

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****molnupiravir
LAGEVRIO 200 mg****Gélule****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2021**

1

- COVID-19
- Secteurs : Ville et Hôpital¹
-

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la COVID-19 **en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Les patients de **80 ans et plus** ;
- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- Les patients à risque de complications :
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,

¹ JORF. Arrêté du 22 novembre 2021 modifiant l'arrêté du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire. Date de publication : 23/11/2021.

- Hypertension artérielle compliquée,
- Insuffisance cardiaque,
- Diabète (de type 1 et de type 2),
- Insuffisance rénale chronique,
- Autres pathologies chroniques.

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique. »

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indication	5
3. Posologie et mode d'administration	5
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2 Existence de traitements appropriés	8
4.3 Mise en œuvre du traitement	13
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	13
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5. Conclusions de la Commission	29
6. Recommandations de la Commission	30
7. Informations administratives et réglementaires	31
8. Annexes	31

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg, gélule dans l'indication « Traitement des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie ».

LAGEVRIO (molnupiravir ou MK-4482) est un nouvel antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. Il s'agit d'une prodrogue métabolisée en N-hydroxycytidine (NHC) analogue ribonucléosidique. Le NHC est distribué dans les cellules où il est phosphorylé pour constituer le ribonucléoside triphosphate (NHC-TP) pharmacologiquement actif. L'incorporation de la NHC-TP dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale entraîne une accumulation d'erreurs dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication. De par son mécanisme d'action, le molnupiravir semble conserver son activité sur les variants présentant des mutations de la chaîne peptidique de la protéine de spicule (ou Spike).

Le médicament LAGEVRIO (molnupiravir) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle a été soumise le 21 octobre 2021 par le laboratoire MSD auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) dans l'indication suivante : « LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ». A noter que cette indication est plus large que celle faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce.

Dans le cadre de l'évaluation européenne prévue par l'article 5(3) du Règlement (CE) n°726/2004, le CHMP a émis une recommandation concernant l'utilisation du molnupiravir pour le traitement de la COVID-19².

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 03/12/2021 uniquement dans l'indication : « LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la COVID-19 **en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes » (cf. rubrique 2 Indication). L'ANSM souligne que cet avis est donné dans un cadre d'utilisation restreint, dans l'attente de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et de la disponibilité de nouvelles données dans cette indication thérapeutique. Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication restreinte par rapport à la demande du laboratoire (cf. Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament. 03/12/2021). L'ANSM indique avoir rendu son avis en considérant le contexte épidémique actuel de la 5ème vague de la COVID-19, le potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 et en tenant compte qu'il demeure des questions sur cet antiviral au mécanisme d'action de mutagenicité létale sur le virus et sur la robustesse de l'étude de l'étude MOVE-OUT pour lesquels le laboratoire doit apporter des éléments complémentaires.

Il est à noter que par dérogation aux dispositions du II de l'article R. 5121-69-2 du Code de la Santé Publique, les traitements antiviraux par voie orale bénéficiant d'une indication thérapeutique dans la prise en charge de la COVID-19 et disposant, pour cette indication, de l'autorisation d'accès précoce prévue à l'article L. 5121-12 du même code, peuvent être dispensés en pharmacie d'officine¹.

² EMA. EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 19/11/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19> [Consulté le 24/11/2021].

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« LAGEVRIO (molnupiravir) est indiqué dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie ».

Sous-indications pour lesquelles l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées :

« LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la COVID-19 **en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes* :

- Les patients de **80 ans et plus** ;
- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- Les patients à risque de complications :
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique. »

*L'avis de l'ANRS-MIE portant sur la définition des patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 est présenté en Annexe 2.

3. Posologie et mode d'administration

« **Posologie**

Adultes

La dose recommandée de LAGEVRIO (molnupiravir) est de 800 mg (quatre gélules de 200 mg) à prendre par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

LAGEVRIO (molnupiravir) doit être administré dès que possible après qu'un diagnostic de la COVID-19 ait été établi et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1 du RCP).

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique de LAGEVRIO (molnupiravir) n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.2 et 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.2 et 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LAGEVRIO (molnupiravir) chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg gélules peut être pris avec ou sans nourriture.

Les gélules doivent être avalées en entier avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Les gélules ne doivent pas être ouvertes, cassées ou écrasées. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du Code de la Sante Publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg, gélule, dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (Coronavirus disease-2019) est responsable à la date du 22 novembre 2021 de 261 811 608 cas et 5 209 952 décès dans le monde, dont respectivement 61 289 740 cas et 1 089 086 décès en Europe. **En France, 7 420 237 cas de COVID-19 confirmés et 118 555 décès due à**

l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés par Santé publique France en date du 22 novembre 2021³.

En semaine 47, selon les données de Santé Publique France (SPF), la circulation du SARS-CoV-2 sur le territoire métropolitain s'est fortement accélérée et la hausse des nouvelles hospitalisations et admissions en soins critiques s'est accentuée. **Le taux de reproduction effectif a également augmenté de façon marquée et atteignait 1,6. Au niveau national, le taux d'incidence était de 342,8 cas pour 100 000 habitants.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)⁴.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont 81 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 14 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁵.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{6,7}. L'actuelle souche circulante dominante en France (variant Delta) est environ 60 % plus contagieuse que le variant Alpha⁸. Plus récemment, un nouveau variant portant de nombreuses mutations a été identifié (B.1.1.529 ou Omicron). Les

³ Santé Publique France. COVID-19 : tableau de bord de l'épidémie en chiffres. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> [Consulté le 23/11/2021].

⁴ Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

⁵ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁶ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

⁷ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

⁸ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 11 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir⁹.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé publique France s'appuie sur :

- ➔ une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- ➔ une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- ➔ une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁰.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était présumée.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{11,12} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Le 30 novembre 2021, l'estimation de la couverture vaccinale à partir de vaccin COVID-19 était de 77,4 % pour au moins une dose, de 75,8 % pour une vaccination complète et de 12,2 % pour la dose de rappel. Parmi les 12 ans et plus, 89,9 % avaient reçu au moins une dose et 88,0 % étaient complètement vaccinés.

Chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 42,9 % (+7,4 points par rapport à la semaine 46).

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

⁹ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529> [Consulté le 30/11/2021].

¹⁰ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹¹ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

¹² Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

Par ailleurs, en date du 29 avril 2021, la HAS a recommandé que les personnes immunodéprimées, chez lesquelles le risque de forme grave et de décès par la COVID-19 est important, soient vaccinées de façon prioritaire contre le SARS-CoV-2¹³. En raison d'une réponse immunitaire à la vaccination souvent diminuée chez ces sujets, une stratégie de *cocooning* (vaccination de l'entourage) doit être mise en place autour des personnes immunodéprimées adultes et enfants. Les données actuelles concernant la réponse vaccinale de ces sujets sont parcellaires. Il semble toutefois que cette stratégie de *cocooning* doit cibler actuellement en priorité :

- les personnes transplantées d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques,
- les personnes sous chimiothérapie lymphopénisante,
- les personnes recevant un traitement par anti-CD20,
- les personnes dialysées chroniques.

Les données récentes montrent que, les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Toutefois, si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris depuis que le variant Delta est devenu prédominant, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. **Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études.** La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès¹⁴. Bien que la prévention du COVID-19 grave soit l'objectif principal de la stratégie vaccinale, la prévention de l'infection joue également un rôle majeur dans la lutte contre la pandémie en réduisant le risque global d'infection par le SARS-CoV-2 dans la population. Ainsi, l'administration d'une dose de rappel permet également une protection indirecte contre les formes graves de COVID-19 dans les populations les plus vulnérables. En effet, il apparaît que la vaccination induirait une excrétion moins longue du virus (doué d'une infectivité amoindrie), et que l'induction d'une réponse muqueuse efficace pourrait s'accompagner d'une moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés. De plus, une étude a mis en évidence sur un faible effectif, l'association entre une dose de rappel et une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel, suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2¹⁵. Par ailleurs, si les personnes les plus à risque de forme grave de COVID-19 ou de décès sont les plus âgés ainsi que celles souffrant de comorbidités¹⁶, les personnes âgées de 40 à 49 ans présentent un risque certes plus faible, mais non nul, de développer une forme grave de la maladie. En outre, bien que la baisse progressive de la protection

¹³ HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov-2. Validé par le Collège le 29 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264056/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-prioritaire-de-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees-contre-le-sars-cov-2

¹⁴ HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-ladefinition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-completecontre-la-covid-19

¹⁵ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. Nat Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01575-4>

¹⁶ HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

constatée au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit plus marquée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge¹⁷.

Ainsi, une 3ème dose de vaccin est désormais recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse être réalisée dès 5 mois après la primovaccination. Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin^{18,19}.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc), notamment :

- dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans)^{20,21} :
 - ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes ;
 - hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé) ;
- dans le traitement prophylactique pour certains patients âgés de 12 ans et plus qui présentent un risque d'évolution vers une forme grave de la maladie :
 - en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs à la vaccination (qui n'ont pas développé d'anticorps) ou non éligibles à la vaccination²² ;
 - en prophylaxie post-exposition (cas contact) de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination, ou non éligibles à la vaccination²³.

Dans son avis du 19 novembre 2021, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) a émis des recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre la COVID-19 : vaccination et prophylaxie primaire. La prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux

¹⁷ HAS. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-levaccin-a-arnm-comirnaty

¹⁸ Nassim Kamar et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* . 2021 Jun 23;NEJMc2108861.

¹⁹ Benotmane I et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. Published online July 23, 2021.

²⁰ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Casirivimab/ imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 10/08/2021].

²¹ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Bamlanivimab 35 mg/mL solution à diluer pour perfusion/ étésevimab 35 mg/mL solution à diluer pour perfusion en association. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association> [Consulté le 10/08/2021].

²² HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) : prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 août 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281544/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-pre-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 29/11/2021].

²³ HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) : prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 août 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 29/11/2021].

est recommandée chez les personnes sévèrement immunodéprimées en cas de non-réponse ou de mauvaise réponse à la vaccination (titre d'anticorps anti-S < 264 BAU/mL)²⁴.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des formes légères à modérés de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus et à risque de développer une forme grave.

4.2.2.1 Médicaments

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{25,26} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus, l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19, et de réduire la progression de la maladie vers l'hospitalisation ou le décès.

A noter que des associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab **bénéficient actuellement d'une ATUC dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes**. Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes^{20,21}.

A ce jour, seuls le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et le REGKIRONA (regdanvimab) disposent d'une AMM dans le traitement des formes légères à modérés de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus et à risque de développer une forme grave²⁷. A noter que le REGKIRONA (regdanvimab) ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

²⁴ COSV. Avis du 19 novembre 2021 relatif à la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale> [Consulté le 02/12/2021].

²⁵ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

²⁶ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

²⁷ EMA. COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. 11/11/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines> [Consulté le 24/11/2021].

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19²⁸.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg au regard des connaissances médicales avérées, à savoir les associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimeab dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie. REGKIRONA (regdanvimab) ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents de LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg identifiés sont les associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimeab qui bénéficient actuellement chacun d'une ATUc. **Cependant, les anticorps monoclonaux, s'administrent par perfusion, sous surveillance, avec un risque anaphylactique non négligeable et nécessitent une hospitalisation.**

Le REGKIRONA (regdanvimab) n'étant **pas encore disponible, ni pris en charge en France, il ne peut être considéré comme un traitement approprié.**

Par ailleurs, du fait de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire relayées par les associations de patients, **aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.**

A noter que l'indication du molnupiravir est restreinte en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie COVID-19.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était présumée.

²⁸ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

4.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était présumée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

Dans son avis du 03/12/2021, l'ANSM atteste d'une présomption d'efficacité et de sécurité de **LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg, dans un cadre d'utilisation restreint, dans l'attente de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et de la disponibilité de nouvelles données dans l'indication thérapeutique** : « LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la COVID-19 **en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes* :

- Les patients de **80 ans et plus** ;
- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab.
- Les patients à risque de complications :
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique.

Cet avis sera ainsi réévalué à tout moment. »

*L'avis de l'ANRS-MIE portant sur la définition des patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 est présenté en Annexe 2.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LAGEVRIO (molnupiravir) 200 mg représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'impact sur l'organisation des soins (circuit ville) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5.2 Données disponibles

Pour cette évaluation, le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse intermédiaire²⁹ (*clinical overview*) ainsi que les résultats de l'analyse finale (*briefing book* de la FDA) de l'étude MOVE-OUT, mais pas le rapport d'étude clinique. Les résultats de cette étude ne sont pas publiés au moment de l'évaluation.

L'efficacité et la tolérance de LAGEVRIO (molnupiravir) sont fondées sur les résultats de l'étude MOVE-OUT, ayant prévue d'inclure **1 550 patients** (environ 775 patients dans le groupe molnupiravir 800 mg et 775 patients dans le groupe placebo). Il s'agit d'une étude de phase IIb/III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo ayant évalué le **molnupiravir pour le traitement des patients non hospitalisés atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 à risque pré-défini dans le protocole de progression vers une forme grave de la maladie**. La randomisation a été stratifiée selon le délai entre l'apparition des symptômes et la randomisation (≤ 3 jours, > 3 [(4-5) jours]).

Aucune étude clinique n'est disponible chez les sujets vaccinés et les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19 en raison de leur immunodépression ou d'un traitement immunomodulateur (receveurs de greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie ou patients atteints d'un déficit immunitaire primitif).

A noter que cette étude n'a pas été réalisée dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Bien que les données *in vitro*, fournies par le laboratoire, suggèrent que les variants circulants préoccupants sont sensibles au molnupiravir (LAGEVRIO) : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta), l'efficacité clinique n'a pas encore été établie vis-à-vis de ces variants qui sont pertinents au regard des indications concernées et du contexte épidémiologique actuel dominé par le variant Delta (99,8 % des séquençages)³⁰.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Etude MOVE-OUT

L'étude MOVE-OUT a été réalisée dans 175 centres dans 24 pays dont la France ayant inclus 7 patients (date de début du recrutement : 06/05/2021). Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir une COVID-19 symptomatique (dont l'apparition est ≤ 5 jours avant le jour de la randomisation), confirmée en laboratoire et avoir au moins une des comorbidités associées à un risque

²⁹ Futilité/efficacité précoce : Analyse prévue durant la phase 3 après qu'environ 775 patients (50% des patients inclus) aient été évalués à J29. Il s'agit d'une analyse intérimaire permettant d'arrêter précocement l'essai en cas de futilité ou efficacité précoce démontrée. La valeur de p seuil pour cette analyse était de 0,0092, correspondant à une différence absolue de -0,048.

³⁰ Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France (15/07/2021). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> [Consulté le 08/11/2021].

élevé de développer une forme grave prédéfinie dans le protocole : âge > 60 ans, cancer évolutif, insuffisance rénale chronique (hormis les patients sous dialyse ou ceux avec un DFGe <30 mL/min/1,73 m² selon l'équation MDRD), BPCO, obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), antécédents cardiaques graves de type insuffisance cardiaque, maladie coronarienne ou cardiomyopathies, diabète. Les patients inclus ne devaient pas avoir d'antécédents de vaccination contre la COVID-19 à l'inclusion. Les femmes enceintes ou allaitantes ne pouvaient être inclus dans l'étude ; et les sujets en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace stricte ou abstinence, et un test de grossesse négatif dans les 24 heures précédant la prise de la première dose de traitement.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir 800 mg de molnupiravir ou le placebo deux fois par jour par voie orale (4 gélules de 200 mg toutes 12 heures) pendant 5 jours. La durée du suivi a été de 7 mois.

Le critère de jugement principal était le taux d'hospitalisation ou de décès, défini par la proportion de patients hospitalisés (séjour, ou soins intensifs, ou hospitalisation en réanimation) ou décédés à J29.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- ➔ Délai d'amélioration durable/résolution des signes et symptômes attribuables à la COVID-19 jusqu'au J29 ;
- ➔ Délai de progression de chaque symptôme de COVID-19 à J29 ;
- ➔ Amélioration clinique évaluée à partir de l'échelle OMS à 11 points à J29 ;
- ➔ Variation moyenne de l'ARN viral selon le dosage quantitatif de l'échantillon nasopharyngé à J3 et J5.

Un total de 1 433 patients a été inclus dans l'analyse finale et 1 408 patients ont reçu au moins une dose de traitement : 709 dans le groupe LAGEVRIO (molnupiravir) et 699 dans le groupe placebo.

Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

– Analyse intermédiaire

L'âge médian des patients a été de 41 ans (min-max : 18 – 88 ans), dont 14 % ≥ 60 ans et 3 % ≥ 75 ans, 52 % étaient des hommes. La quasi-totalité des patients (99,2 %) avait au moins un facteur de risque de la COVID-19 grave selon les critères prédéfinis dans le protocole à l'inclusion ; les principaux facteurs de risques ont été l'obésité (77 %), l'âge ≥ 60 ans (14 %) et le diabète (14 %). La majorité des patients était de statut séronégatif à l'inclusion (75,7 %) et 18 % avaient des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectables. Près de la moitié des patients (56 %) avait une forme légère de la COVID-19 à l'inclusion et 49 % ont reçu le traitement dans les 3 jours suivants les symptômes.

Une détection moléculaire du génome viral et une recherche de mutations ont été réalisées chez 277 échantillons disponibles (35,7 %). Les variants les plus fréquents ont été :

- ➔ 35 % : 21H [souche Mu, variant sud-américain (B.1.621)] ;
- ➔ 22 % : 20J [souche Gamma, variant brésilien (P.1)] ;
- ➔ 22 % : 21A [souche Delta, variant indien (B.1.617.2)].

– Analyse finale

L'âge médian des patients a été de 43 ans (min-max : 18 – 90 ans), dont 17 % ≥ 60 ans et 3 % ≥ 75 ans, 49 % étaient des hommes. La quasi-totalité des patients (99,4 %) avait au moins un facteur de risque de la COVID-19 grave selon les critères prédéfinis dans le protocole à l'inclusion ; les principaux facteurs de risques ont été l'obésité (74 %), l'âge ≥ 60 ans (17 %) et le diabète (16 %). La majorité des patients était de statut séronégatif à l'inclusion (79,0 %) et 21,0 % avaient des anticorps anti-SARS-

CoV-2 détectables. Près de la moitié des patients (55 %) avait une forme légère de la COVID-19 à l'inclusion et 47 % ont reçu le traitement dans les 3 jours suivants les symptômes.

Une détection moléculaire du génome viral et une recherche de mutations ont été réalisées chez 55 % des échantillons disponibles. Les variants les plus fréquents ont été :

- ➔ 20 % : 21H [souche Mu, variant sud-américain (B.1.621)] ;
- ➔ 11 % : 20J [souche Gamma, variant brésilien (P.1)] ;
- ➔ 58 % : 21A, 21I, 21J [souche Delta, variant indien (B.1.617.2)].

Résultats

– Critère de jugement principal

Dans l'analyse intermédiaire (tableau 1), l'incidence des hospitalisations ou décès toutes causes à J29 (population ITTm) a été plus faible dans le groupe ayant reçu le molnupiravir que dans le groupe placebo : 7,3 % (28/385) *versus* 14,1 % (53/377) ; avec une différence ajustée de -6,8 % ; IC_{95%} : [-11,3 ; -2,4] ; p = 0,0012 par rapport au placebo ; soit une réduction du risque relatif d'environ 50 % (HR : 0,51 [IC_{95%} : 0,32 ; 0,81]).

Tableau 1. Principaux résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude MOVE-OUT (population ITTm)

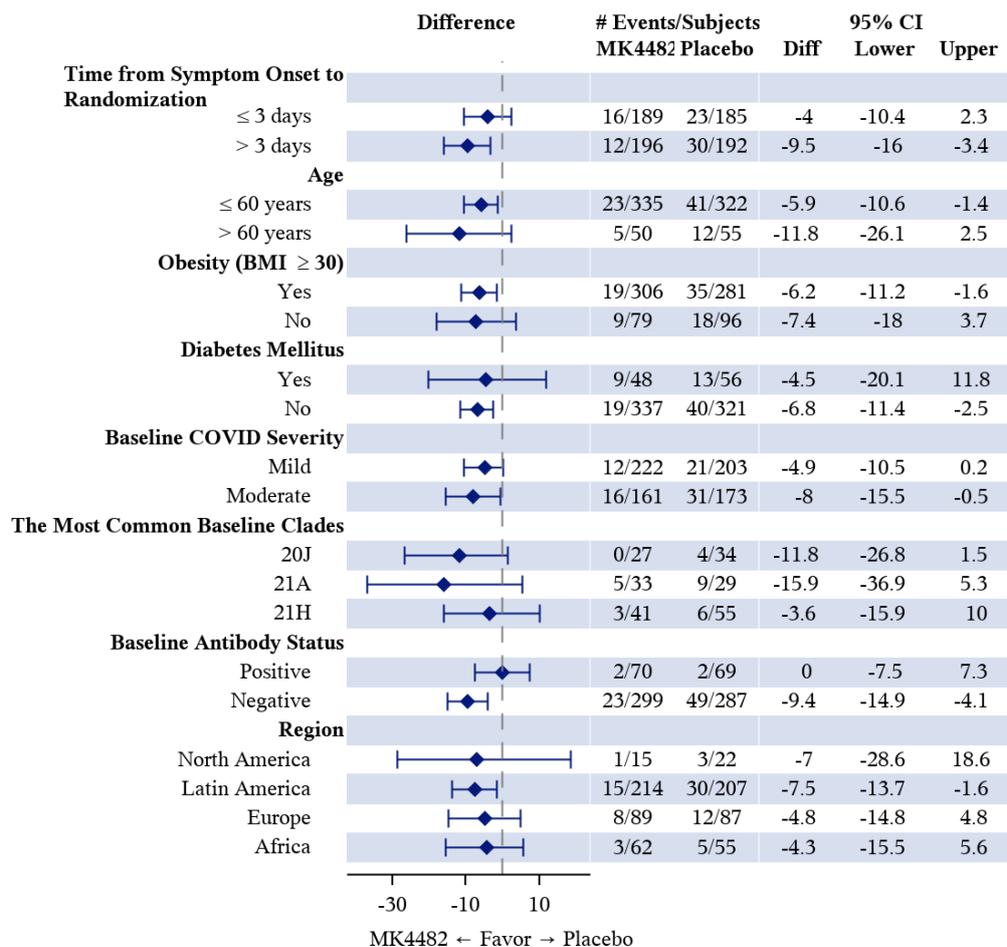
	Molnupiravir (N = 385)	Placebo (N = 377)	Différence de risque [IC _{95%}]*	P-value
Critère de jugement principal				
Hospitalisations ou décès toutes causes à J29, n (%)	28 (7,3)	53 (14,1)	-6,8 [-11,3 ; -2,4]	0,0012
➔ Hospitalisation	28 (7,3)	52 (13,8)	-	-
➔ Décès	0 (0)	8 (2,1)	-	-
➔ Statut de survie inconnu**	0 (0)	1 (0,3)	-	-

* Différence de risque molnupiravir-placebo selon la méthode de Miettinen et Nurminen stratifié sur l'apparition des symptômes de COVID-19 (≤3 jours *versus* >3 [4-5] jours).

** Les sujets dont le statut est inconnu au jour 29 sont comptés comme échec (hospitalisation ou décès) dans l'analyse d'efficacité.

Les analyses en sous-groupes (figure 1) confortent l'efficacité du molnupiravir selon les caractéristiques à l'inclusion. Cependant, chez les patients ayant des anticorps totaux dirigés contre la nucléocapside, l'incidence des hospitalisations et des décès toutes causes à J29 a été comparable entre les deux groupes : 2,9 % (2/ 70) *versus* 2,9 % (2/ 69).

Figure 1. Analyse en sous-groupes de l'incidence des hospitalisations ou décès à J29 (Analyse intermédiaire)



Dans l'analyse finale (tableau 2), l'incidence des hospitalisations ou décès toutes causes à J29 (population ITTm) a été plus faible dans le groupe ayant reçu le molnupiravir que dans le groupe placebo : 6,8 % (48/709) versus 9,7 % (68/699) ; avec une différence ajustée de -3,0 % ; IC_{95%} : [-5,9 ; -0,1] ; p = 0,0218 par rapport au placebo ; soit une réduction du risque relatif d'environ 30 % ; IC_{95%} : [1% ; 51%].

Tableau 2. Principaux résultats de l'analyse finale de l'étude MOVE-OUT (population ITTm)

	Molnupiravir (N = 709)	Placebo (N = 699)	Différence de risque [IC _{95%}]*	p-value†
Critère de jugement principal				
Hospitalisations ou décès toutes causes à J29, n (%)	48 (6,8)	68 (9,7)	-3,0 [-5,9 ; -0,1]	0,0218
➔ Hospitalisation	48 (6,8)	67 (9,6)	-	-
➔ Décès	1 (0,1)	9 (1,3)	-	-
➔ Statut de survie inconnu**	0 (0)	1 (0,1)	-	-

* Différence de risque molnupiravir-placebo selon la méthode de Miettinen et Nurminen stratifié sur l'apparition des symptômes de COVID-19 (≤3 jours versus >3 [4-5] jours).

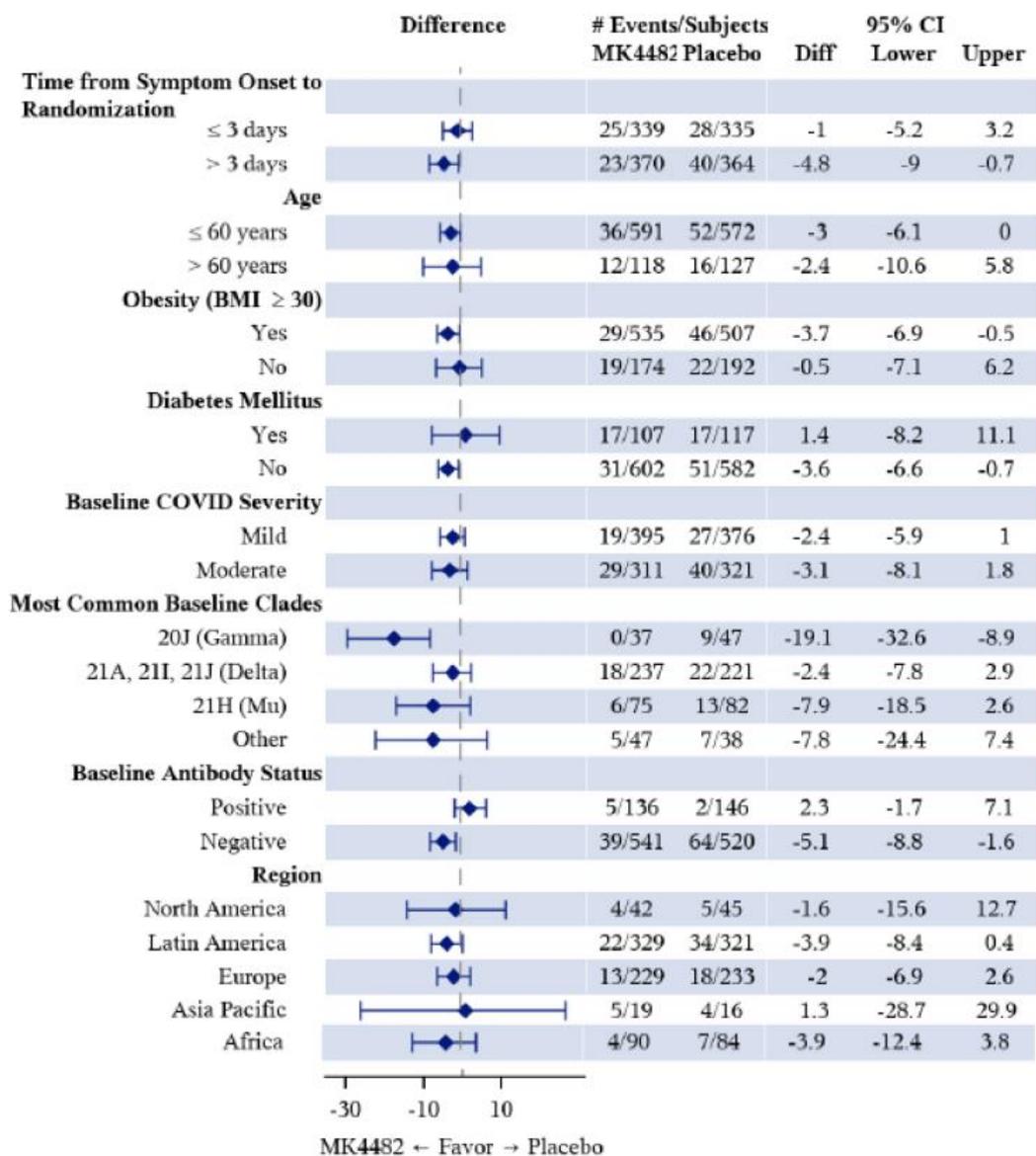
† Valeur p nominale unilatérale (le test d'hypothèse définitive a eu lieu lors de l'analyse intermédiaire définie de manière prospective lorsque la limite d'efficacité a été franchie et que l'efficacité a été démontrée).

** Les sujets dont le statut est inconnu au jour 29 sont comptés comme échec (hospitalisation ou décès) dans l'analyse d'efficacité.

Les analyses en sous-groupes (figure 2) ne permettent pas de conclure de manière robuste sur l'incidence des hospitalisations et des décès toutes causes à J29 selon les caractéristiques à l'inclusion en particulier :

- chez les patients ayant des anticorps totaux dirigés contre la nucléocapside : 3,7 % (5/136) dans le groupe molnupiravir *versus* 1,4 % (2/146) dans le groupe placebo, soit une différence 2,3 IC_{95%} = [-1,7 ; 7,1] ;
- chez les patients ayant été infectés par le variant Delta (clades 21A, 21I et 21J) : 7,6 % (18/237) *versus* 10,0 % (22/221), soit une différence de -2,4 % ; IC_{95%} = [-7,8 ; 2,9] ;
- chez les patients inclus en Europe : 5,7 % (13/229) *versus* 7,7 % (18/233), soit une différence de -2,0 % ; IC_{95%} = [-6,9 ; 2,6].

Figure 2. Analyse en sous-groupes de l'incidence des hospitalisations ou décès à J29 (Analyse finale. Briefing book FDA)

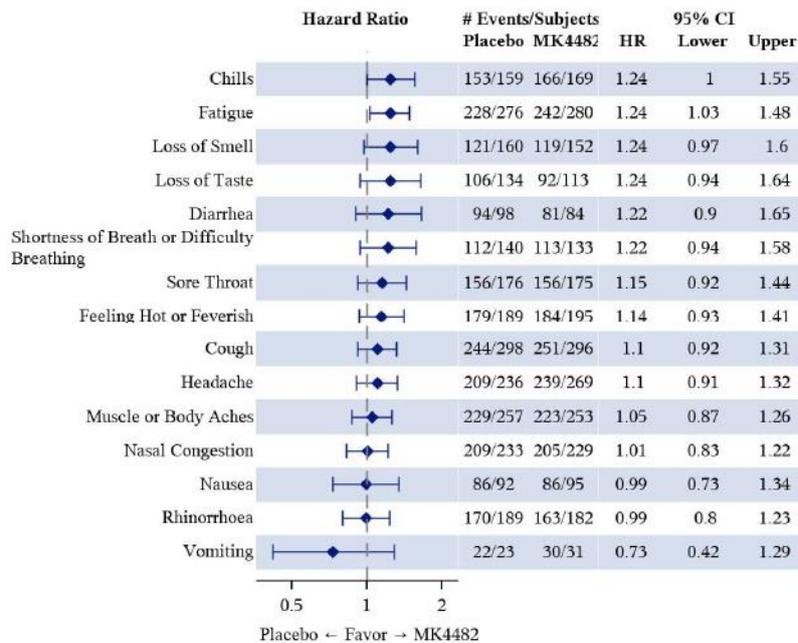


– Critères secondaires (analyse intermédiaire)

Les résultats finaux concernant les critères secondaires ne sont pas présentés dans les documents déposés par le laboratoire. Seules les données de l'analyse intermédiaire sont disponibles et détaillées ci-après.

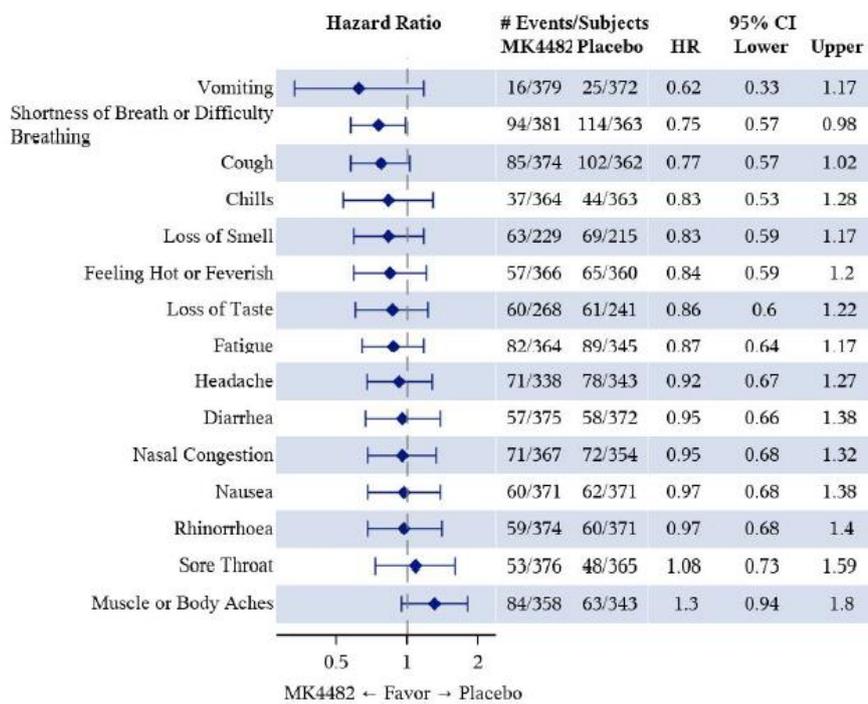
Délai d'amélioration durable/résolution des signes et symptômes attribuables à la COVID-19 jusqu'au J29 (figure 3)

Figure 3. Forest Plot pour le délai d'amélioration durable ou de résolution des signes et symptômes jusqu'au jour 29 (Population ITTm)



Délai de progression de chaque symptôme de COVID-19 à J29 (figure 4).

Figure 4. Forest Plot pour le délai de progression des signes et symptômes jusqu'au jour 29 (Population ITTm)



Amélioration clinique évaluée à partir de l'échelle OMS à 11 points à J29

La plupart des sujets (> 98 %) des deux groupes d'intervention avaient un score de base de 2 (symptomatique ; capable d'entreprendre de manière indépendante des activités personnelles habituelles avec des symptômes). La majorité des sujets dans les deux groupes d'intervention (66,3 %) ont atteint un score de 0 (non infecté ; aucun ARN viral détecté) ou 1 (asymptomatique ; ARN viral détecté) au jour 29.

Réponse virologique (Variation moyenne de l'ARN viral J3 à J5)

Le pourcentage de sujets ayant obtenu une charge virale (ARN du SARS-CoV-2) indétectable dans les échantillons plasmatiques par PCR qualitative a été comparable pour les deux groupes à différents temps (J3, J5 ou fin de traitement, J10, J15 et J29), dans l'ensemble et quel que soit le titre d'ARN du SARS-CoV-2 à l'inclusion (> 10⁶ et ≤ 10⁶ copies/mL).

Cependant, la réponse virologique a été analysée de façon exploratoire ce qui ne permet pas de conclure sur l'impact sur la réduction de la charge virale (cf. tableaux 3 et 4).

Tableau 3. Variation moyenne de la charge virale (ARN du SARS-CoV-2 en log₁₀ copies/mL) par rapport aux valeurs à l'inclusion à partir d'un prélèvement nasopharyngé (Population ITTm)

Visite	Molnupiravir			Placebo		
	N	Moyenne	Variation moyenne (ET) ^a	N	Moyenne	Variation moyenne (ET) ^a
Titre ARN SARS-CoV-2 (log ₁₀ copies/mL)						
Inclusion	314	6,85		304	6,99	

J3	301	5,82	-1,04 (1,263)	290	6,16	-0,82 (1,211)
J5 (EOT)	285	4,80	-2,09 (1,471)	286	5,29	-1,72 (1,485)
J10	267	3,70	-3,18 (1,660)	263	3,86	-3,11 (1,645)
J15	266	3,20	-3,69 (1,754)	245	3,32	-3,61 (1,755)
J29	186	2,90	-4,08 (1,644)	193	2,91	-4,22 (1,635)

Titre ARN SARS-CoV-2 (log₁₀ copies/mL) chez les sujets avec un titre ≤ 10⁶ copies/mL à l'inclusion

Inclusion	86	4,58		76	4,60	
J3	83	3,88	-0,67 (1,255)	74	4,43	-0,16 (1,292)
J5 (EOT)	76	3,56	-1,00 (1,175)	71	3,67	-0,89 (1,481)
J10	71	3,05	-1,49 (1,018)	68	3,16	-1,37 (1,222)
J15	70	3,01	-1,51 (1,159)	67	3,07	-1,54 (1,228)
J29	47	2,81	-1,76 (1,070)	43	2,85	-1,72 (1,003)

Titre ARN SARS-CoV-2 (log₁₀ copies/mL) chez les sujets avec un titre > 10⁶ copies/mL à l'inclusion

Inclusion	228	7,71		228	7,79	
J3	218	6,56	-1,17 (1,242)	216	6,75	-1,04 (1,098)
J5 (EOT)	209	5,25	-2,49 (1,367)	210	5,82	-2,00 (1,384)
J10	196	3,94	-3,79 (1,406)	195	4,10	-3,71 (1,312)
J15	196	3,26	-4,47 (1,180)	178	3,41	-4,39 (1,203)
J29	139	2,93	-4,87 (0,886)	150	2,93	-4,93 (0,923)

^a Mean and mean change from baseline is based on the measurements of participants with values at both baseline and the time point assessed.

Baseline measurements are defined as the latest record before first dose for each participant.

SD=Standard deviation.

N=Number of participants with baseline and at least one postbaseline test result at the time point assessed.

Day 3 includes post-baseline records up to day 4 relative to randomization. EOT (Day 5) includes post-baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

The quantitative assay is the Q2 SARS-CoV-2 Viral Load Quantitation Assay by RT-PCR.

The assay LLOQ is 500 copies/ml and ULOQ is 500,000,000 copies/ml. Postbaseline results that are below LLOQ or above ULOQ are included in the mean and mean change from baseline, with the imputed value 499 and 500,000,001, respectively.

Analysis only includes participants with baseline SARS-CoV-2 RNA titer ≥ 500 copies/mL.

Tableau 4. Proportion de sujets ayant négativé la charge virale (ARN du SARS-CoV-2) en fonction du temps par prélèvement nasopharyngé (Population ITTm)

Visite	Molnupiravir		Placebo		Différence
	n/N	% [IC _{95%}] ^a	n/N	% [IC _{95%}] ^a	
Tous les sujets					
Inclusion	0/331	0,0 [0,0 ; 1,1]	0/329	0,0 [0,0 ; 1,1]	0,0 [-1,2 ; 1,2]
J3	10/317	3,2 [1,5 ; 5,7]	8/317	2,5 [1,1 ; 4,9]	0,6 [-2,2 ; 3,5]
J5 (EOT)	19/311	6,1 [3,7 ; 9,4]	24/311	7,7 [5,0 ; 11,3]	-1,6 [-5,7 ; 2,5]
J10	44/296	14,9 [11,0 ; 19,4]	43/287	15,0 [11,1 ; 19,6]	-0,1 [-5,9 ; 5,8]

J15	98/280	35,0 [29,4 ; 40,9]	99/280	35,4 [29,8 ; 41,3]	-0,2 [-8,1 ; 7,6]
J29	175/257	68,1 [62,0 ; 73,7]	182/267	68,2 [62,2 ; 73,7]	-0,1 [-8,1 ; 7,8]

Sujets avec un titre $\leq 10^6$ copies/mL à l'inclusion^a

Inclusion	0/95	0,0 [0,0 ; 3,8]	0/94	0,0 [0,0 ; 3,8]	0,0 [-4,0 ; 3,9]
J3	9/91	9,9 [4,6 ; 17,9]	6/92	6,5 [2,4 ; 13,7]	3,4 [-5,0 ; 12,2]
J5 (EOT)	16/89	18,0 [10,6 ; 27,5]	19/90	21,1 [13,2 ; 31,0]	-3,2 [-14,9 ; 8,6]
J10	30/88	34,1 [24,3 ; 45,0]	29/86	33,7 [23,9 ; 44,7]	0,4 [-13,6 ; 14,3]
J15	48/83	57,8 [46,5 ; 68,6]	50/84	59,5 [48,3 ; 70,1]	-0,8 [-15,1 ; 13,4]
J29	65/79	82,3 [72,1 ; 90,0]	58/80	72,5 [61,4 ; 81,9]	9,6 [-3,5 ; 22,5]

Sujets avec un titre $> 10^6$ copies/mL à l'inclusion^a

Inclusion	0/227	0,0 [0,0 ; 1,6]	0/227	0,0 [0,0 ; 1,6]	0,0 [-1,7 ; 1,7]
J3	1/217	0,5 [0,0 ; 2,5]	1/217	0,5 [0,0 ; 2,5]	0,0 [-2,1 ; 2,1]
J5 (EOT)	3/213	1,4 [0,3 ; 4,1]	3/215	1,4 [0,3 ; 4,0]	0,0 [-2,7 ; 2,8]
J10	13/200	6,5 [3,5 ; 10,9]	12/194	6,2 [3,2 ; 10,6]	0,3 [-4,7 ; 5,4]
J15	48/190	25,3 [19,3 ; 32,1]	44/189	23,3 [17,5 ; 30,0]	1,9 [-6,8 ; 10,6]
J29	107/174	61,5 [53,8 ; 68,8]	118/181	65,2 [57,8 ; 72,1]	-3,8 [-13,8 ; 6,2]

^a 95% CI is based on Clopper-Pearson method.

^b The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.

^c The subgroups are classified based on the Q2 SARS-CoV-2 Viral Load Quantitation Assay.

n=Number of participants with undetectable SARS-CoV-2 RNA at the corresponding visit.

N=Number of participants with a qualitative assay result of SARS-CoV-2 RNA at the corresponding visit.

Day 3 includes post-baseline records up to day 4 relative to randomization. EOT (Day 5) includes post-baseline records from day 5 (relative to randomization) up to day 7. End of treatment visits occurring earlier than day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

The qualitative assay is the Roche cobas® SARS-CoV-2 RT-PCR.

Analysis only includes participants with detectable SARS-CoV-2 RNA at baseline.

En conclusion, les données d'efficacité montrent que l'incidence des hospitalisations ou décès toutes causes à J29 a été plus faible dans le groupe ayant reçu le molnupiravir que dans le groupe placebo : 6,8 % (48/709) versus 9,7 % (68/699) ; avec une différence ajustée de -3,0 %³¹ ; IC95% : [-5,9 ; -0,1] ; p = 0,0218 par rapport au placebo ; soit une réduction du risque relatif d'environ 30 % ; IC_{95%} : [1% ; 51%].

L'absence de patients vaccinés ou immunodéprimés inclus dans cette étude, ainsi que la transposabilité de l'étude en termes de cinétique de l'épidémie et des variants circulants sont des limites à l'interprétation des résultats. Il convient de noter l'absence de différence significative entre le molnupiravir et le placebo dans les sous-groupes de patients porteurs d'anticorps anti-SARS-CoV-2 naturels témoignant d'une infection antérieure (environ 20 % des patients inclus avaient des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectables) et chez les patients infectés par le variant Delta (environ 58 % des patients inclus étaient infectés par le variant Delta).

³¹ Différence de risque molnupiravir-placebo selon la méthode de Miettinen et Nurminen stratifié sur l'apparition des symptômes de COVID-19 (≤ 3 jours versus > 3 [4-5] jours).

➔ Activité antivirale *in vitro*

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« La NHC est active contre le SARS-CoV-2 d'après des essais menés en culture cellulaire avec des concentrations efficaces entraînant 50 % de l'effet maximum (CE50) comprises entre 0,67 et 2,66 µM dans des cellules A-549 et entre 0,32 et 2,03 µM dans des cellules Vero E6. »

Les données *in vitro* de sensibilité du molnupiravir aux différents variants montrent une activité neutralisante conservée sur l'ensemble des variants testés circulant actuellement (Tableau 5).

Tableau 5. Activité *in vitro* du molnupiravir contre les variants du SARS-CoV-2 à partir des données de l'étude MOVE-IN (étude de phase II) et de l'étude MOVE-OUT (étude phase II/III)

Lignée Pango	Dénomination OMS	NHC EC50 (µM) (Vero E6 cells)
B.1.1.7 (origine : Royaume-Uni)	Alpha	1,59
B.1.351 (origine : Afrique du Sud)	Bêta	1,77
P.1 (origine : Brésil)	Gamma	1,32
B.1.617.2 (origine : Inde)	Delta	1,68
WA1 (origine : États-Unis)	-	1,41

Le séquençage a été réalisé sur des échantillons avec un ARN du génome viral > 22 000 copies/mL.

La répartition des variants parmi les patients des études MOVE-IN et MOVE-OUT était représentative de celles circulant dans le monde au moment de la collecte (octobre 2020 – janvier 2021).

➔ Résistance

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« Les études pour évaluer la sélection de résistance à la NHC avec le SARS-CoV-2 dans des cultures cellulaires et les études cliniques n'ont pas été réalisées.

Des études de sélection de la résistance *in vitro* ont été menées avec d'autres coronavirus (virus de l'hépatite murine (MHV) et MERS-CoV) et ont montré une faible probabilité de développement de la résistance à la NHC. Après 30 passages en culture cellulaire, seule une diminution d'un facteur 2 de la sensibilité a été observée et aucune substitution d'acide aminé associée à la résistance à la NHC n'a été identifiée. La NHC a conservé une activité *in vitro* contre les virus présentant des substitutions de la polymérase (par exemple, F480L, V557L et E802D) associées à une diminution de la sensibilité au remdesivir, ce qui indique une absence de résistance croisée. »

4.5.2.2 Tolérance

➔ Etude MOVE-OUT

La population d'analyse de tolérance comportait 1 411 patients (710 dans le groupe molnupiravir *versus* 701 dans le groupe placebo).

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 30,4 % (216/710) dans le groupe molnupiravir *versus* 33,0 % (231/701) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : l'aggravation de la COVID-19 (7,8 % *versus* 9,8 %), la pneumonie associée à la COVID-19 (6,3 % *versus* 9,6 %), la diarrhée (2,3 % *versus* 3,0 %), la nausée (1,8 % *versus* 0,9 %), la pneumonie bactérienne (2,0 % *versus* 1,6 %) et l'augmentation des ALAT (1,7 % dans chaque groupe).

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les deux groupes : 8,0 % (57/710) *versus* 8,4 % (59/701) ; les plus fréquents ont été la diarrhée (1,7 % *versus* 2,1 %), la nausée (1,4 % *versus* 0,7 %) et les vertiges (1,0 % *versus* 0,7 %).

L'incidence des EI liés au traitement entraînant l'arrêt définitif du traitement a été comparable entre les deux groupes : 0,6 % (4/710) *versus* 0,4 % (3/701).

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été de 6,9 % (49/710) *versus* 9,6 % (67/701).

Deux (0,3 %) décès ont été rapportés dans le groupe molnupiravir contre 12 (1,7%) décès rapportés dans le groupe placebo dont 8 avant J 29.

➔ **Données issues du RCP actuellement en vigueur**

– Fertilité, grossesse et allaitement

« **Grossesse**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de LAGEVRIO chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP). Compte-tenu des données chez l'animal et du potentiel génotoxique (voir rubrique 5.3 du RCP), LAGEVRIO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Afin d'exclure l'exposition chez une femme enceinte, un test de grossesse devra être effectué avant la délivrance de LAGEVRIO. »

« **Allaitement**

Il n'est pas connu si le molnupiravir ou l'un de ses composants sont présents dans le lait maternel ou affectent la production de lait maternel ou ont un effet sur le nourrisson allaité. Les études chez l'animal allaitant exposé au molnupiravir n'ont pas été menées.

Sur la base des éventuels effets indésirables chez le nourrisson avec LAGEVRIO et de son potentiel génotoxique (voir rubrique 5.3 du RCP), l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant les 4 jours suivant la dernière dose de LAGEVRIO. »

– Données de sécurité préclinique :

« **Toxicité générale**

Une toxicité médullaire liée à la dose, réversible, affectant toutes les lignées cellulaires hématopoïétiques a été observée chez le chien à des doses à 17 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 0,4 fois la dose humaine recommandée (DHR)). Une légère diminution du nombre de cellules sanguines périphériques et de plaquettes a été observée après 7 jours de traitement par le molnupiravir évoluant vers des modifications hématologiques plus sévères après 14 jours de traitement. Aucune toxicité médullaire ou hématologique n'a été observée dans une étude de toxicité d'une durée de 1 mois chez la souris à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 19 fois la DHR) et dans une étude de toxicité d'une durée de 3 mois chez le rat à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 9,3 fois et 15 fois la DHR chez les femelles et les mâles, respectivement).

Une toxicité des os et du cartilage, consistant en l'augmentation de la densité du cartilage de croissance de la physe et de l'épiphyse avec des diminutions de l'os trabéculaire a été observée dans le fémur et le tibia de rats en croissance rapide dans une étude de toxicité d'une durée de 3 mois à une dose 500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 5,4 fois la DHR). Il n'y pas eu de toxicité des os ou du cartilage dans une étude de toxicité de 1 mois chez des rats en croissance rapide à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 4,2 et 7,8 fois la DHR chez les femelles et les mâles, respectivement), chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour pendant 14 jours (une exposition à la NHC de 1,6 fois la DHR), ou dans une étude de toxicité d'une durée de 1 mois chez la souris à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 19 fois la

DHR). Le cartilage de croissance n'est pas présent dans les squelettes matures ; par conséquent les résultats sur les os et le cartilage ne sont pas pertinents chez les humains adultes. La signification clinique de ces résultats pour les patients pédiatriques est inconnue.

Carcinogénèse

Les études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec le molnupiravir.

Mutagénèse

Le molnupiravir et la NHC se sont révélés positifs dans les tests *in vitro* de mutation inverse sur des bactéries (test d'Ames) avec et sans activation métabolique. Dans le test sur des rongeurs transgéniques Big Blue® (cII Locus), le molnupiravir n'a pas induit d'augmentation du taux de mutations. Par contre dans le test de mutagénicité *in vivo* Pig-a, les résultats ont été considérés comme équivoques. Le molnupiravir était négatif dans l'induction de lésions chromosomiques dans le test des micronoyaux *in vitro* (avec et sans activation métabolique) et des tests de micronoyaux *in vivo* chez le rat. Basé sur la totalité des données de génotoxicité, le molnupiravir est à faible risque de génotoxicité mais un risque mutagène ne peut être exclu sur la base des résultats dans le modèle Piga et test d'Ames.

Altérations sur la fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité, la capacité à s'accoupler ou sur le développement embryonnaire précoce lorsque le molnupiravir a été administré à des rats femelles ou mâles à des doses d'exposition à la NHC approximativement et respectivement 2 et 6 fois plus élevées que l'exposition à la DHR.

Développement

Dans une étude de développement embryo-foetal (DEF) chez le rat, le molnupiravir était administré par voie orale à des femelles gestantes à 0, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour du 6^e au 17^e jour de gestation (JG). Le molnupiravir a également été administré par voie orale à des femelles rates gestantes à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour du 6^e au 17^e JG dans une étude préliminaire de DEF. Les toxicités sur le développement comprenaient des pertes post-implantatoires, des malformations de l'œil, du rein et du squelette axial, et des variations des côtes à la dose de 1000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 8 fois la DHR), une diminution du poids des fœtus et un retard de l'ossification à une dose 2500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 2,9 fois la DHR). Il n'y pas eu de toxicité sur le développement à des doses s250 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 0,8 fois la DHR). Des toxicités maternelles incluaient une diminution de la consommation d'aliments et des pertes de poids, conduisant à des sacrifices précoces d'animaux individuels à la dose de 1000 mg/kg/jour, et une diminution du gain de poids corporel à la dose de 500 mg/kg/jour.

Dans une étude de DEF chez le lapin, le molnupiravir était administré par voie orale à des femelles gestantes à 0, 125, 400 ou 750 mg/kg/jour du 7^e au 19^e JG. La toxicité sur le développement était limitée à une réduction du poids des fœtus à la dose de 750 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 18 fois la DHR). Il n'y a pas eu de toxicité sur le développement à des doses s400 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 7 fois la DHR). Des toxicités maternelles incluaient une réduction de la consommation d'aliments et du gain de poids, et une production anormale de fèces à la dose de 750 mg/kg/jour. »

Se rapporter au RCP pour plus de précisions sur les risques identifiés, les contre-indications et les mises en garde et précautions d'emploi (cf. Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 03/12/2021).

Les risques identifiés dans le programme non clinique sont bien reportés dans le RCP :

- **Un risque foetotoxicité/térogène**
- **Un risque mutagène (l'analyse non clinique conduite à l'ANSM avait conclu qu'il n'était pas possible d'exclure un potentiel risque mutagène sur la base des résultats équivoques au test Pig-a et de la positivité au test d'Ames, et que les informations**

mentionnées dans le RCP initial proposé par la firme ne reflétaient pas suffisamment ce risque potentiel. La firme en a été informée et elle a modifié le RCP pour mentionner la possibilité d'un risque mutagène

- Des toxicités au niveau médullaires/hématologiques, sur les os et cartilage.

En conclusion, selon l'avis de l'ANSM : « l'analyse des données versées n'a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier mais les données portent sur un nombre très limité de patients ayant reçu molnupiravir (n =593). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec molnupiravir ont été la diarrhée, les nausées, les céphalées et les sensations de malaise et de façon non fréquente les rashes. Les données préliminaires de l'étude MOVE-OUT, ont montré un pourcentage faible d'arrêt de traitement liés à la survenue d'un effet indésirable ce qui peut laisser présager que l'adhérence au traitement molnupiravir sera correcte. »

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement de LAGEVRIO (molnupiravir) comporte 4 études en cours : trois études dans le traitement curatif dont une chez des patients hospitalisés et deux en ambulatoire ; et une étude dans le traitement préventif.

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
MOVE-IN* (MK-4482-001) (NCT04575584)	Phase IIb Hospitalisée	07/04/2022
MOVE-OUT (MK-4482-002) (NCT04575597)	Phase IIb (partie 1) non-hospitalisée	Q2 2022
MOVE-OUT (MK-4482-002) (NCT04575597)	Phase III (partie 2) non-hospitalisée	Q2 2022
MOVE-AHEAD Numéro Eu- draCT : 2021-000904-39	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du molnupiravir en prévention de la COVID-19 (infection au SARS-CoV-2 avec symptômes, confirmée par test de laboratoire) chez des adultes résidant au contact d'une personne ayant la COVID-19.	11/06/2022

4.5.4 Conclusion

Les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris depuis que le variant Delta est devenu prédominant, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le

variant Alpha était majoritaire. Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études. La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès³². **Ainsi, une 3ème dose de vaccin est recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse désormais être réalisée dès 5 mois après la primovaccination.** Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin.

Au vu du risque potentiel d'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les traitements curatifs permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc).

Le molnupiravir est le premier antiviral oral développé pour le traitement curatif des patients adultes atteints de formes légères à modérés de la COVID-19.

Aussi, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes atteints d'une forme légère à modéré de la COVID-19 qui ne nécessitent pas une supplémentation en oxygène et à risque d'évolution vers une forme grave dans le contexte épidémique actuel (5^{ème} vague de la COVID-19) ;
- du potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme sévère ou de décès ;
- de l'avis de l'ANSM ayant établi une présomption d'efficacité et de sécurité pour le molnupiravir dans la sous-indication octroyée ;
- des données *in vitro* suggérant une activité conservée du molnupiravir vis-à-vis des variants circulants préoccupants ;
- de la simplicité de son utilisation par sa forme gélule (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ;
- d'un plan de développement adapté,

Mais prenant en compte :

- la quantité d'effet relativement faible du molnupiravir en termes de réduction du risque de progression vers la forme grave de la COVID-19 (hospitalisation > 24 heures ou décès) d'environ 30 % dans l'étude MOVE-OUT, inférieure à celle décrite avec les anticorps monoclonaux malgré l'absence de comparaison directe (environ 80 %) ;
- des incertitudes majeures sur l'efficacité de ce traitement en raison d'une discordance importante entre les données recueillies sur la première période de l'étude MOVE-OUT (analyse intermédiaire) et celles recueillies sur la deuxième période (différence entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale) : 28 événements sur 385 (7,3 %) dans le bras molnupiravir

³² HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-ladefinition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-completeecontre-la-covid-19

contre 53 sur 377 (14,0 %) dans le bras placebo (période 1) ; 20 événements sur 324 (6,2 %) dans le bras molnupiravir contre 15 sur 322 (4,7 %) dans le bras placebo (période 2), soit une différence de +1,5 % IC_{95%} [-2,1 % ; +5,2 %] en défaveur du molnupiravir. Cette hétérogénéité significative d'effet entre les deux périodes d'inclusion pourrait s'expliquer par l'inclusion de malades différents (sujets plus âgés, moins souvent obèses, pathologies cardiaques et diabètes plus fréquents) et dans des centres différents de la première période. A noter que les caractéristiques des patients analysés sur la deuxième période sont plus proches de l'épidémiologie actuelle en France majoritairement représentée par le variant Delta ;

- des données limitées suggérant une moindre efficacité chez les patients infectés par le variant Delta ;
- des données limitées suggérant une absence d'efficacité chez les patients séropositifs à l'inclusion quelque soit la période d'analyse alors que la majorité des patients en France sont vaccinés contre la COVID-19 (75,8 % pour un schéma vaccinal à deux doses) ;
- l'absence de démonstration de l'impact du molnupiravir sur la négativation attendue de la charge virale ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable dans les études cliniques, sous réserve des risques identifiés dans le programme non clinique : risque foetotoxique/térogène, mutagène et des toxicités au niveau médullaire/hématologique sur les os et cartilage ;
- des incertitudes importantes qui demeurent sur le risque d'émergence de résistance, notamment chez les patients immunodéprimés ;
- du risque de perte de chance lié à un possible mésusage du molnupiravir en raison de son accessibilité en ville

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de commodité d'emploi (impact organisationnel)
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, LAGEVRIO (molnupiravir) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- LAGEVRIO (molnupiravir), dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant.

Considérant le contexte épidémique actuel de la 5ème vague de la COVID-19, le potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 et en tenant compte qu'il demeure des questions sur cet antiviral au mécanisme d'action de mutagénicité létale sur le virus et sur la robustesse de l'étude MOVE-OUT pour lesquels le laboratoire doit apporter des éléments complémentaires.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de LAGEVRIO (molnupiravir) dans l'indication « LAGEVRIO est indiqué dans le traitement de la COVID-19 en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes* :

- Les patients de **80 ans et plus** ;
- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- Les patients à risque de complications :
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandations de la Commission

La Commission relaye la demande de l'ANRS MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 19/11/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 03/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 06/12/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : audition de l'ANRS-MIE, la SPILF et l'association RENALOO Contribution écrite (Association des sclérodermiques de France, Association Française contre l'Amylose)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	LAGEVRIO 200 mg, gélule B/1 flacon en polyéthylène contenant 40 gélules (CIP : 34009 302 418 7 5)
Demandeur	MSD France
Classification ATC	Non encore attribué

8. Annexes

Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 3 décembre 2021

Annexe 2. ANRS-MIE. Population cible du Molnupiravir. Compte rendu de la réunion du 2 décembre 2021

LAGEVRIO 200 mg, 6 décembre 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr