

## Recommandation de Santé Ontario sur l'utilisation de nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid)

**Septembre 2023** – Ce document a été préparé à l'automne 2022 en se fondant sur les meilleures données disponibles et sur le consensus des experts au moment de sa publication; il est en cours de révision et sera mis à jour dans les mois à venir.

Nous conseillons aux fournisseurs de consulter les [Recommandations](#) de Santé Ontario sur l'utilisation en ambulatoire du remdésivir (Veklury<sup>MD</sup>) chez les adultes, publiées en septembre 2023. En s'appuyant sur les dernières données disponibles, ces recommandations donnent des indications pour identifier les patients à haut risque de COVID-19 grave, et précisent également la place du nirmatrelvir-ritonavir et du remdésivir dans le cadre du traitement.

Les données actuellement disponibles comportent des limites. Les prescripteurs doivent déterminer si l'adoption des informations suggérées est cliniquement appropriée pour chaque patient en procédant à une évaluation complète des risques et des avantages.

**Date :** 8 décembre 2022

### Contexte

Pendant la pandémie de COVID-19 en Ontario, le Groupe consultatif scientifique de lutte contre la COVID-19 en Ontario a préparé et tenu à jour des [directives sur la gestion thérapeutique des patients adultes atteints de la COVID-19](#). Les fournisseurs de soins de santé ont utilisé ces directives, ainsi que les critères du ministère de la Santé, pour repérer les patients pour lesquels le traitement par nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) permettrait de prévenir une forme grave de la COVID-19. Ce groupe a été dissout à l'automne 2022. Par conséquent, ses conseils sur la gestion thérapeutique de la COVID-19 ne seront plus mis à jour.

À l'automne 2022, Santé Ontario a mis sur pied un Groupe de travail provisoire sur les produits thérapeutiques contre la COVID-19 ([annexe A](#)) afin de fournir des conseils et des directives à Santé Ontario et au ministère de la Santé sur les questions prioritaires concernant l'utilisation appropriée des thérapies contre l'infection à la COVID-19. La première question prioritaire abordée par le Groupe de travail concerne la mise à jour des recommandations sur les patients pour lesquels le traitement par nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) serait bénéfique.

---

La recommandation consensuelle suivante a été étayée par un examen de la littérature primaire et une analyse des secteurs de compétence ([annexe B](#)). Les prescripteurs doivent déterminer si l'adoption de l'information suggérée est appropriée sur le plan clinique pour chaque patient au moyen d'une évaluation risques-avantages.

En cours de révision

---

## Recommandation

L'administration de Paxlovid devrait être fortement envisagée chez les personnes dont le diagnostic de COVID-19 est confirmé (par un résultat positif à un test PCR, un test moléculaire rapide ou un test antigénique rapide), qui se présentent dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes et qui répondent à un ou plusieurs des critères suivants :

- la personne est âgée d'au moins 60 ans;
  - la personne est âgée d'au moins 18 ans et est immunodéprimée;
  - la personne est âgée de 18 à 59 ans et présente un risque plus élevé de COVID-19 grave. Les patients qui présentent un risque plus élevé de COVID-19 grave sont :
    - Les personnes atteintes d'une ou de plusieurs [comorbidités](#) qui les exposent à un risque plus élevé de COVID-19 grave;
- OU
- Les personnes ayant une immunité inadéquate, c.-à-d. :
    - Les personnes non vaccinées ou n'ayant pas terminé leur première série de vaccin OU
    - Les personnes ayant terminé leur première série de vaccin ET dont la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 a été administrée il y a plus de 6 mois, ET dont la dernière infection par le SRAS-CoV-2 remonte à plus de 6 mois.

Les déterminants sociaux de la santé peuvent accroître le risque d'aggravation de la maladie. Les personnes qui présentent un risque plus élevé de mauvais résultats à la suite d'une infection à la COVID-19 en raison de leurs déterminants sociaux de la santé devraient être considérées comme des populations prioritaires pour l'accès au Paxlovid. Les personnes les plus à risque sont les Autochtones, les Noirs, les autres membres des communautés racialisées, les personnes ayant une déficience intellectuelle, développementale ou cognitive, les personnes qui consomment régulièrement des substances (p. ex., l'alcool), les personnes atteintes de problèmes de santé mentale. et les personnes mal logées.

Remarque : Une combinaison de facteurs de risque est associée à un risque plus élevé de COVID-19 grave.

---

## Autres ressources

Visitez le [site Web de Santé Ontario sur le traitement de la COVID-19](#) pour obtenir les plus récentes ressources sur le Paxlovid et d'autres produits thérapeutiques contre la COVID-19.

En cours de révision

## Annexe A : Membres du Groupe de travail provisoire sur les produits thérapeutiques contre la COVID-19 de Santé Ontario

Nom	Titre
Gerald Evans (président)	Professeur, Département de médecine, de sciences biomédicales et moléculaires et de pathologie et médecine moléculaire, Université Queen's; directeur médical, Prévention et contrôle des infections, Kingston Health Sciences Centre
Christopher Simpson	Vice-président exécutif, Services médicaux, Santé Ontario; professeur, Département de médecine, Université Queen's; cardiologue, Kingston Health Sciences Centre
Kelly Grindrod	Professeure agrégée, École de pharmacie de l'Université de Waterloo
Michaeline McGuinty	Clinicienne scientifique, Division des maladies infectieuses, Université d'Ottawa / Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa
Menaka Pai	Professeure, Département de médecine, Université McMaster; chef de la médecine de laboratoire, Hamilton Health Sciences et St Joseph's Healthcare Hamilton; directrice médicale, Hamilton Regional Laboratory Medicine Program
Santiago Perez	Professeur adjoint, Division des maladies infectieuses, Université Queen's
Kevin Schwartz	Chef, Division des maladies infectieuses, Unity Health Toronto – St. Joseph's Health Centre; chercheur adjoint, IRSS; professeur adjoint, École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto
Nishma Singhal	Professeure agrégée de médecine, Divisions des maladies infectieuses et de la médecine interne générale, Université McMaster
Andrea Crespo	Pharmacienne principale, Traitement systémique, Programmes de cancérologie, Santé Ontario
Sarah Salama	Pharmacienne, Traitement systémique, Programmes de cancérologie, Santé Ontario

Remarque : On a demandé à chaque membre du Groupe de travail de déclarer tout conflit d'intérêts réel, potentiel ou perçu. Un résumé des divulgations est disponible [ici](#).

---

## Annexe B: Références

Les ressources suivantes ont éclairé ces recommandations :

1. Aggarwal A, Akerman A, Milogiannakis V, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *eBioMedicine*. 2022;84:104270. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104270
2. Ahmed-Belkacem A, Redjoul R, Brillet R, et al. Third early “booster” dose strategy in France of bnt162b2 SARS-CoV-2 vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients enhances neutralizing antibody responses. *Viruses*. 2022;14(9):1928. doi:10.3390/v14091928
3. Al Hajji Y, Taylor H, Starkey T, Lee LYW, Tilby M. Antibody response to a third booster dose of SARS-CoV-2 vaccination in adults with haematological and solid cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2022;(August):1-10. doi:10.1038/s41416-022-01951-y
4. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-798. doi:10.1056/nejmoa2204919
5. Becker M, Cossmann A, Lürken K, et al. Longitudinal cellular and humoral immune responses after triple BNT162b2 and fourth full-dose mRNA-1273 vaccination in haemodialysis patients. *Front Immunol*. 2022;13(October):1-12. doi:10.3389/fimmu.2022.1004045
6. Boulware DR, Murray TA, Proper JL, et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccination and booster on COVID-19 symptom severity over time in the COVID-OUT trial. *Clin Infect Dis*. Published online September 17, 2022. doi:10.1093/cid/ciac772
7. Britton A, Embi PJ, Levy ME, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA vaccines against COVID-19–associated hospitalizations among immunocompromised adults during SARS-CoV-2 Omicron predominance — VISION Network, 10 States, December 2021—August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(42):1335-1342. doi:10.15585/mmwr.mm7142a4
8. Brosh-Nissimov T, Hussein K, Wiener-Well Y, et al. Hospitalized patients with severe COVID-19 during the Omicron wave in Israel - benefits of a fourth vaccine dose. *Clin Infect Dis*. Published online June 20, 2022:1-17. doi:10.1093/cid/ciac501
9. Busà R, Russell G, Miele M, et al. Immune response after the fourth dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine compared to natural infection in three doses’ vaccinated solid organ transplant recipients. *Viruses*. 2022;14(10):2299. doi:10.3390/v14102299
10. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A bivalent Omicron-containing booster vaccine against COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1279-1291. doi:10.1056/NEJMoa2208343
11. Chambers C, Samji H, Cooper CL, et al. COVID-19 vaccine effectiveness among a population-based cohort of people living with HIV. *AIDS*. 2022;Publish Ah. doi:10.1097/QAD.0000000000003405
12. Cheung KS, Mok CH, Mao X, et al. COVID-19 vaccine immunogenicity among chronic liver disease patients and liver transplant recipients: A meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):890-911. doi:10.3350/cmh.2022.0087

13. Clémenceau B, Le Bourgeois A, Guillaume T, et al. Strong SARS-CoV-2 T-cell responses after one or two COVID-19 vaccine boosters in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Cells*. 2022;11(19):3010. doi:10.3390/cells11193010
14. Coburn SB, Humes E, Lang R, et al. Analysis of postvaccination breakthrough COVID-19 infections among adults with HIV in the United States. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2215934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15934
15. Cucchiari D, Egri N, Rodriguez-Espinosa D, et al. Humoral and cellular immune responses after a 3-dose course of mRNA-1273 COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Transplant Direct*. 2022;8(11):e1389. doi:10.1097/TXD.0000000000001389
16. Dauriat G, Beaumont L, Luong Nguyen LB, et al. Efficacy of 3 COVID-19 vaccine doses in lung transplant recipients: a multicentre cohort study. *Eur Respir J*. Published online October 20, 2022. doi:10.1183/13993003.00502-2022
17. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim A, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. *medRxiv [Preprint]*. Published online 2022. doi:10.1101/2022.06.14.22276393
18. Fendler A, Shepherd STC, Au L, et al. Functional immune responses against SARS-CoV-2 variants of concern after fourth COVID-19 vaccine dose or infection in patients with blood cancer. *Cell Reports Med*. 2022;3(10):100781. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100781
19. Fiorino F, Ciabattini A, Sicuranza A, et al. The third dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccines enhances the spike-specific antibody and memory B cell response in myelofibrosis patients. *Front Immunol*. 2022;13(September):1-11. doi:10.3389/fimmu.2022.1017863
20. Frölke SC, Bouwmans P, Messchendorp AL, et al. Predictors of nonseroconversion to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Transplant Direct*. 2022;8(11):e1397. doi:10.1097/TXD.0000000000001397
21. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral nirmatrelvir and ritonavir in non-hospitalized vaccinated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. Published online 2022. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac673
22. Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, et al. Structural basis for the in vitro efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants. *J Biol Chem*. 2022;298(6):101972. doi:10.1016/j.jbc.2022.101972
23. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/nejmoa2118542
24. Kane AM, Keenan EM, Lee K, et al. Nirmatrelvir/ritonavir treatment of COVID-19 in a high-risk patient population: a retrospective observational study. *JACCP J Am Coll Clin Pharm*. Published online November 2, 2022. doi:10.1002/jac5.1729
25. Khawaja F, Papanicolaou G, Dadwal S, et al. Frequently asked questions on coronavirus disease 2019 vaccination for hematopoietic cell transplant and chimeric antigen receptor T-cell recipients from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy and the American Society of Hematology. *Transplant Cell Ther*. 2022;(January). doi:10.1016/j.jtct.2022.10.010

- 
26. Komorowski AS, Tseng A, Vandersluis S, et al. Evidence-based recommendations on the use of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for adults in Ontario. Ontario COVID-19 Sci Advis Table. 2022;57(3):1-23. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/evidence-based-recommendations-on-the-use-of-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-for-adults-in-ontario>
  27. Lasagna A, Bergami F, Lilleri D, et al. Six-month humoral and cellular immune response to the third dose of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with solid tumors: a longitudinal cohort study with a focus on the variants of concern. *ESMO Open*. 2022;7(5):100574. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100574
  28. Lee JT, Yang Q, Gribenko A, et al. Genetic surveillance of SARS-CoV-2 Mpro reveals high sequence and structural conservation prior to the introduction of protease inhibitor Paxlovid. *MBio*. 2022;13(4). doi:10.1128/mbio.00869-22
  29. Lee TC, Pogue JM, McCreary EK, et al. What is the place in therapy for nirmatrelvir/ritonavir? *BMJ Evid Based Med*. 2022; (November 16). doi: 10.1136/bmjebm-2022-112064
  30. Lewnard JA, Malden D, Hong V, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission: a matched cohort study in a large US healthcare system. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2022;(165):1-13. doi:<https://dx.doi.org/10.1101/2022.10.02.22280623>
  31. Lim S, Tignanelli CJ, Hoertel N, Boulware DR, Usher MG. Prevalence of medical contraindications to nirmatrelvir/ritonavir in a cohort of hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(8):1-4. doi:10.1093/ofid/ofac389
  32. Lin K, Hsieh M, Chang S, et al. Serological response after COVID-19 mRNA-1273 booster dose in immunocompromised patients, Taiwan, July to August 2021. *J Formos Med Assoc*. 2022;(January). doi:10.1016/j.jfma.2022.08.017
  33. Loubet P, Wittkop L, Ninove L, et al. One-month humoral response following two or three doses of mRNA COVID-19 vaccines as primary vaccination in specific populations in France: first results from the ANRS0001S COV-POPART cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2022;(January). doi:10.1016/j.cmi.2022.10.009
  34. Lu G, Zhang Y, Zhang H, et al. Geriatric risk and protective factors for serious COVID-19 outcomes among older adults in Shanghai Omicron wave. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):2045-2054. doi:10.1080/22221751.2022.2109517
  35. Ma E, Ai J, Zhang Y, et al. Omicron infections profile and vaccination status among 1881 liver transplant recipients: a multi-centre retrospective cohort. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):2636-2644. doi:10.1080/22221751.2022.2136535
  36. Macrae K, Martinez-Cajas J, Bessai K, Abdulhamed A, Gong Y. Quantitative analysis of SARS-CoV-2 antibody levels in cancer patients post three doses of immunization and prior to breakthrough COVID-19 infections. *Curr Oncol*. 2022;29(10):7059-7071. doi:10.3390/currncol29100554
  37. Malden DE, Hong V, Lewin BJ, et al. Hospitalization and emergency department encounters for COVID-19 after Paxlovid treatment - California, December 2021-May 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(25):830-833. doi:<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7125e2>



38. McConeghy KW, White EM, Blackman C, et al. Effectiveness of a second COVID-19 vaccine booster dose against infection, hospitalization, or death among nursing home residents - 19 states, March 29-July 25, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(39):1235-1238.  
doi:10.15585/mmwr.mm7139a2
39. Mori Y, Uchida N, Harada T, et al. Predictors of impaired antibody response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in hematopoietic cell transplant recipients: A Japanese multicenter observational study. *Am J Hematol.* Published online October 31, 2022:0-3. doi:10.1002/ajh.26769
40. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in high-risk patients. *Clin Infect Dis.* Published online 2022:1-8.  
doi:10.1093/cid/ciac443
41. Nakagama Y, Chi S, Minami Y, et al. Patients with B-cell malignancies experience reduced antibody responses with class switching defect following BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Infect Chemother.* 2022;(July). doi:10.1016/j.jiac.2022.09.018
42. Ontario Ministry of Health. Executive Officer Notice : Supplying of publicly funded oral antiviral COVID-19 treatment in Ontario pharmacies (Updated April 25, 2022).; 2022.  
<https://www.ocpinfo.com/wp-content/uploads/2022/04/ministry-of-health-notice-paxlovid.pdf>
43. Ontario Ministry of Health. Updated : Executive Officer Notice : Administration of Publicly Funded COVID- 19 Vaccines in Ontario Pharmacies – Eligibility (Effective November 8th, 2022).; 2022.  
[https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp\\_eo/eo\\_communiq.aspx#top](https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/eo_communiq.aspx#top)
44. Ontario Ministry of Health; Research, Analysis & Evaluation Branch. Rapid Response – Eligibility Criteria for Outpatient COVID-19 Therapeutics; October 13, 2022
45. Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group. Clinical Practice Guideline Summary: Recommended Drugs and Biologics in Adult Patients with COVID-19. Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2022; Version 11.0. <https://doi.org/10.47326/ocsat.cpg.2022.11.0>
46. Perrier Q, Lupo J, Gerster T, et al. SARS-CoV-2 anti-spike antibodies after a fourth dose of COVID-19 vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Vaccine.* 2022;40(44):6404-6411.  
doi:10.1016/j.vaccine.2022.08.065
47. Pfizer Canada. Product monograph - PAXLOVID. Published online 2022:1-48.
48. Pfizer. Pfizer and BioNTech announce updated clinical data for Omicron BA . 4 / BA . 5-adapted bivalent booster demonstrating substantially higher immune response in adults compared to the original COVID-19 vaccine. Published 2022. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-clinical-data-omicron>
49. Pfizer. Pfizer reports additional data on PAXLOVID™ supporting upcoming new drug application submission to U.S. FDA. Pfizer press release. Published 2022. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>
50. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) - Recommendations on the use of bivalent Omicron-containing mRNA COVID-19 vaccines. 2022. <https://www.canada.ca/content/dam/phac->

- 
- aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-bivalent-Omicron-containing-mrna-covid-19-vaccines.pdf
51. Public Health Agency of Canada. Canadian COVID-19 vaccination coverage report. Public Health Agency of Canada. Published 2022. Accessed November 2, 2022. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccination-coverage/#a3>
  52. Public Health Agency of Canada. Summary of National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement of October 7, 2022; 2022. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/naci-summary-october-7-2022.pdf>
  53. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, et al. Long-term dynamic humoral response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in patients on peritoneal dialysis. *Vaccines*. 2022;10(10):1738. doi:10.3390/vaccines10101738
  54. Rose DT, Gandhi SM, Bedard RA, et al. Supratherapeutic tacrolimus concentrations with nirmatrelvir/ritonavir in solid organ transplant recipients requiring hospitalization: a case series using rifampin for reversal. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):1-5. doi:10.1093/ofid/ofac238
  55. Rose E, Magliulo D, Kytтары VC. Seroconversion among rituximab-treated patients following SARS-CoV-2 vaccine supplemental dose. *Clin Immunol*. 2022;245:109144. doi:10.1016/j.clim.2022.109144
  56. Saharia KK, Husson JS, Niederhaus S V, et al. Humoral immunity against SARS-CoV-2 variants including omicron in solid organ transplant recipients after three doses of a COVID-19 mRNA vaccine. *Clin Transl Immunol*. 2022;11(5). doi:10.1002/cti2.1391
  57. Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, et al. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(8):2083-2088. doi:10.1111/ajt.17027
  58. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir use for COVID-19: A population-based cohort study in Ontario, Canada. medRxiv [Preprint]. Published online 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281881v1>
  59. Shields AM, Tadros S, Al-Hakim A, et al. Impact of vaccination on hospitalization and mortality from COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *Front Immunol*. 2022;13(September). doi:10.3389/fimmu.2022.984376
  60. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA. Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol*. 2022;32(5). doi:10.1002/rmv.2381
  61. Syversen SW, Jyssum I, Tveter AT, et al. Immunogenicity and safety of a three-dose SARS-CoV-2 vaccination strategy in patients with immune-mediated inflammatory diseases on immunosuppressive therapy. *RMD Open*. 2022;8(2):e002417. doi:10.1136/rmdopen-2022-002417
  62. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;387(5):468-470. doi:10.1056/NEJMc2207519

- 
63. Ullrich S, Ekanayake KB, Otting G, Nitsche C. Main protease mutants of SARS-CoV-2 variants remain susceptible to nirmatrelvir. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2022;62(February):128629. doi:10.1016/j.bmcl.2022.128629
  64. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198(January):10-12. doi:10.1016/j.antiviral.2022.105252
  65. Vitiello A, Ferrara F, Auti AM, Di Domenico M, Boccellino M. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med*. 2022;292(1):81-90. doi:10.1111/joim.13478
  66. Wang Q, Bowen A, Valdez R, et al. Antibody responses to Omicron BA.4/BA.5 bivalent mRNA vaccine booster shot. *bioRxiv [Preprint]*. Published online 2022. doi:https://doi.org/10.1101/2022.10.22.513349
  67. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: a. *Lancet*. 2022;400(10359):1213-1222. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2822%2901586-0
  68. Wright BJ, Tideman S, Diaz GA, French T, Parsons GT, Robicsek A. Comparative vaccine effectiveness against severe COVID-19 over time in US hospital administrative data: a case-control study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):557-565. doi:10.1016/S2213-2600(22)00042-X
  69. Yin J, Chen Y, Li Y, Zhang X, Wang C. Seroconversion rate after COVID-19 vaccination in patients with solid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2022. doi:10.1080/21645515.2022.2119763
  70. Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, et al. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. Published online August 29, 2022. doi:https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac687
  71. Yoo J, Yon DK, Lee SW, Shin J Il, Kim BK. Humoral immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2022;18(15):5849-5857. doi:10.7150/ijbs.77030
  72. Zheng Q, Ma P, Wang M, et al. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis. *J Infect*. 2022;(September 30). doi:10.1016/j.jinf.2022.09.027