

Avis du groupe AVATHER du 19 Octobre 2023

Réponse à la demande d'avis complémentaire du COVARIS sur les différents traitements du COVID-19 en phase précoce

Les dernières recommandations émises au printemps 2023 en France préconisaient en traitement précoce de la COVID-19 en première intention le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), en deuxième intention le remdésivir (Veklury®), et en troisième intention le sotrovimab (Xevudy®). Ces recommandations étaient fondées sur les données cliniques existantes et dans un contexte où les sous-variants circulants étaient essentiellement BA.4 et BA.5. L'évolution épidémiologique observée depuis, ainsi que de nouvelles données d'efficacité et de tolérance publiées depuis lors justifient une réactualisation de ces positionnements.

Le point sur la circulation des variants classés en France

La circulation actuelle du SARS-CoV2 en France est caractérisée par une augmentation régulière de sa détection dans les prélèvements respiratoires depuis juillet 2023. Ainsi, le taux de détection du SARS-CoV2 dans les hôpitaux participant au réseau RENAL est passé de 4,72 % début juillet 2023 à 17,24 % début septembre 2023 (CNR des Virus Respiratoires).

L'étude des variants circulants est réalisée à partir des Flash Tests hebdomadaires, dont les résultats sont analysés conjointement par Santé Publique France et les Centres Nationaux de Référence sur les virus respiratoires.

La circulation mondiale du SARS-CoV2 est dominée depuis plus d'un an par le variant Omicron et ses sous-lignages, qui présentent une transmissibilité élevée, une moindre sévérité de l'expression clinique (sauf chez les sujets identifiés à risque), et un échappement immunitaire permettant le maintien de la circulation virale dans la population. A l'heure actuelle, les recombinants XBB sont les plus détectés à l'échelle mondiale, avec une diversification génétique qui se poursuit au sein des différents sous-lignages. Trois variants ont été classés comme VOI (variants à suivre) par l'OMS, et présentent les taux de détection suivants en France fin septembre 2023 : 9 % pour le variant XBB.1.5, 14 % pour le variant XBB.1.16, et 42 % pour le variant EG.5.

EG.5 est un sous-lignage de XBB.1.9 et présente la mutation F456L dans la protéine de surface S. Les premières séquences de EG.5 déposées sur GISAID remontent à février 2023, sa détection a augmenté dans plusieurs régions du monde (Asie / Europe / Amérique du Nord), il représentait, fin Septembre, 38 % des séquences déposées sur GISAID au niveau mondial.

Parmi les autres sous-lignages du variant Omicron qui continuent à circuler à des niveaux faibles, plusieurs sont classés VUM (variants en cours d'évaluation), dont le variant BA2.86, qui fait l'objet d'une surveillance particulière du fait de son profil génétique. Fin septembre 2023, ce variant représente moins de 1% des séquences déposées sur GISAID, avec une date de prélèvement située entre le 26 août et le 25 septembre 2023. La plupart de ces séquences vient du Royaume Uni (N=52), du Danemark (N=27), des Etats-Unis (N=20, d'Afrique du Sud (N=18), et de Suède (N=18). Ce variant aurait émergé en juin 2023, avec une diffusion mondiale à bas bruit, comme le montrent les nombreux rapports de détection de BA2.86 dans les eaux usées de nombreux pays (UK Health Security Agency, 2023). Ce variant circule donc au sein d'un mélange de variants antigéniquement distincts, avec des capacités d'échappement immunitaire semblant plus élevées. Ainsi, est-il plausible que ce variant devienne dominant, sans qu'il soit vraiment possible de le prédire à l'heure actuelle.

Le variant BA.2.86 porte 33 mutations dans la protéine S, dont 14 dans le RBD (*Receptor Binding Domain*) comparé à son ancêtre le plus plausible BA.2. Un nombre inhabituel de mutations sont également identifiées dans la partie N terminale de la protéine S. Ces nombreuses mutations pourraient correspondre à un « saut évolutif » générant une vague importante de contaminations SARS-CoV2 via une transmissibilité accrue, une capacité répliquative augmentée, un échappement aux thérapeutiques existantes.

Etat des lieux sur la gravité de la COVID-19 dans le contexte épidémiologique actuel

Sur la base d'une analyse faite début 2023, il avait pu être observé que, selon les lieux, les taux de couverture vaccinale, les moyens de santé et les critères retenus, la gravité « brute » observée à l'ère Omicron était globalement 2 à 10 fois moindre que ce qu'elle était à l'ère Delta (sans ajustement sur le degré de protection de la population qui a augmenté au cours du temps) (avis AvATher janvier 2023).

De nouvelles études ont corroboré cette observation. Une méta-analyse récente portant sur 33 études incluant 6 037 144 patients avec COVID-19 pendant la période Delta et la période Omicron conclut ainsi qu'une infection par Omicron est associée à un risque décru d'hospitalisation (OR = 2,95 ; 2,35-3,60), d'admission en soins intensifs (3,64 ; 2,63-5,04) ou de décès (OR = 2,97 ; 2,17-4,08). A noter que le taux de décès à l'ère Omicron était de 0,46% dans la population générale, et de 7,10% chez les patients hospitalisés (Hu et al. 2023).

Une étude allemande récente montre également que le risque de mortalité intra-hospitalière reste plus élevé avec Omicron qu'avec la grippe (OR = 1.56, IC95% 1,32-1,84) (Dickow et al. 2023).

Réévaluation des groupes à risque et à risque très élevé de forme grave de COVID-19

La définition des groupes particulièrement à risque d'évolution défavorable a été établie sur les bases des premières études, lors de la première vague notamment.

La réévaluation de la gravité observée à l'ère Omicron début 2023 dans les différentes études publiées avait permis de conclure que, si la gravité globale de la COVID-19 était significativement moins importante que lors des premières vagues (cf. supra), les facteurs de risque de gravité restaient les mêmes) (avis AvATher janvier 2023).

En ce qui concerne l'âge, la très grande majorité des études objectivaient le bénéfice d'un traitement précoce (le plus souvent nirmatrelvir/ritonavir) chez les personnes de plus de 65 ans, et plus encore chez les patients de 80 ans et plus (sur-risque de formes graves de 8,12 [7,89–8,35] (Aggarwal et al. 2023) et de mortalité de 5,453 [4,966–5,989] (Colnago et al. 2022) chez les âgées de > 80 ans). Toutes sauf une (Wong et al. 2022) objectivaient ce bénéfice y compris chez les personnes de plus de 65 ans complètement vaccinées. Par ailleurs, dans l'étude qui incluait le plus grand nombre de patients (Shah et al. 2022), ce bénéfice chez les plus de 65 ans n'était significatif que chez ceux ayant au moins une comorbidité associée. Chez les personnes de moins de 65 ans, les résultats des études étaient divergents. Lorsqu'un bénéfice significatif était observé, il était moins important que dans la population plus âgée et ne concernait que les moins de 65 ans ayant au moins une comorbidité (Shah et al. 2022). Les résultats d'une étude états-unienne publiée depuis (Aggarwal et al. 2023) sont aussi en faveur d'un bénéfice du traitement précoce chez les moins de 65 ans (OR ajusté d'hospitalisation = 0,53, IC95 % 0,34-0,80), avec un risque global qui passe de 1,0% sans traitement à 0,7 % avec).

Quant aux autres facteurs de risque considérés individuellement, les études observationnelles parues récemment ne permettent pas de réévaluer leur « poids » et d'affiner la définition des groupes à risque ou à risque très élevé de forme grave de COVID-19 à l'ère des nouveaux sous-variants.

Des analyses conduites à l'échelle populationnelle telle qu'une étude anglaise parue en 2023 sur plus de 1 200 000 personnes (Hippisley-Cox et al. 2023) permettent toutefois d'affiner l'évaluation du risque d'hospitalisation ou de décès lié au COVID. Du fait de la diminution de la gravité de la COVID-19 observée avec les nouveaux variants dans une population largement vaccinée et/ou immunisée, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement augmente. En prenant comme base de raisonnement une réduction d'un risque d'hospitalisation ou de décès de 1,5% sans intervention thérapeutique à 1% après intervention thérapeutique (estimation sur la base des efficacités observées avec les options actuelles), il faudrait traiter environ 200 personnes pour éviter une hospitalisation. Cette estimation recoupe celles de la littérature en période Omicron (Wee et al. 2023; Weiss 2023). Ce nombre de sujets à traiter pour éviter une hospitalisation ou un décès en période Omicron est vraisemblablement moins élevé pour la population la plus à risque. Chez les personnes immunodéprimées, il a ainsi été évalué très récemment entre 16 (Kaboré et al. 2023) et 42 (Wee et al. 2023).

Ceci justifie que les efforts thérapeutiques soient particulièrement concentrés sur les **patients à risque très élevé**, qui restent les personnes :

- transplantées d'organes solides,
- traitées par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie dans les 12 derniers mois,
- traitées par immunosuppresseurs (dont corticoïdes et anti-CD20)
- atteintes de maladies rénales chroniques sévères (DFG < 30mL/min), dont les patients dialysés,
- atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organe,
- vivant avec le VIH avec un taux de CD4 < 200/mm³,
- atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (Filières de Santé Maladies Rares 2020)
- atteintes de trisomie 21
- atteintes de déficits immunitaires primitifs
- âgées de > 80 ans et rappel de vaccination datant de plus de 6 mois

Les personnes considérées comme à **risque élevé** doivent aussi pouvoir bénéficier de ces mesures. Ces personnes remplissent au moins 2 conditions parmi les suivantes :

- vaccination COVID : aucune ou rappel datant de plus de 6 mois
- âge > 65 ans
- diabète traité de type 1 ou 2
- obésité (IMC > 30 kg/m²)
- insuffisance respiratoire quel qu'en soit la cause, BPCO sévère, fibrose pulmonaire
- insuffisance rénale chronique
- cardiopathie ischémique, hypertensive et/ou insuffisance cardiaque
- affection hépatique chronique ou cirrhose
- antécédent d'accident vasculaire cérébral, démence, trouble psychiatrique
- hémoglobinopathie sévère

Données précliniques sur l'activité des antiviraux sur les nouveaux variants circulants

Antiviraux directs

Les sous variants EG.5 et le VUM BA.2.86 n'ayant pas acquis de mutations-clefs ni dans la NSP5 ni dans la NSP12 (Kaku et al. 2023; Uriu et al. 2023) l'activité antivirale du nirmatrelvir et du remdésivir devrait donc être conservée comme elle l'était vis-à-vis de XBB.1.5 (Uraki et al. 2023) et de BA.2 (Takashita et al. 2022).

Sotrovimab

Pour mémoire, le sotrovimab exerce son action antivirale par 2 mécanismes : la neutralisation virale et la cytotoxicité dépendante d'anticorps vis-à-vis de cibles exprimant SARS-CoV2. Ceci a été notamment montré vis-à-vis des variants BQ.1.1 and XBB.1.5 (Addetia et al. 2023; Bruel et al. 2023).

Des données disponibles en preprint suggèrent que le sotrovimab conserve une activité au moins équivalente aux précédents variants XBB contre les sous-variants EG.5 (XBB.1.9.2 + S:F456L) majoritaires à l'heure actuelle en France (Uriu et al. 2023; Q. Wang et al. 2023). Des modèles animaux (hamster et macaque) ont montré aussi que le sotrovimab gardait une activité contre BQ.1.1 (Driouch et al. 2023; Hérate et al. 2023).

Concernant le variant sous surveillance (VUM) BA.2.86, les données disponibles, obtenues avec des virus pseudo-typés, suggèrent une nouvelle perte d'activité du sotrovimab (Uriu et al. 2023; Yang et al. 2023). En effet le variant BA.2.86 possède, dans la protéine S, la mutation K356T qui réduit drastiquement la fixation et l'activité neutralisante du sotrovimab (Addetia et al. 2023).

Réévaluation de l'efficacité et de la tolérance clinique du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) en 2023

Données d'efficacité en vie réelle

Plusieurs études avaient confirmé l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir en période Omicron avec sous-variants BA.1 et BA.2, avec un risque relatif d'hospitalisation et/ou de décès réduit (de 0,21 à 0,56), dans une population majoritairement vaccinée. Les taux observés d'hospitalisation ou de décès observés allaient de 0,56 à 2,7% sous nirmatrelvir/ritonavir contre 0,96 à 4,1% sans traitement (ou 0,015-0,016 contre 0,029-0,059 /100 personnes-jours) (Arbel et al. 2022; Bajema et al. 2023; Dryden-Peterson et al. 2023; Najjar-Debbiny et al. 2023; Schwartz et al. 2023; Shah et al. 2022). Les résultats de ces études ont supporté la recommandation d'utilisation du nirmatrelvir/ritonavir Nirmatrelvir/ritonavir première intention dans le traitement précoce de la COVID-19 en ambulatoire chez les personnes à risque.

D'autres études portant sur la période Omicron BA.1 ou BA.2 ont été publiées depuis, allant dans le même sens :

- Une étude nationale italienne (Torti et al. 2023) évaluant 11576 patients traités par nirmatrelvir/ritonavir comparés à 17977 patients traités par molnupiravir entre février et avril 2022. La plupart (86,7 %) étaient complètement vaccinés. Le taux d'incidence de mortalité ajusté observé était de 0,78 % (0,58 %-0,98 %) dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir vs 1,23% (1,07 %-1,38 %) dans le groupe Molnupiravir (log rank ajusté p = 0,0002).
- Une étude rétrospective galloise (Evans et al. 2023) comparant nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir et sotrovimab à l'absence de traitement chez 7013 patients à risque très élevé, a

montré une réduction globale (35 %, IC95 % 18-49 %) du risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients traités par rapport à ceux non traités, sans différence observée entre les 3 types de traitements.

De nouvelles études en période Omicron sous-variants BA.4, BA.5 confortent cette efficacité observée en vie réelle :

- Une étude états-unienne observationnelle (Lewnard et al. 2023) en période Omicron (BA.2, BA.4 et BA.5) a comparé 7274 patients traités par nirmatrelvir/ritonavir (dont 5472 dans les 5 premiers jours des symptômes) à 126152 non traités (dont 84657 testés dans les 5 premiers jours), la très grande majorité vaccinée (94,6 et 86,7 % au moins une dose, et 80,6 et 60,1 % au moins 3 doses, respectivement). Elle rapporte une efficacité pour prévenir une hospitalisation ou un décès dans les 30 jours de 53,6% (IC95 % : 6,6-77 %) quel que soit le délai d'initiation du traitement par rapport au début des symptômes, de 79,6 % (IC95 % : 33,9-93,8 %) pour ceux traités dans les 5 premiers jours, et de 66,5 % (IC95 % : 24-85,3 %) chez ceux ayant reçus au moins 3 doses de vaccin. Cette étude confirme l'efficacité chez les patients à haut risque (51,6 % ou 81,2 % si administré dans les 5 jours), mais sans pouvoir détailler l'impact selon le type de comorbidité sous-jacente.
- Une autre étude conduite au Colorado (Etats-Unis) en période Omicron (incluant les vagues BA.4 et BA.5) a comparé 9881 patients traités par nirmatrelvir/ritonavir à 11612 patients non traités, avec analyse en score de propension (Aggarwal et al. 2023). Près de 80 % des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin, et près de 60 % au moins 3 doses. Le risque d'hospitalisation ou de décès à J28 était significativement réduit dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir (OR = 0,45 ; IC95 % 0,33-0,62 et OR = 0,15 ; IC95 % 0,03-0,50, respectivement). En analyse de sous-groupe ajustée, le bénéfice restait significatif notamment chez les personnes de moins ou de plus de 65 ans, vaccinées ou non, et souffrant d'au moins une comorbidité. En revanche, la différence n'était plus significative chez les personnes n'ayant pas de comorbidité (obésité, affection cardiovasculaire, diabète, affection pulmonaire, ou maladie hépatique, soit 38,9 % des personnes traitées). Il n'a pas été observé de différences d'efficacité selon la période de prédominance BA.1/BA.2 ou BA.4/BA.5.
- Une étude hongkongaise en période Omicron (Lui et al. 2023), s'est focalisée sur 793 personnes diabétiques de type 2 traitées précocement par nirmatrelvir/ritonavir, dont près de 58% avaient reçu au moins 3 doses de vaccin, et appariées à 793 personnes diabétiques non traitées. Le risque d'hospitalisation et/ou de mortalité toute cause était diminuée dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir (OR = 0,71 ; IC95 % : 0,63-0,80).
- Une étude rétrospective québécoise a évalué l'impact du nirmatrelvir/ritonavir chez 8402 patients appariés à 8402 témoins sur score de propension, en périodes BA.2, et BA.4/5 (Kaboré et al. 2023). Indépendamment du statut vaccinal, le risque d'hospitalisation était significativement réduit (RR = 0,31 ; 0,28-0,36). Le bénéfice observé était plus important chez les patients dont la primovaccination était incomplète, mais n'était plus significatif chez ceux complètement vaccinés, sauf s'ils étaient sévèrement immunodéprimés.
- Une étude de cohorte récente (incluant XBB et BQ.1) a évalué l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir chez 22 594 patients, avec une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès (HR ajusté 0,63, IC95% 0,59-0,68) par rapport à une absence de traitement, et ce quel que soit l'âge, le sous-variant, le statut vaccinal, ou les comorbidités (Lin et al. 2023).
- Une étude singapourienne récente incluant 3959 patients traités par nirmatrelvir/ritonavir et 139379 témoins lors des différentes vagues Omicron, incluant XBB, la plupart (95%) bien vaccinés, objective aussi une réduction du risque d'hospitalisation (ORaj = 0,65 ; 0,5-0,85) (Wee et al. 2023). Cependant, il n'y a pas de réduction significative du risque déjà très faible de forme grave (0,3%).

Ces études, ce même si les données d'efficacité clinique sont limitées avec les derniers sous-variants Omicron (notamment BA.4, BA.5, XBB, BQ.1, EG5., ... cf supra), confirment une efficacité clinique du

nirmatrelvir/ritonavir jusqu'à BA.4 et BA.5, avec une diminution du risque d'hospitalisation qui semble proche de 50 %, et probablement plus en ce qui concerne le risque de décès.

Données de tolérance en cas d'insuffisance rénale

Plusieurs études ont évalué la pharmacocinétique et la tolérance du nirmatrelvir/ritonavir chez des patients insuffisants rénaux chroniques sévères (DFG < 30ml/min) et/ou hémodialysés (Chun et al. 2023; Hiremath et al. 2023; Lingscheid et al. 2022; Lu et al. 2023). En réduisant la dose de nirmatrelvir/ritonavir (avec des schémas thérapeutiques différents selon les études ou selon les patients (300/100 mg J1 puis 150/100 J2-J5, ou (150 ou 300)/100x2 J1 puis 150/100x2, ou 150/100 J1-J5, ou 150/100 J1 J3 J5), ces études concluent à une augmentation des concentrations plasmatiques observées, pouvant rester dans la limite de ce qui est observé chez le patient normorénal, et sans accumulation ni signal de tolérance significatif après traitement de 5 jours. L'efficacité virologique semble préservée dans la plupart des études, sauf dans l'une d'entre elles et ce malgré des concentrations plasmatiques élevées (Lu et al. 2023). Les deux plus grandes études en termes d'effectif, incluant 134 patients canadiens (Hiremath et al. 2023) et 59 patients hongkongais dialysés (Chun et al. 2023) ont observé que 96 % et 94,1 % des patients allaient au bout des 5 jours de traitement, respectivement.

Au total, avec le schéma thérapeutique le plus souvent évalué, soit 300/100 mg une seule fois J1 puis 150/100 mg J2-J5 (en une seule prise par jour), le nirmatrelvir/ritonavir semble être une option thérapeutique envisageable chez des patients insuffisants rénaux chroniques sévères et/ou hémodialysés. Du fait de l'hétérogénéité des études, cette option hors AMM ne saurait être considérée en l'état actuel des choses qu'après une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, en l'absence d'alternative satisfaisante et/ou disponible. Par ailleurs, les données pharmacologiques étant rares, il est recommandé de faire des dosages lorsque cela est possible.

Données de tolérance chez la femme enceinte

Les quelques données cliniques disponibles sur l'utilisation de nirmatrelvir/ritonavir chez la femme enceinte sont rassurantes (Chourasia et al. 2023; Siberry et al. 2022). Cependant, le nombre de patientes est limité, ce qui ne permet pas de formuler une recommandation dans cette population à l'heure actuelle.

Réévaluation de l'efficacité clinique et de la tolérance du remdésivir (Veklury®) en 2023

Données d'efficacité en vie réelle

L'essai randomisé contrôlé en double aveugle PINETREE avant la période Omicron avait montré l'efficacité du remdésivir utilisé précocement chez des personnes à risque dans la prévention des hospitalisations et des décès (OR = 0,134 ; IC95 % 0,031- 0,586) (Gottlieb et al. 2022).

Une première étude rétrospective étatsunienne, conduite en partie en période Omicron BA.1 et incluant 260 patients à haut risque traités précocement, avait montré une réduction du risque de passage aux urgences ou d'hospitalisation (OR = 0,41, IC95 % 0,17-0,95) chez ceux traités précocement par remdésivir (Piccicacco et al. 2022).

Une nouvelle étude observationnelle italienne a évalué l'efficacité et la tolérance du remdésivir utilisée précocement dans le COVID-19 (Mazzitelli et al. 2023). Elle a inclus notamment 316 patients traités précocement par remdésivir (79,1 % vaccinés) qui ont été comparés à 365 patients ayant refusé un traitement précoce (52,9% vaccinés). L'utilisation précoce de remdésivir selon le schéma 200 mg J1

puis 100 mg J2 et J3 réduisait le risque hospitalisation (OR ajusté = 0,049 ; IC95 % 0,012-0,16). Parmi les patients traités, 1,6 % ont présenté des effets indésirables attribués au remdésivir (tous digestifs et de grade 1).

Une autre étude prospective espagnole (Aiello et al. 2023) incluant 60 patients avec une hémopathie maligne entre décembre 2021 et mars 2022, et traités précocement par remdésivir seul ou en association (53 %) pendant 5 à 10 jours (médiane 9), a permis d'observer une mortalité attribuable à la COVID-19 de 0 % (5 % de mortalité toute cause), avec une bonne tolérance. Il n'y avait pas de groupe comparateur.

D'autres études publiées récemment, si elles ne donnent pas de signal négatif en termes de tolérance, n'apportent pas d'information totalement exploitable sur l'efficacité clinique du remdésivir en phase précoce. Dans l'étude internationale rétrospective incluant 3010 patients de plus de 65 ans (Margalit et al. 2023), avec une période d'inclusion allant de janvier 2020 à mai 2021, aucune sous-analyse n'est présentée sur la période Omicron, la plupart des patients nécessitant de plus une oxygénothérapie. Une autre étude états-unienne multicentrique a comparé 19184 patients traités à 11213 non traités par remdésivir, mais chez des patients hospitalisés. Il a été observé une réduction de mortalité à 14 jours (OR = 0,70; IC95 % 0,62-0,78) et à 28 jours (OR = 0,75, IC95 % 0,68-0,83). Ce bénéfice était également observé lors de la période Omicron (OR = 0,75 ; 0,63-0,90 et OR = 0,84 ; 0,72-0,97, respectivement) (Mozaffari et al. 2023).

Quelques études de cohortes rapportant une comparaison indirecte entre le remdésivir et le nirmatrelvir/ritonavir en période Omicron suggèrent une efficacité plus importante de ce dernier. Une étude prospective italienne a inclus 562 patients à risque dont 252 traités par nirmatrelvir/ritonavir et 196 par remdésivir (Tiseo et al. 2023). Les taux d'hospitalisation ou de décès ont été de 0,8 % et de 5,1 %, respectivement, suggérant une efficacité plus importante avec le nirmatrelvir/ritonavir. Une étude grecque (Basoulis et al. 2023) a comparé au sein d'une cohorte prospective 356 patients traités par remdésivir à 165 patients traités par nirmatrelvir/ritonavir, avec pondération par l'inverse de la probabilité (IPTW). Si le fait d'être vacciné était associé à une réduction du risque d'hospitalisation dans les 30 jours, aucune différence n'était observée cette fois-ci entre remdésivir et nirmatrelvir/ritonavir (taux d'hospitalisation à 30 jours de 2,8 % et 3,0 %, respectivement).

Données de tolérance en cas d'insuffisance rénale

L'essai randomisé de phase 3 REDPINE en double aveugle contre placebo a inclus 263 personnes avec COVID-19 et débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73m², avec une SaO₂ inférieure à 94 % (Santos J.R. et al, 2023). Parmi elles, 37 % étaient dialysées. Les participants étaient randomisés 2 :1 pour recevoir du remdésivir (200 mg J1 puis 100 mg J2-J5) ou le placebo. Si les taux plasmatiques du principal métabolite (GS-441524) ou de l'excipient (SBECD) étaient augmentés dans le groupe traité par remdésivir, le taux d'événements indésirables ne différait pas selon les groupes, y compris pour ceux sérieux.

Une sous-étude de l'essai CATCO (Cheng et al. 2022) a évalué la tolérance du remdésivir administré précocement chez 34 personnes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. La variation du débit de filtration glomérulaire dans cette étude ne différait pas significativement de celle observée chez les 25 personnes ayant une clairance de base inférieure à 30 mais non traitées par remdésivir.

Dans une autre étude rétrospective monocentrique étatsunienne incluant 31 personnes ayant une clairance de base inférieure à 30 et traitées par remdésivir, les débits de filtration glomérulaires mesurés en fin de traitement par remdésivir tendaient à être plus élevés qu'avant (18 vs 15, p<0,001) (Stancampiano et al. 2022). De plus, il n'était pas observé de mouvement significatif de la bilirubine.

Ces éléments ont conduit le Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) à émettre un avis favorable pour l'extension de l'utilisation du remdésivir pour

la COVID-19 chez les patients IRC stade 4-5 dialysés ou non, avis endossé par l'EMA le 26 juin 2023. Cette extension a également été validée par la FDA le 14 juillet 2023.

Données de tolérance chez la femme enceinte

Les données cliniques sont limitées mais n'ont pour l'instant pas mis en évidence de toxicité chez la femme enceinte. Ce nombre limité ne permet pas de formuler une recommandation dans cette population à l'heure actuelle.

Réévaluation de l'efficacité clinique du sotrovimab (Xevudy®) en 2023

Peu de données en vie réelle sont disponibles sur l'efficacité du sotrovimab, les données disponibles concernent les variants jusque BA.5 mais pas au-delà. Ces données observationnelles (avec leurs limites) suggèrent une efficacité du sotrovimab à diminuer le risque de formes sévères.

Une étude rétrospective italienne conduite sur la période 1/1/22 au 31/12/2022 a permis d'analyser 341 patients ayant reçu du sotrovimab comparés à 348 patients non traités (De Vito et al. 2023). Ces 2 groupes différaient par l'âge (un peu plus jeune dans le groupe sotrovimab 71 vs 75 ans), par la proportion d'immunodéprimés et de transplantés d'organes (respectivement à 33 et 7 % dans le groupe sotrovimab vs 11 et 1,7 % dans le groupe non traité. En analyse multivariée, le risque de recours à l'oxygène et le risque de décès était augmentés par l'âge (OR = 1,23, IC95 % 1,04-1,45 ; OR = 1,36, IC95 % 1,09-1,69, respectivement) et diminués par le traitement par sotrovimab (OR = 0,05, IC95 % 0,02-0,11 ; OR = 0,16, IC95 % 0,06-0,42 respectivement). Le risque de mortalité était également diminué par la vaccination (OR = 0,37, IC95 % 0,20-0,68).

Les données de la cohorte anglaise dans la plateforme Opensafely ont été recueillies de février à octobre 2022 soit sur une période de circulation des sous variants omicron BA.2 à BA.5. Au total 7863 patients éligibles ont été analysés : 4836 sous nirmatrelvir/ritonavir et 2847 patients sous sotrovimab. L'analyse par score de propension montre un risque similaire de progression ou de décès dans ces 2 groupes de traitement. À J28, 52 cas (0,68 %) d'hospitalisations/décès liés au COVID-19 ont été observés : 33 (0,68 %) dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir et 19 (0,67 %) dans le groupe sotrovimab. Très peu de décès liés au COVID ont été observés: 8 dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir et ≤5 dans le groupe sotrovimab (Zheng et al. 2023).

Dans l'étude rétrospective états-unienne en partie en période Omicron BA.1 et incluant 260 patients à haut risque traités précocement, le remdésivir (OR = 0,41 ; IC95 % 0,17-0,95) comme le sotrovimab (OR = 0,28 ; IC95 % 0,11-0,71) réduisait le risque de passage aux urgences ou d'hospitalisation et le groupe sotrovimab (Piccicacco et al. 2022).

A noter cependant un risque d'émergence de variants résistants au sotrovimab chez les patients immunodéprimés (patients transplantés ou hémopathies) qui présentent dans 27,8% des cas (12/43) une excrétion prolongée de SARS-CoV2. Des mutations émergent chez 32,6% des patients traités en monothérapie par le sotrovimab, mutations qui réduisent la sensibilité au sotrovimab dans un test de neutralisation utilisant des pseudovirus (Gliga et al. 2023).

Autres options thérapeutiques

a) Autres options d'intérêt potentiel et disponibles

- Plasma de convalescents

Si plusieurs études évaluent l'intérêt potentiel des plasmas de convalescents Covid (PCC) chez des patients avec une excrétion virale prolongée et/ou présentant des formes graves, il y a peu de données récentes en période Omicron sur cette option thérapeutique en traitement précoce des formes minimales ou modérées de COVID-19. Une « méta-analyse » Cochrane de 2 essais thérapeutiques chez des patients avec des formes minimales ne permet pas de montrer de bénéfice sur l'évolution clinique, le risque d'hospitalisation ou de décès (Iannizzi et al. 2023).

Indépendamment de ces résultats ou de cette absence de données probantes, l'utilisation de ces PCC soulève des questions de qualité (nécessité d'avoir des titres élevés d'anticorps neutralisants contre les sous-variants en circulation), de disponibilité et/ou de logistique pour pouvoir les utiliser rapidement. De nouvelles études sont donc nécessaires pour pouvoir établir leur intérêt potentiel.

- Combinaisons thérapeutiques

Les combinaisons thérapeutiques ont été relativement peu évaluées en traitement précoce de la COVID-19. Quelques études rétrospectives préliminaires suggèrent un possible bénéfice d'une combinaison, soit remdésivir et anticorps monoclonaux (Hirai et al. 2023), remdésivir et plasmas de convalescents (Magyari et al. 2022), ou remdésivir et paxlovid (Blennow et al. 2023). Les limites méthodologiques et la variabilité de l'activité antivirale des anticorps monoclonaux ou des plasmas de convalescents selon les variants en cause ne permettent pas d'en tirer des conclusions et des recommandations de prise en charge. Un essai thérapeutique a évalué l'intérêt d'une combinaison remdésivir et interféron beta-1b vs remdésivir seul, pendant 5 jours, chez 212 patients avec un âge médian de 65 ans et des comorbidités pour 75 % d'entre eux (Tam et al. 2023). A noter que ces patients étaient tous hospitalisés, même si près de 90 % avaient une SaO₂ ≥ 94 % et un délai médian d'apparition des symptômes de 2,5 jours. Si un bénéfice virologique et clinique (délai pour revenir à un score NEWS2 à 0) a été observé dans le groupe bithérapie, aucun décès n'a été observé dans les 2 groupes.

Un essai contrôlé randomisé actuellement en cours (OPTICOV – ANRS-MIE / Hôpitaux Universitaires de Genève) a pour objectif d'évaluer si une thérapie antivirale combinant deux antiviraux directs (nirmatrelvir/ritonavir + remdésivir) et/ou une augmentation de la durée du nirmatrelvir/ritonavir de 5 à 10 jours, améliore l'efficacité antivirale à J10.

b) Traitements d'intérêt potentiel et non disponibles

- Molnupiravir (Lagevrio®)

Les résultats des études sur l'efficacité en vie réelle du molnupiravir sont hétérogènes, notamment en période Omicron. Certaines études (notamment Hongkongaises) ont montré un bénéfice avec une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès, réductions parfois proches de celles observées avec le nirmatrelvir/ritonavir (Cowman et al. 2023; Evans et al. 2023; Lin et al. 2023; Lui et al. 2023; Wan et al. 2023), tandis que d'autres rapportaient une efficacité clinique inférieure à celle du nirmatrelvir/ritonavir (Gentile et al. 2022; Torti et al. 2023), et que certaines n'objectaient pas d'effet significatif (Bajema et al. 2023; Flisiak et al. 2022; Wong et al. 2022), notamment l'essai plateforme britannique PANORAMIC (Butler et al. 2023).

Une méta-analyse récente incluant 14 essais avec 34570 patients (Sun et al. 2023) conclut à une réduction significative du risque d'hospitalisation (RR = 0,63 ; 0,47-0,85) ou de ventilation mécanique (RR = 0,37 ; 0,19-0,72), mais pas du risque de mortalité (RR = 0,40 ; 0,10-1,53).

Sur un plan virologique, l'essai randomisé de phase 2 PLATCOV (Schilling et al. 2023) a montré une clairance virale moins rapide avec le molnupiravir qu'avec le nirmatrelvir/ritonavir, avec un taux de mutations plus important en cas de persistance virale (non observé avec le nirmatrelvir/ritonavir). Une autre étude récente rapporte la possibilité de sélection de virus mutés chez des patients traités sans éradication virale, pouvant possiblement conduire à une plus grande persistance du fait d'un échappement facilité à la réponse immunitaire (Sanderson et al. 2023). Ceci pourrait expliquer que dans l'essai PANORAMIC la charge virale SARS-CoV2 soit plus basse à J5 sous molnupiravir, mais plus élevée à J14. L'impact sur la transmissibilité de ces virus mutés reste également à établir.

La demande d'autorisation du molnupiravir (Lagevrio®) au niveau européen a été retirée le 21 juin 2023, suite à une évaluation du dossier et une recommandation par l'Agence Européenne de Médicament (EMA) de refuser cette autorisation, du fait de l'impossibilité de conclure à une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès chez des patients adultes à risque de forme grave.

Ce traitement n'est donc pas disponible en France.

- **Ensitreivir**

L'ensitreivir est un inhibiteur de la 3C like protéase du SARS-CoV2, avec des caractéristiques pharmacocinétiques qui font qu'il n'y a pas besoin d'association avec un « booster ». Il s'agit cependant d'un inhibiteur puissant du CYP3A (Shimizu et al. 2023), et des interactions significatives sont donc possibles avec des molécules qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A. Par ailleurs, des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que certaines mutations confèrent une résistance à l'ensitreivir. Leur prévalence actuelle semble faible, mais il est important d'en surveiller l'apparition (Ip et al. 2023; Kiso et al. 2023).

Son efficacité a été évaluée dans un essai de phase 2b/3, avec randomisation 1:1:1 (ensitreivir 125 mg, ensitreivir 250 mg : placebo), une fois par jour pendant 5 jours chez 341 personnes avec formes légère à modérée de COVID-19 (Mukae et al. 2023). L'étude a été menée en période Omicron BA.1. La très grande majorité des participants avaient entre 18 et 65 ans, 85 % avaient reçu au moins une dose de vaccin, et 31% étaient hospitalisés au moment de l'inclusion. Si un bénéfice virologique a été observé sous ensitreivir, il n'a pas été observé de bénéfice clinique en termes d'évolution « globale » des symptômes. Ces données n'apportent aucune information sur l'efficacité de l'ensitreivir chez des personnes âgées ou à risque. Un essai de phase 3 est actuellement conduit dans cette population (essai SCORPIO-HR).

- **RAY1216**

Le RAY1216 est aussi un inhibiteur de la 3C like protéase du SARS-CoV2. Un essai de phase 2 a été conduit en Chine, au moment du pic de la pandémie Omicron en Chine, incluant des patients présentant une infection COVID-19 depuis 5 jours ou moins (Wang et al. 2023). Une moitié des participants (n=30) a été randomisée 2:1 pour recevoir du RAY1216 ou un placebo, tandis que l'autre moitié était randomisée 2:1 pour recevoir par RAY1216 boosté par ritonavir ou un placebo. Les 2 groupes placebo ont été regroupés pour l'analyse. La clairance virale observée s'est faite plus rapidement chez les personnes traitées par RAY1216 (boosté ou non), avec un gain d'un peu plus de 4 jours, aucun impact clinique significatif n'a pu être observé chez des patients très majoritairement jeunes et vaccinés. Une étude de phase 3 est actuellement en cours en Chine.

- **VV116**

Le VV116 est un dérivé oral du remdésivir. Son efficacité a été évaluée dans un essai de phase 3 randomisé en comparaison avec le nirmatrelvir/ritonavir sans aveugle (Cao et al. 2023). Au total, 367 patients sous VV116 ont pu être évalués et comparés à 374 sous nirmatrelvir/ritonavir (24% non vaccinés). Il a été conclu à une non-infériorité virologique et clinique du VV116 par rapport au nirmatrelvir/ritonavir, sachant que le critère clinique utilisé, la vitesse de résolution des symptômes, reste assez subjectif et que l'absence d'aveugle quant au traitement reçu constitue une limite majeure. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour pouvoir considérer cette option thérapeutique éventuelle.

- **Interféron lambda**

L'essai plateforme TOGETHER a évalué entre juin 2021 et février 2022 le bénéfice de l'interféron lambda 180 ug par voie sous-cutanée chez 933 personnes avec COVID léger à modéré, comparées à 1018 traitées par placebo (par voie orale ou injectable) (Reis et al. 2023). L'essai était mené quasi exclusivement au Brésil, la plupart des participants avaient reçu au moins une dose de vaccin, et 40% étaient infectés avec un variant Omicron (BA.1). Le taux de séropositivité SARS-CoV2 était cependant plus élevé dans le groupe interféron que dans le groupe placebo (87 % vs 70 %). L'étude a conclu à un risque diminué (OR = 0,49 ; IC95 % 0,30- 0,76) d'atteindre le critère de jugement composite qui était soit l'hospitalisation, soit un séjour de plus de 6 heures aux urgences. Cependant, la différence observée entre les groupes était principalement liée à la composante séjour aux urgences, même si la différence restait significative pour le risque d'hospitalisation considéré isolément. Le caractère monocentrique de l'essai, le fait que le critère composite choisi (avec passage aux urgences) soit sensible aux conditions sanitaires locales, la différence de séropositivité SARS-CoV-2 entre les groupes à l'inclusion, l'absence de « vrai » placebo pour certains patients (car donné par voie orale vs injection sous cutanée pour l'interféron lambda), et le fait que 60 % des patients étaient traités avant l'ère Omicron posent questions.

A noter aussi qu'une étude antérieure de phase 2, étatsunienne, randomisée 1 :1, n'avait quant à elle observé aucun bénéfice clinique ou virologique de l'interféron lambda (Jagannathan et al. 2021).

Au total, ces données ne permettent pas de retenir l'interféron lambda comme option thérapeutique actuellement.

Avis du groupe AVATHER concernant les options thérapeutiques actuelles (octobre 2023) pour le traitement de la COVID-19 en phase précoce

Au vu de l'analyse des dernières données disponibles en date d'Octobre 2023 :

- 1) Même si la gravité de la COVID-19 est moindre en période Omicron qu'avec les variants antérieurs, les risques d'hospitalisation et de mortalité actuels, tout particulièrement chez les personnes à haut risque de forme grave, justifient qu'un traitement précoce soit instauré chez elles.
- 2) Cette gravité résiduelle d'une part et le nombre important de personnes à traiter pour éviter un évènement d'intérêt du fait d'un risque global faible d'autre part, justifient que les efforts soient concentrés sur la partie de la population la plus à risque.
- 3) La population à très haut risque qui doit le plus bénéficier d'un traitement précoce de la COVID-19 est constituée des personnes :
 - transplantées d'organes solides,
 - traitées par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie dans les 12 derniers mois,
 - traitées par immunosuppresseurs (dont corticoïdes et anti-CD20)
 - atteintes de maladies rénales chroniques sévères (DFG < 30mL/min), dont les patients dialysés,
 - atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organe,
 - vivant avec le VIH avec un taux de CD4 < 200/mm³,
 - atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (Filières de Santé Maladies Rares 2020),
 - atteintes de trisomie 21
 - atteintes de déficits immunitaires primitifs
 - âgées de > 80 ans et rappel de vaccination datant de plus de 6 mois
- 4) Les personnes considérées comme à haut risque doivent aussi pouvoir bénéficier d'un traitement précoce. Ces personnes remplissent au moins 2 conditions parmi les suivantes :
 - vaccination COVID : aucune ou rappel datant de plus de 6 mois
 - âge > 65 ans
 - diabète traité de type 1 ou 2
 - obésité (IMC > 30 kg/m²)
 - insuffisance respiratoire quel qu'en soit la cause, BPCO sévère, fibrose pulmonaire
 - insuffisance rénale chronique
 - cardiopathie ischémique, hypertensive et/ou insuffisance cardiaque
 - affection hépatique chronique ou cirrhose
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral, démence, trouble psychiatrique
 - hémoglobinopathie sévère
- 5) Le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) reste le traitement curatif de première intention chez les personnes atteintes de COVID-19 léger à modéré, quel que soit le variant ou sous-variant de SARS-CoV-2. Il peut être une option thérapeutique chez les patients insuffisants rénaux chroniques sévères (DFG < 30ml/min) et/ou hémodialysés, en utilisant le schéma thérapeutique le plus souvent utilisé (300/100 mg à J1 puis 150/100 mg de J2 à J5 en une seule prise par jour).
- 6) Le traitement par remdésivir (Veklury®) reste le traitement curatif de deuxième intention lorsque le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) ne peut être utilisé. Il est administré en perfusion intraveineuse et donc en hospitalisation de jour ou conventionnelle. Il est l'option préférentielle chez les patients insuffisants rénaux chroniques sévères (DFG < 30ml/min) et/ou hémodialysés.

- 7) L'utilisation du sotrovimab (Xeludy®) peut encore s'envisager en troisième intention tant que les variants XBB sont majoritaires. Le groupe attire l'attention des prescripteurs sur le fait qu'il s'agit d'une stratégie dégradée par rapport aux deux options qui précèdent, du fait de l'absence de données d'efficacité clinique de la molécule sur les variants XBB actuellement majoritaires. Le recours au sotrovimab ne doit donc s'envisager qu'en l'absence totale d'alternative et ne saurait reposer sur les seules considérations liées aux difficultés actuelles d'accès au remdesivir en France (coût et disponibilité). Les prescripteurs doivent rester particulièrement vigilants vis-à-vis du risque d'émergence de mutants résistants sous traitement, particulièrement chez les personnes immunodéprimées. Enfin, la possibilité d'utiliser le sotrovimab devra être reconsidérée si la proportion du variant BA.2.86 augmentait (au-delà d'un seuil qui ne peut cependant être défini précisément) en raison de la perte d'activité *in vitro* sur ce dernier.
- 8) En cas d'impossibilité d'utiliser ces 3 solutions, le groupe ne peut actuellement recommander l'utilisation d'autres options en dehors d'essais thérapeutiques, du fait d'une indisponibilité des molécules et/ou du manque de données d'efficacité les concernant.
- 9) Quelle que soit l'option thérapeutique retenue, elle doit être administrée le plus tôt possible après le diagnostic de l'infection par SARS-CoV-2, idéalement dans les 5 jours suivant le début des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

- Addetia, Amin et al. 2023. "Neutralization, Effector Function and Immune Imprinting of Omicron Variants." *Nature* 2023 621:7979 621(7979): 592–601. <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06487-6> (October 23, 2023).
- Aggarwal, Neil R. et al. 2023. "Real-World Use of Nirmatrelvir–Ritonavir in Outpatients with COVID-19 during the Era of Omicron Variants Including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: A Retrospective Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases* 23(6): 696–705. <http://www.thelancet.com/article/S1473309923000117/fulltext> (October 20, 2023).
- Aiello, Tommaso Francesco et al. 2023. "Current Outcomes of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection in High-Risk Haematological Patients Treated Early with Antivirals." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 78(6): 1454–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37051877/> (October 23, 2023).
- Arbel, Ronen et al. 2022. "Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge." *The New England journal of medicine* 387(9): 790–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001529/> (October 23, 2023).
- Groupe AvATher. 2023. *Avis Du Groupe AvATher Du 16 Janvier 2023 - Réponse à La Demande d'avis Complémentaire de La DGS Du 6 Décembre 2022 Concernant La Population Cible de Paxlovid® et l'utilisation d'Evusheld® En Prophylaxie Pré-Exposition.*
- Bajema, Kristina L. et al. 2023. "Effectiveness of COVID-19 Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir Among U.S. Veterans: Target Trial Emulation Studies With One-Month and Six-Month Outcomes." *Annals of internal medicine* 176(6): 807–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37276589/> (October 23, 2023).
- Basoulis, Dimitrios et al. 2023. "Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Intravenous Three-Day Remdesivir in Preventing Progression to Severe COVID-19: A Single-Center, Prospective, Comparative, Real-Life Study." *Viruses* 15(7): 1515. <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/7/1515/htm> (October 23, 2023).
- Blennow, Ola, Jan Vesterbacka, Tuulikki Tovatt, and Piotr Nowak. 2023. "Successful Combination Treatment for Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection." *Clinical Infectious Diseases* 76(10): 1864–65. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad085> (October 23, 2023).
- Bruel, Timothée et al. 2023. "Antiviral Activities of Sotrovimab against BQ.1.1 and XBB.1.5 in Sera of Treated Patients." *medRxiv*. 2023.05.25.23290512.

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.05.25.23290512v1> (October 23, 2023).
- Butler, Christopher C. et al. 2023. "Molnupiravir plus Usual Care versus Usual Care Alone as Early Treatment for Adults with COVID-19 at Increased Risk of Adverse Outcomes (PANORAMIC): An Open-Label, Platform-Adaptive Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 401(10373): 281–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566761/> (October 23, 2023).
- Cao, Zhujun et al. 2023. "VV116 versus Nirmatrelvir–Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19." *New England Journal of Medicine* 388(5): 406–17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2208822> (October 23, 2023).
- Cheng, Matthew et al. 2022. "Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial." *JAMA Network Open* 5(8): e2229236–e2229236. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795734> (October 23, 2023).
- Chourasia, Prabal et al. 2023. "Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines—A Scoping Review." *Vaccines* 2023, Vol. 11, Page 107 11(1): 107. <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/1/107/htm> (October 23, 2023).
- Chun, Gordon et al. 2023. "Safety Profile and Clinical and Virological Outcomes of Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Clinical Infectious Diseases*. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad371> (October 23, 2023).
- Colnago, Marilaine et al. 2022. "Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil." *Bioengineering (Basel, Switzerland)* 9(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290552/> (October 23, 2023).
- Cowman, Kelsie et al. 2023. "Non-Randomized Evaluation of Hospitalization after a Prescription for Nirmatrelvir/Ritonavir versus Molnupiravir in High-Risk COVID-19 Outpatients." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 78(7): 1683–88. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkad154> (October 23, 2023).
- Dickow, Jannis et al. 2023. "Higher In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared to Influenza Infection—Insights from the CORONA Germany Study." *PLOS ONE* 18(9): e0292017. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0292017> (October 20, 2023).
- Driouich, Jean Sélim et al. 2023. "Activity of Sotrovimab against BQ.1.1 and XBB.1 Omicron Sublineages in a Hamster Model." *Antiviral Research* 215: 105638. [/pmc/articles/PMC10191698/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290552/) (October 23, 2023).
- Dryden-Peterson, Scott et al. 2023. "Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study." *Annals of internal medicine* 176(1): 77–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36508742/> (October 23, 2023).
- Evans, Andrew et al. 2023. "Real-World Effectiveness of Molnupiravir, Nirmatrelvir-Ritonavir, and Sotrovimab on Preventing Hospital Admission among Higher-Risk Patients with COVID-19 in Wales: A Retrospective Cohort Study." *The Journal of infection* 86(4): 352–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36773891/> (October 23, 2023).
- Filières de Santé Maladies Rares. 2020. *Vaccination En Très Haute Priorité Des Personnes à Très Haut Risque - Liste de Pathologies Rares Justifiant Une Vaccination En Très Haute Priorité Contre La COVID-19*. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr.pdf.
- Flisiak, Robert et al. 2022. "Real-World Experience with Molnupiravir during the Period of SARS-CoV-2 Omicron Variant Dominance." *Pharmacological Reports* 74(6): 1279. [/pmc/articles/PMC9400562/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290552/) (October 23, 2023).
- Gentile, Ivan et al. 2022. "Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19: Results of a Real-Life Study." *Vaccines* 2022, Vol. 10, Page 1731 10(10): 1731. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/10/1731/htm> (October 23, 2023).
- Gliga, Smaranda et al. 2023. "Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients." *Clinical infectious diseases*. 76(3): 408–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36189631/> (October 23, 2023).
- Gottlieb, Robert L. et al. 2022. "Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients." *New England Journal of Medicine* 386(4): 305–15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116846>

(October 23, 2023).

- Hérate, Cécile et al. 2023. "Sotrovimab Retains Activity against SARS-CoV-2 Omicron Variant BQ.1.1 in a Non-Human Primate Model." *Heliyon* 9(6). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287613/> (October 23, 2023).
- Hippisley-Cox, Julia et al. 2023. "Risk Prediction of Covid-19 Related Death or Hospital Admission in Adults Testing Positive for SARS-CoV-2 Infection during the Omicron Wave in England (QCOVID4): Cohort Study." *BMJ* 381. <https://www.bmj.com/content/381/bmj-2022-072976> (October 23, 2023).
- Hirai, Jun et al. 2023. "Real-World Experience of the Comparative Effectiveness and Safety of Combination Therapy with Remdesivir and Monoclonal Antibodies versus Remdesivir Alone for Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 and Immunosuppression: A Retrospective Single-Center Study in Aichi, Japan." *Viruses* 15(9): 1952. [/pmc/articles/PMC10538070/](https://pmc/articles/PMC10538070/) (October 23, 2023).
- Hiremath, Swapnil et al. 2023. "Early Experience with Modified Dose Nirmatrelvir/Ritonavir in Dialysis Patients with Coronavirus Disease 2019." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 18(4): 485–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36723285/> (October 23, 2023).
- Hu, Fei Hong et al. 2023. "Clinical Outcomes of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron and Delta Variant: Systematic Review and Meta-Analysis of 33 Studies Covering 6 037 144 Coronavirus Disease 2019–Positive Patients." *Clinical Microbiology and Infection* 29(7): 835–44. <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X23001337/fulltext> (October 20, 2023).
- Iannizzi, Claire et al. 2023. "Convalescent Plasma for People with COVID-19: A Living Systematic Review." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023(5). <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub6/full> (October 23, 2023).
- Ip, Jonathan Daniel et al. 2023. "Global Prevalence of SARS-CoV-2 3CL Protease Mutations Associated with Nirmatrelvir or Ensitrelvir Resistance." *EBioMedicine* 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060743/> (October 23, 2023).
- Jagannathan, Prasanna et al. 2021. "Peginterferon Lambda-1a for Treatment of Outpatients with Uncomplicated COVID-19: A Randomized Placebo-Controlled Trial." *Nature Communications* 2021 12:1 12(1): 1–10. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22177-1> (October 23, 2023).
- Kaboré, Jean-Luc et al. 2023. "Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Prevention: A Population-Based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada." *Clinical infectious diseases* 77(6): 805–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149726/> (October 23, 2023).
- Kaku, Yu et al. 2023. "Antiviral Efficacy of the SARS-CoV-2 XBB Breakthrough Infection Sera against Omicron Subvariants Including EG.5." *bioRxiv*: 2023.08.08.552415. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.08.08.552415v1> (October 23, 2023).
- Kiso, Maki et al. 2023. "In Vitro and in Vivo Characterization of SARS-CoV-2 Resistance to Ensitrelvir." *Nature Communications* 2023 14:1 14(1): 1–8. <https://www.nature.com/articles/s41467-023-40018-1> (October 23, 2023).
- Lewnard, Joseph A. et al. 2023. "Effectiveness of Nirmatrelvir–Ritonavir in Preventing Hospital Admissions and Deaths in People with COVID-19: A Cohort Study in a Large US Health-Care System." *The Lancet Infectious Diseases* 23(7): 806–15. <http://www.thelancet.com/article/S1473309923001184/fulltext> (October 23, 2023).
- Lin, Dan Yu et al. 2023. "Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections." *JAMA Network Open* 6(9): e2335077–e2335077. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2809779> (October 23, 2023).
- Lingscheid, Tilman et al. 2022. "Pharmacokinetics of Nirmatrelvir and Ritonavir in COVID-19 Patients with End-Stage Renal Disease on Intermittent Hemodialysis." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 66(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286542/> (October 23, 2023).
- Lu, Jiayue et al. 2023. "Nirmatrelvir/Ritonavir for Hemodialysis Patients with COVID-19." *Frontiers in pharmacology* 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251313/> (October 23, 2023).
- Lui, David T.W. et al. 2023. "Analysis of All-Cause Hospitalization and Death Among Nonhospitalized Patients

- With Type 2 Diabetes and SARS-CoV-2 Infection Treated With Molnupiravir or Nirmatrelvir-Ritonavir During the Omicron Wave in Hong Kong." *JAMA Network Open* 6(5): e2314393–e2314393. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2805028> (October 23, 2023).
- Magyari, Ferenc et al. 2022. "Early Administration of Remdesivir plus Convalescent Plasma Therapy Is Effective to Treat COVID-19 Pneumonia in B-Cell Depleted Patients with Hematological Malignancies." *Annals of hematology* 101(10): 2337–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35836007/> (October 23, 2023).
- Margalit, Ili et al. 2023. "Real-Life Experience with Remdesivir for Treatment of COVID-19 among Older Adults: A Multicentre Retrospective Study." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 78(6): 1505–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086215/> (October 23, 2023).
- Mazzitelli, Maria et al. 2023. "Risk of Hospitalization and Sequelae in Patients with COVID-19 Treated with 3-Day Early Remdesivir vs. Controls in the Vaccine and Omicron Era: A Real-Life Cohort Study." *Journal of medical virology* 95(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36905216/> (October 23, 2023).
- Mozaffari, Essy et al. 2023. "Remdesivir Reduced Mortality in Immunocompromised Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 Across Variant Waves: Findings From Routine Clinical Practice." *Clinical Infectious Diseases*. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad460> (October 23, 2023).
- Mukae, Hiroshi et al. 2023. "Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study." *Clinical infectious diseases* 76(8): 1403–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477182/> (October 23, 2023).
- Najjar-Debbiny, Ronza et al. 2023. "Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients." *Clinical infectious diseases* 76(3): E342–49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35653428/> (October 23, 2023).
- Piccicacco, Nicholas et al. 2022. "Real-World Effectiveness of Early Remdesivir and Sotrovimab in the Highest-Risk COVID-19 Outpatients during the Omicron Surge." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 77(10): 2693–2700. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35913836/> (October 23, 2023).
- Reis, Gilmar et al. 2023. "Early Treatment with Pegylated Interferon Lambda for Covid-19." *New England Journal of Medicine* 388(6): 518–28. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209760> (October 23, 2023).
- Sanderson, Theo et al. 2023. "A Molnupiravir-Associated Mutational Signature in Global SARS-CoV-2 Genomes." *Nature* 2023: 1–3. <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06649-6> (October 23, 2023).
- Santos Jose Ramon et al. "The REDPINE Study: Efficacy and Safety of Remdesivir in People With Moderately and Severely Reduced Kidney Function Hospitalised for COVID-19 Pneumonia." In *European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID)*, P2635.
- Schilling, William H K et al. 2023. "Antiviral Efficacy of Molnupiravir versus Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir in Patients with Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV): An Open-Label, Phase 2, Randomised, Controlled, Adaptive Trial." *The Lancet. Infectious diseases* 0(0). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37778363> (October 23, 2023).
- Schwartz, Kevin L. et al. 2023. "Population-Based Evaluation of the Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir for Reducing Hospital Admissions and Mortality from COVID-19." *CMAJ : Canadian Medical Association journal* 195(6): E220–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36781188/> (October 23, 2023).
- Shah, Melisa M. et al. 2022. "Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 — United States, April–September 2022." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 71(48): 1531–37. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e2.htm> (October 20, 2023).
- Shimizu, Ryosuke et al. 2023. "Evaluation of the Drug-Drug Interaction Potential of Ensitrelvir Fumaric Acid with Cytochrome P450 3A Substrates in Healthy Japanese Adults." *Clinical drug investigation* 43(5): 335–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37171749/> (October 23, 2023).
- Siberry, George K. et al. 2022. "Use of Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir in Pregnancy." *Clinical Infectious Diseases* 75(12): 2279–81. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac666> (October 23, 2023).
- Stancampiano, F. et al. 2022. "Use of Remdesivir for COVID-19 Pneumonia in Patients with Advanced Kidney Disease: A Retrospective Multicenter Study." *Clinical Infection in Practice* 16: 100207. </pmc/articles/PMC9557110/> (October 23, 2023).

- Sun, Mingyao et al. 2023. "Molnupiravir for the Treatment of Non-Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of 14 Randomized Trials with 34 570 Patients." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 78(9): 2131–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37437106/> (October 23, 2023).
- Takashita, Emi et al. 2022. "Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants." *New England Journal of Medicine* 387(5): 468–70. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2207519> (October 23, 2023).
- Tam, Anthony Raymond et al. 2023. "Early Treatment of High-Risk Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With a Combination of Interferon Beta-1b and Remdesivir: A Phase 2 Open-Label Randomized Controlled Trial." *Clinical infectious diseases* 76(3): E216–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35762834/> (October 23, 2023).
- Tiseo, Giusy et al. 2023. "Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience." *Infectious diseases and therapy* 12(1): 257–71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36441485/> (October 23, 2023).
- Torti, Carlo et al. 2023. "Real-Life Comparison of Mortality in Patients with SARS-CoV-2 Infection at Risk for Clinical Progression Treated with Molnupiravir or Nirmatrelvir plus Ritonavir during the Omicron Era in Italy: A Nationwide, Cohort Study." *The Lancet Regional Health - Europe* 31. <http://www.thelancet.com/article/S2666776223001035/fulltext> (October 23, 2023).
- UK Health Security Agency. "SARS-CoV-2 Variant Surveillance and Assessment: Technical Briefing 55 - GOV.UK." 2023. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings/sars-cov-2-variant-surveillance-and-assessment-technical-briefing-55> (October 20, 2023).
- Uraki, Ryuta et al. 2023. "Antiviral and Bivalent Vaccine Efficacy against an Omicron XBB.1.5 Isolate." *The Lancet Infectious Diseases* 23(4): 402–3. <http://www.thelancet.com/article/S1473309923000701/fulltext> (October 23, 2023).
- Uriu, Keiya et al. 2023. "Transmissibility, Infectivity, and Immune Resistance of the SARS-CoV-2 BA.2.86 Variant." *bioRxiv*: 2023.09.07.556636. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.09.07.556636v1> (October 23, 2023).
- De Vito, Andrea et al. 2023. "What Is the Efficacy of Sotrovimab in Reducing Disease Progression and Death in People with COVID-19 during the Omicron Era? Answers from a Real-Life Study." *Viruses* 15(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37632099/> (October 23, 2023).
- Wan, Eric Yuk Fai et al. 2023. "Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir–Ritonavir in Hospitalized Patients With COVID-19 A Target Trial Emulation Study." *Annals of Internal Medicine* 176(4): 505–14. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-3057> (October 23, 2023).
- Wang, Bei et al. 2023. "Antiviral Efficacy of RAY1216 Monotherapy and Combination Therapy with Ritonavir in Patients with COVID-19: A Phase 2, Single Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *EClinicalMedicine* 63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37692076/> (October 23, 2023).
- Wang, Qian et al. 2023. "Antibody Neutralization of Emerging SARS-CoV-2: EG.5.1 and XBC.1.6." *bioRxiv*: 2023.08.21.553968. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.08.21.553968v1> (October 23, 2023).
- Wee, Liang En et al. 2023. "Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir against COVID-19 Hospitalizations and Severe COVID-19 in Community-Dwelling Elderly Singaporeans during Omicron BA.2, BA.4/5, and XBB Transmission." *Clinical microbiology and infection*. 29(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37331509/> (October 23, 2023).
- Weiss, Guenter. 2023. "Who Should Receive Oral Antiviral Therapy for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the Omicron Era? Choose Wisely." *Clinical microbiology and infection*. 29(3): 281–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36496153/> (October 23, 2023).
- Wong, Carlos K.H. et al. 2022. "Real-World Effectiveness of Early Molnupiravir or Nirmatrelvir–Ritonavir in Hospitalised Patients with COVID-19 without Supplemental Oxygen Requirement on Admission during Hong Kong's Omicron BA.2 Wave: A Retrospective Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases* 22(12): 1681–93. <http://www.thelancet.com/article/S1473309922005072/fulltext> (October 20, 2023).

Yang, Sijie et al. 2023. "Antigenicity and Infectivity Characterisation of SARS-CoV-2 BA.2.86." *The Lancet Infectious Diseases*.

Zheng, Bang et al. 2023. "Comparative Effectiveness of Paxlovid versus Sotrovimab and Molnupiravir for Preventing Severe COVID-19 Outcomes in Non-Hospitalised Patients: Observational Cohort Study Using the OpenSAFELY Platform." *medRxiv*: 2023.01.20.23284849.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.20.23284849v1> (October 23, 2023).

Membres du groupe AvATher

Coordinateurs : Lionel Piroth (CHU Dijon), Laurence Weiss (Université Paris Cité)

Claire Andrejak (CHU Amiens), Yvanie Caillé (Renaloo), Xavier de Lamballerie (Aix-Marseille Université), Alban Dhanani (ANSM), Alexandre Dauvignaud (CHU Bordeaux), Jérémie Guedj (Inserm), Julie Helms (CHRU Strasbourg), Maya Hites (Hôpital Erasme – ULB), Bruno Hoen (Université de Lorraine), Vincent Levy (AP-HP), Robert Manfredi (MSP/Sous-direction Santé des Populations), Guillaume Martin-Blondel (CHU Toulouse), Mathieu Molimard (Université de Bordeaux), Nathan Piffer Smadja (AP-HP), Erica Telford (ANRS|MIE), Franck Touret (Aix-Marseille Université), Astrid Vabret (CHU Caen), Hervé Watier (Université de Tours).