir un scénario de référence. Par conséquent, il a réalisé le scénario exploratoire A à partir de données médico-administratives québécoises auxquelles il a accès. Il a également tenu compte de risques d'hospitalisation inférieurs observés en Ontario (Schwartz 2023) dans le scénario exploratoire B.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Paxlovid^{MC} aux meilleurs soins de soutien pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) léger ou modéré chez les personnes qui sont exposées à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a	■	■	■	■
INESSS				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A ^{a,c,d}	0,04	0,03	448	13 762 ^e
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B ^{a,c,f}	0,02	0,01	1 029	83 660 ^e
Pour atteindre les RCUI ci-dessous à partir du scénario exploratoire B, le prix de vente garanti des trousseaux de Paxlovid ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				30 % ^g
100 000 \$/QALY gagné				s. o. ^g



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; s. o. : Sans objet.

- a Analyse probabiliste qui repose sur 5 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b [REDACTÉ]
- c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts d'acquisition du traitement, d'hospitalisation et indirects, ainsi qu'à l'âge de la cohorte et à la valeur d'utilité initiale.
- d Scénario selon lequel les risques d'hospitalisation s'appuient sur des données médico-administratives québécoises auxquelles l'INESSS a accès.
- e L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de référence, par approche déterministe, est de 12 991 et de 80 573 \$/QALY gagné, respectivement pour les scénarios A et B.
- f Scénario selon lequel les risques d'hospitalisation s'appuient sur l'étude rétrospective de Schwartz (2023).
- g La probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 1,4 et 81,1 % pour le scénario exploratoire B.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Impact sur les ressources en milieu hospitalier

Chez les populations vulnérables, la COVID-19 demeure une maladie qui peut provoquer des hospitalisations et des décès. Les données d'efficacité des études retenues indiquent que NMV-r devrait faire réduire le nombre d'hospitalisations liées à la COVID-19, ce qui libérerait des ressources humaines et matérielles dans les centres hospitaliers. Toutefois, l'impact du traitement sur les hospitalisations dans les années à venir est hautement incertain considérant l'évolution rapide et imprévisible de la virulence et de la contagiosité des variants du SRAS-CoV-2. D'après les données de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (INSPQ 2023c), bien que le risque d'hospitalisation et de décès ait nettement diminué depuis l'émergence du variant Omicron, le nombre de cas graves demeurerait important (jusqu'au 31 décembre 2022) en raison de la grande contagiosité de ce variant.

Il n'est pas attendu que l'inscription du NMV-r sur les listes des médicaments entraîne la mobilisation de ressources supplémentaires importante pour le système de santé considérant que ce médicament est déjà utilisé par les cliniciens depuis plus de 18 mois.

Accessibilité du médicament

D'après les données de facturation de la RAMQ auxquelles l'INESSS a accès, environ 2/3 des prescriptions de NMV-r ont été ordonnées par des pharmaciens. Ces derniers se basent sur les [outils cliniques](#) élaborés par l'INESSS pour identifier les patients admissibles au NMV-r. En cas de doute, ou pour les patients présentant un tableau clinique complexe, des pharmaciens hospitaliers, les médecins traitants ou des infectiologues sont consultés. L'implication des pharmaciens dans la prescription du NMV-r permet d'accélérer l'administration du traitement, de réduire la pression exercée sur le système de santé et de services sociaux, notamment sur la 1^{re} ligne, et d'assurer une gestion optimale du risque d'interactions médicamenteuses.

Sur la base de leur pratique, les cliniciens de 1^{re} ligne indiquent que le dépassement du délai de 5 jours pour amorcer le traitement au NMV-r représente l'une des raisons principales d'un refus de prescription, constat appuyé par les témoignages de patients. Cela résulterait notamment d'un manque de sensibilisation des patients (surtout les plus vulnérables et ceux n'étant pas suivis par un médecin de famille) et des intervenants en santé et services sociaux concernant les modalités d'accès aux tests de dépistage et au NMV-r. Par ailleurs, considérant le laps de temps limité pour amorcer le traitement, les cliniciens consultés soulignent l'importance de mettre en place des mécanismes administratifs de remboursement assurant la délivrance du traitement en temps opportun.

D'autres éléments pouvant influencer l'utilisation du NMV-R ont été relevés par l'INESSS. Dans un 1^{er} temps, les contraintes d'approvisionnement en tests de dépistage ainsi que les difficultés pour certains patients admissibles au NMV-r à les recevoir gratuitement constituent des obstacles à l'amorce du traitement dans le délai prescrit. Selon les cliniciens consultés, les critères de délivrance gratuite des tests de dépistage devraient s'aligner sur ceux qui déterminent l'admissibilité au NMV-r, ce qui favoriserait un accès équitable. Dans un 2^e temps, le passage du programme confié assurant la gratuité du traitement au remboursement de ce dernier par le régime général d'assurance médicaments (RGAM) se traduit par des coûts supplémentaires pour les patients. Ces coûts peuvent être d'autant plus importants pour les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patients dont le traitement sera remboursé par un assureur privé. En conséquence, certains patients pourraient hésiter à se procurer un traitement au NMV-r.

Le manque d'information concernant les critères d'admissibilité au NMV-r ainsi que les enjeux d'approvisionnement en tests ou en traitement au niveau des pharmacies communautaires sont des obstacles qui ont également été soulevés par les patients ayant répondu au sondage de la Fondation Sauve ta peau.

Bien qu'ils reconnaissent l'indication pour laquelle Santé Canada a homologué le NMV-r, certains cliniciens consultés sont d'avis que des populations à risque pouvant bénéficier du traitement sont actuellement susceptibles de s'en voir refuser l'accès. Il s'agit notamment des femmes enceintes et des adolescents qui présentent un risque élevé de complications associées à la COVID-19. D'après les cliniciens, considérant l'expérience clinique rassurante et les données publiées dans la littérature, l'usage du NMV-r chez les femmes enceintes devrait être envisageable, au cas par cas, après discussion avec un spécialiste en médecine materno-fœtale. Pour ce qui est des adolescents, considérant les recommandations de plusieurs sociétés savantes, certains cliniciens estiment que les patients âgés de 12 à 18 ans de plus de 40 kg ayant un haut risque de complications devraient également avoir accès au NMV-r, au cas par cas, après discussion après avec un infectiologue pédiatrique. Il s'agit d'adolescents souffrant d'immunodéficience sévère primaire ou secondaire, ayant subi une greffe d'organe ou de moelle osseuse, atteints de tumeurs hématologiques, recevant des traitements immunosuppresseurs ou lymphodépétants ou cumulant plusieurs comorbidités. D'après les cliniciens, le risque de mésusage du NMR-v dans la population pédiatrique est faible.

Les cliniciens consultés rapportent que l'accès au NMV-r se trouve parfois en jeu lorsqu'il s'agit de traiter des patients sévèrement immunosupprimés aux prises avec une infection persistante au SRAS-CoV-2. En effet, chez ces patients, ils estiment que le délai de 5 jours pour commencer le traitement n'est pas un critère d'exclusion pertinent et qu'il entrave l'accès au NMV-r pour certains patients. Par ailleurs, les cliniciens indiquent qu'un traitement prolongé par le NMV-r et/ou une combinaison avec le remdésivir sont des approches efficaces déjà utilisées sur le terrain pour traiter des infections persistantes au SRAS-CoV2, mais que leur mise en place n'est pas facilitée par les critères d'admissibilité actuels. Sur la base de leur expérience, les cliniciens mentionnent privilégier un retraitement par le NMV-r 5 jours à la fois et rapportent l'avoir poussé dans certains cas jusqu'à 20 jours. Les cliniciens consultés rappellent que le retraitement de patients sévèrement immunosupprimés demeure très rare.

Selon certains cliniciens consultés, la décision de prescrire du NMV-r en dehors des critères d'admissibilité (patients pédiatriques, traitement prolongé, dépassement du délai d'apparition des symptômes) devrait se baser sur le risque d'hospitalisation spécifique à chaque patient. Il est à noter que le statut actuel du NMV-r, distribué dans le cadre d'un programme confié, ne permet toutefois pas la prescription hors indication.

Considérant que certaines personnes peuvent contracter le SRAS-CoV-2 à plus d'une reprise, les cliniciens consultés indiquent qu'il devrait être possible d'avoir à nouveau accès au NMV-r après une période de 3 mois. Ce laps de temps de 3 mois avant d'envisager un retraitement est appuyé par la littérature relative à la durée de l'immunité induite par le SRAS-CoV-2 (Townsend 2021) et utilisé par l'INSPQ comme délai minimum pour recenser les réinfections présumées (INSPQ 2021).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que sur le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription du NMV-r ait sur 3 ans une incidence budgétaire supérieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)		
	Fabricant	INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.	
Nombre annuel de traitements par nirmatrelvir/ritonavir (sur 3 ans)	s. o.	Scénario 1 Scénario 2 Scénario 3	10 018, 10 018 et 10 018 ^a 18 896, 18 896 et 18 896 ^a 12 492, 12 492 et 12 492 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché du nirmatrelvir/ritonavir (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	s. o. ^a	
Principale provenance de ces parts de marché	MSS		
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT			
Coût moyen par personne traitée			
Nirmatrelvir/ritonavir	1 348 \$		1 377 \$ ^b
Meilleurs soins de soutien	s. o.		s. o.

s. o. : Sans objet.

- a Il s'agit de 3 scénarios différents, documentés par l'utilisation observée et estimée du nirmatrelvir/ritonavir selon les données ou du contexte épidémiologique des 3 dernières années civiles, respectivement (2021, 2022 et 2023). Puisqu'il est possible qu'un patient reçoive du NMV-r plus d'une fois dans l'année, il s'agit du nombre de traitements amorcés annuellement plutôt que du nombre de personnes admissibles.
- b Le coût tient compte d'une durée de traitement au-delà de 5 jours pour certains patients, comme observé dans les données de facturation de la RAMQ depuis mars 2022.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Population admissible au traitement : Le fabricant a utilisé une approche épidémiologique et suppose un risque d'infection annuel relativement constant dans les prochaines années. Il s'agit d'un paramètre incertain exerçant une grande influence sur les résultats. L'INESSS a recouru plutôt

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

aux données médico-administratives et approxime la consommation future du NMV-r à partir de la consommation passée.

- Coût des traitements et facteurs influençant ce coût : D'après les cliniciens consultés, certains patients, dont ceux souffrant de déficience immunitaire, pourraient bénéficier d'une durée de traitement prolongée au-delà de 5 jours. Le coût retenu dans l'analyse de l'INESSS tient compte donc de la quantité réelle utilisée par patient, comme observé dans les données médico-administratives.

L'INESSS tient à réitérer que les résultats présentés de son analyse ne sont pas des projections, mais plutôt un reflet de la consommation passée appliquée aux prochaines années. Chaque scénario représente respectivement une année civile depuis 2021 et leur contexte respectif quant au fardeau de la maladie. La consommation de l'année en question a été ensuite reproduite sur 3 ans. Puisque le NMV-r n'est offert que depuis mars 2022 par le biais d'un programme confié, les données de facturation inexistantes ont été estimées et imputées à partir de paramètres tels que le mois de l'année, le pourcentage de positivité des tests de dépistage ainsi que le nombre d'hospitalisations et de décès. Il convient de mentionner que l'estimation de l'utilisation du traitement est hautement incertaine, puisqu'elle dépendra directement du contexte épidémiologique des prochaines années et qu'elle sera influencée par la modification de la population à laquelle le traitement est recommandé. Les résultats sont présentés à titre informatif uniquement, afin de décrire un ordre de grandeur.

Impacts budgétaires de l'inscription de Paxlovid^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) légère ou modérée chez les personnes qui sont exposées à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^{a,b}	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS (SCÉNARIO 1)	Nombre de traitements	10 018	10 018	10 018	30 054 ^d
	Impact brut ^{a,b}	13 178 847 \$	13 178 847 \$	13 178 847 \$	39 536 541 \$
	Impact net ^c	13 788 366 \$	13 788 366 \$	13 788 366 \$	41 365 098 \$
INESSS (SCÉNARIO 2)	Nombre de traitements	18 896	18 896	18 896	56 688 ^d
	Impact brut ^{a,b}	24 858 721 \$	24 858 721 \$	24 858 721 \$	74 576 163 \$
	Impact net ^c	26 008 431 \$	26 008 431 \$	26 008 431 \$	78 025 293 \$
INESSS (SCÉNARIO 3) ^e	Nombre de traitements	12 492	12 492	12 492	37 476 ^d
	Impact brut ^{a,b}	16 434 570 \$	16 434 570 \$	16 434 570 \$	49 303 710 \$
	Impact net ^c	17 194 657 \$	17 194 657 \$	17 194 657 \$	51 583 971 \$

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie, comme en cas d'hospitalisation.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Nombre total de traitements qui auront été amorcés sur 3 ans.

e À noter qu'un algorithme décisionnel concernant la prescription du nirmatrelvir/ritonavir a été publié en janvier 2023, ce qui peut influencer le nombre de personnes ayant reçu le traitement (INESSS 2023).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À titre informatif, l'INESSS a effectué son analyse dans une perspective du budget de la RAMQ, c'est-à-dire à partir de la consommation des patients inscrits au régime public d'assurance médicaments du Québec. Il estime que ces patients représentent environ 70 % de ceux qui ont reçu du NMV-r dans le cadre du *Programme d'accès en pharmacies communautaires à certains traitements médicamenteux contre la COVID-19*.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Certaines populations cliniquement vulnérables en raison de leur âge, d'une déficience immunitaire ou de certains problèmes médicaux sous-jacents ont un risque de développer une forme sévère de la COVID-19 pouvant mener à l'hospitalisation ou au décès.
- Le NMV-r est actuellement le seul antiviral oral offert au Québec pour les patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 qui présentent un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère.
- Les prescripteurs ont acquis une expérience importante du NMV-r.
- En raison de la fin imminente du programme confié assurant la gratuité du NMV-r, son accès pourrait diminuer s'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments.
- De nombreuses études rétrospectives récentes en contexte réel de soins, dont 2 études conduites au Canada et 1 analyse des données clinico-administratives québécoises, indiquent que le NMV-r fait réduire les hospitalisations et les décès associés à la COVID-19 chez les patients présentant un haut risque de complications.
- Le profil d'innocuité du NMV-r est acceptable.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti de 1 trousse de NMV-r est d'environ 1 289 \$.
- Une analyse coût-utilité présentant 2 scénarios exploratoires a été retenue pour évaluer l'efficacité du NMV-r. Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental moyen est estimé à 13 762 et à 83 660 \$/QALY gagné, selon le scénario retenu.
- L'évolution de la maladie dans les prochaines années est hautement incertaine, limite qui s'ajoute notamment à la qualité méthodologique modérée des principales sources de données cliniques sur lesquelles l'analyse repose. L'INESSS n'est donc pas en mesure d'établir un scénario de référence et les résultats présentés ne sont valides que dans la situation épidémiologique et considérant la gravité de la maladie au moment de cette évaluation.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Sur la base des données d'efficacité appréciées, l'accès au NMV-r permettrait de réduire le nombre d'hospitalisations liées à la COVID-19 et aurait un impact favorable sur l'utilisation des ressources humaines et matérielles. Cet impact demeure incertain pour les années à venir.
- Le traitement des patients en ambulatoire et l'implication des pharmaciens dans la prescription du NMV-r permettrait d'accélérer l'administration du traitement, de réduire la pression exercée sur la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

1^{re} ligne de soins de santé, et d'assurer une gestion optimale du risque d'interactions médicamenteuses.

- Selon les cliniciens, les critères d'admissibilité au NMV-r actuellement en vigueur ne couvrent pas adéquatement les femmes enceintes, ni les adolescents sévèrement immunosupprimés, ni les personnes à haut risque et atteintes d'infections persistantes au SRAS-CoV-2, qui pourraient bénéficier du traitement.
- Le délai serré pour amorcer le traitement nécessite la mise en place de mécanismes permettant une délivrance rapide.
- Les contraintes d'approvisionnement en tests de dépistage ainsi que les difficultés pour certains patients admissibles au NMV-r à les recevoir gratuitement constituent des obstacles à l'amorce du traitement dans le délai prescrit.
- Une meilleure sensibilisation des patients et des cliniciens concernant les critères d'admissibilité aux NMV-r pourrait également en faciliter l'accès en temps opportun.
- L'arrêt du programme confié et la transition vers un remboursement du NMV-r par le RGAM entraîneront des coûts supplémentaires pour les patients, ce qui pourrait restreindre l'accès au traitement.
- L'incertitude de la situation épidémiologique des 3 prochaines années est trop importante pour calculer un impact budgétaire sur la même période.
- Des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ entre 41 et 78 M\$ seraient observés sur une période de 3 ans uniquement si la consommation passée est considérée.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Paxlovid^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les personnes qui sont exposées à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, y compris à un risque d'hospitalisation ou de décès.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats des études démontrent l'efficacité de Paxlovid^{MC} dans la prévention des hospitalisations et des décès. Ils reconnaissent que les données d'efficacité soutiennent le maintien d'un effet important contre les variants en circulation ainsi que dans des populations qui demeurent vulnérables malgré la vaccination.
- Les membres rappellent que Paxlovid^{MC} est actuellement la seule option offerte pour le traitement des patients non hospitalisés et qu'un besoin sera engendré lorsque le programme confié prendra fin.
- Les membres estiment que les données démontrent un profil d'innocuité favorable pour Paxlovid^{MC}.
- Les membres considèrent que le traitement des patients en ambulatoire et l'implication des pharmaciens dans la prescription du Paxlovid^{MC} font réduire la charge sur le réseau de la santé et la sollicitation des professionnels en milieu hospitalier.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les membres rappellent l'expérience acquise par les prescripteurs au Québec concernant le Paxlovid^{MC}.
- Les membres ont exprimé une préoccupation quant aux critères d'admissibilité actuels qui pourraient entraver l'accès à Paxlovid^{MC} pour les femmes enceintes et les adolescents ayant un risque élevé de complications.
- Ils ont souligné l'importance d'opérationnaliser l'accès au traitement de manière à respecter le délai de 5 jours pour amorcer le traitement.
- Les membres rappellent que la couverture doit aussi s'appliquer aux tests de dépistage afin de garantir un accès équitable au traitement.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres soulignent le haut degré d'incertitude quant au risque absolu d'hospitalisation qui dépend de la gravité de la maladie et de la population à laquelle le traitement est recommandé. Les membres adhèrent au scénario qui présente un risque inférieur et estiment que Paxlovid^{MC} ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.
- Les membres sont également d'avis qu'il est plausible qu'un nombre important de patients reçoivent Paxlovid^{MC}. Les coûts additionnels engendrés par son remboursement pourraient être de grande ampleur pour le régime général d'assurance médicaments. Dans un tel contexte, une atténuation du fardeau économique associée à une réduction du prix de vente garanti de 30 % constituerait un minimum.
- Les membres remettent en question l'applicabilité des résultats de l'analyse économique à long terme. Ils sont d'avis que la durée de l'entente d'inscription confidentielle devrait être adaptée afin de tenir compte de l'évolution épidémiologique, des variants, ainsi que du risque d'hospitalisation et de décès. Une telle condition permettrait de réévaluer les données cliniques et l'efficacité.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du Paxlovid^{MC} pour le traitement de la COVID-19 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les populations à risque de progression vers une forme sévère de la maladie sont définies dans la réponse rapide produite par l'INESSS. Considérant l'évolution des variants du SARS-COV-2 et de la gravité de la COVID-19, il demeure important de suivre les mises à jour des [outils cliniques](#) élaborés par l'INESSS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Center for Disease Control and Prevention (CDC).** Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. USA government; 2023 [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
- **Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, et coll.** Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. JAMA Netw Open 2023;6(10):e2336678. 37782496

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et coll.** Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. The New England journal of medicine 2022;386(15):1397-408.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Algorithme de traitement contre la COVID-19 en ambulatoire pour les personnes à risque élevé de complications. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Algorithme_traitement_COVID_ambulatoire_VF.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Veklury^{MC} – maladie à COVID-19. Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Veklury_2020_09.pdf
- **Institut National de la Santé Publique du Québec (INSPQ).** COVID-19 au Québec. Gouvernement du Québec; 2023a. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees>
- **Institut National de la Santé Publique du Québec (INSPQ).** Définitions provisoires des cas de réinfection par le SRAS-CoV-2 à des fins de vigie. Gouvernement du Québec; 2021. [En ligne. Page consultée le 18/12/2023]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3142-definitions-reinfection-covid>
- **Institut National de la Santé Publique du Québec (INSPQ).** Données COVID-19 par vague selon l'âge et le sexe au Québec. Gouvernement du Québec; 2023b. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/age-sexe>
- **Institut National de la Santé Publique du Québec (INSPQ).** Évolution de la gravité de la COVID-19 depuis le début de la pandémie. Gouvernement du Québec; 2023 c. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/epidemiologie-directives-cliniques/evolution-gravite>
- **Institut National de la Santé Publique du Québec (INSPQ).** Impact des maladies chroniques sur les risques d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 durant la vague Omicron. Gouvernement du Québec; 2023d. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/epidemiologie-directives-cliniques/impact-maladies-chroniques-omicron>
- **Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS).** COVID-19 ARNm : vaccins à ARN messenger contre la COVID-19. Gouvernement du Québec; 2023. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/#covid-19>
- **Mogollon JE, Halaseh G, Swaminathan N.** COVID-19: Epidemiology, Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Therapeutic Options, and Prevention. Contemporary Endocrinology 2023;Part F636:3-18. 2024545295
- **National Institute of Health (NIH).** Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. USA government; 2023. [En ligne. Page consultée le 07/12/2023]. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>
- **Pfizer Canada SRI.** Monographie de produit PAXLOVID^{MC}. Kirkland; janvier 2022, révisée Août 2023.
- **Russell CD, Lone NI, Baillie JK.** Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. Nat Med 2023;29(2):334-43. 36797482
- **Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, et coll.** Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne 2023;195(6):E220-E6.
- **Soy M, Keser G, Atagunduz P, et coll.** Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol 2020;39(7):2085-94. 32474885
- **Stanford University.** Coronavirus Antiviral & Resistance Database: Virus variants and fold reduced neutralizing susceptibility to monoclonal antibodies under Emergency Use Authorization (EUA). Stanford University, 2023. [En ligne. Page consultée le 29/11/2023]. Disponible à : <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>
- **Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et coll.** Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2023;183(6):566-580.
- **Townsend JP, Hassler HB, Wan, Z, et coll.** The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. The Lancet Microbe. 2021; 2(12), e666-e675.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **University of Liverpool.** COVID drug interaction checker. University of Liverpool, 2023. [En ligne. Page consultée le 07/12/2023]. Disponible à : <https://covid19-druginteractions.org/checker>
- **University Health Network (UNH).** Paxlovid Prescribing & Drug Interaction Guide. University of Waterloo & University of Toronto, 2022. [En ligne. Page consultée le 07/12/2023]. Disponible à : https://hivclinic.ca/downloads/paxlovid/paxlovid_guide_live.pdf
- **Yang X, Yu Y, Xu J, et coll.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-81. 32105632

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).