



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir)

Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Validé par la CEESP le 26 avril 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	6
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
2. Complément A. Contexte de la demande	8
Abréviations et acronymes	10

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

La société Pfizer a déposé auprès de la Commission de Transparence un dossier de demande d'inscription de Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Aucun dossier d'évaluation économique n'a été déposé auprès de la CEESP.

La demande d'inscription concerne le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

La spécialité Paxlovid, a obtenu une AMM européenne conditionnelle centralisée le 28 janvier 2022, dans la même indication que celle sollicitée pour le remboursement.

La HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce le 20 janvier 2022 à la spécialité Paxlovid dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19. ».

En date du 17 avril, 8 192 prescriptions de Paxlovid ont été acceptées depuis le début de l'accès précoce (3 février 2022)¹. Ce rapport montre une augmentation lente et progressive du nombre de demandes depuis le début du dispositif. Le nombre de prescriptions hebdomadaires semble s'être stabilisé, avec 1 231 prescriptions en semaine 13, 1 270 prescriptions en semaine 14 et 1 273 prescriptions en semaine 15. Cette faible montée en charge, au regard de la population cible estimée (cf. section suivante), peut s'expliquer en partie par les difficultés d'accès à la plateforme mise à disposition des médecins généralistes pour la prescription de Paxlovid.

La Commission de la transparence de la HAS a reconnu un intérêt de santé publique et a octroyé un SMR important et une ASMR modérée (de niveau III) le 6 avril 2022 à la spécialité Paxlovid, dans l'indication pour laquelle l'évaluation est sollicitée².

1.1.1.2. Contexte clinique

La COVID-19 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital 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.

¹ Rapport du 11 avril au 17 avril 2022 sur le dynamique d'inclusion dans le cadre de l'accès précoce. Rapport élaboré par Pfizer à la demande de l'Ansm. Disponible sur : [Dynamique d'inclusion dans le cadre de l'accès précoce \(sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/paxlovid_06042022_avis_ct19768.pdf)

² Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité Paxlovid du 6 avril 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/paxlovid_06042022_avis_ct19768.pdf

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 4 avril 2022 de 489,78 millions de cas et 6,15 millions de décès dans le monde, dont respectivement 204,07 millions de cas et 1,9 millions de décès en Europe. En France, 26,2 millions de cas de COVID-19 confirmés et 142 784 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 5 avril 2022³. A noter qu'une étude publiée le 10 mars 2022 estime que 18,2 millions de décès à travers le monde seraient imputables à la COVID-19 (mesurés par la surmortalité définie par la différence entre le nombre de décès durant la pandémie et le nombre de décès attendus basé sur les taux de mortalité toutes causes des années précédentes) du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2021⁴.

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 %) ⁵.

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. D'après une enquête de la DREES datant de début 2021⁶, seuls 8 % des cas vus par les médecins généralistes étaient associés à un niveau de gravité important ou très important. Ainsi, la population incidente des patients éligibles à Paxlovid est estimée par la Commission de la Transparence à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de COVID-19².

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{7,8} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2.

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, 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 décès⁹.

³ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 06/04/2022].

⁴ Wang H. et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic : a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2021-21. The Lancet : 399, 10334, P1513-1536. Published online March 10, 2022. Disponible sur : [Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21 - The Lancet](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(22)00444-4)

⁵ 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/>

⁶ Enquête DRESS. Comment les médecins généralistes prennent-ils en charge les patients atteints de la Covid-19 ? N°1177. Janvier 2021. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/comment-les-medecins-generalistes-prennent-ils-en-charge-les>

⁷ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres>

⁸ 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.

⁹ 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. Disponible sur : 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

Les données préliminaires du Royaume-Uni relatives au variant Omicron¹⁰, actuellement prédominant, suggèrent que l'efficacité de deux doses du vaccin COMIRNATY contre les formes symptomatiques de la maladie pourrait être réduite comparativement à son efficacité contre les variants précédemment identifiés. L'efficacité contre les formes sévères pourrait toutefois être maintenue à un niveau élevé mais cela doit être confirmé. Les premières données d'efficacité vaccinale en vie réelle disponibles¹¹, suggèrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques non graves d'infection à SARS-CoV-2 dues au variant Omicron à 80 % pendant 1 à 2 mois, puis une chute de l'efficacité vaccinale à 34 % à partir du 4ème mois après la deuxième dose d'un vaccin COMIRNATY, et une remontée à 75 % deux semaines après une 3^{ème} dose¹².

Au vu du risque potentiel d'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par anticorps monoclonaux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, et 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 une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients.

Plusieurs antiviraux ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la Covid-19. Les données actuelles concernant le variant Omicron (B.1.1.529 / BA.1), suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté^{13, 14, 15, 16}. Les données d'activité in vitro disponibles des anticorps monoclonaux sur le variant Omicron montrent^{17, 18} :

- Pour RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et l'association bamlanivimab/étésevimab : une perte totale d'activité neutralisante ;
- EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité ;
- XEVUDY (sotrovimab) : conserve une activité neutralisante.

Cependant, les données d'activité neutralisante de ces traitements contre le sous-lignage BA.2 du variant Omicron actuellement majoritaire (84 %) suggèrent également une perte d'activité neutralisante du sotrovimab¹⁹.

Ainsi, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et accessibles en ville dans le traitement de la COVID-19.

¹⁰ [COVID-19 variants identified in the UK - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk)

¹¹ Andrews N. et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant. The New England Journal of Medicine. Published online : March 2, 2022. Disponible sur : [Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron \(B.1.1.529\) Variant | NEJM](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201859)

¹² Avis d'autorisation d'accès précoce de XEVUDY du 5 janvier 2022. Disponible sur : [XEVUDY 500 mg \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/infectieuses/covid-19/actualites/avis-d-autorisation-d-acces-precoce-de-xevudy)

¹³ Aggarwal A. et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv 2021.12.14.21267772. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

¹⁴ Cao Y. et al. B.1.1.529 escapes the majority of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies of diverse epitopes. bioRxiv 2021.12.07.470392. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

¹⁵ Planas D. et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. bioRxiv 2021.12.14.472630. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

¹⁶ Van Blargan L.A. et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv 2021.12.15.472828; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.15.472828>

¹⁷ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>

¹⁸ ANSM. Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants>

¹⁹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>

1.1.1.3. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I).

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) est estimé par l'industriel entre 20M€ et 50M€ TTC.

1.1.1.4. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

Dans le dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence, l'industriel déclare 3 études cliniques en cours (de phase II/III), caractérisées par des profils de patients différents.

1.1.1.5. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, deux contributions ont été transmises à la HAS. La contribution de l'association des sclérodermiques de France met en avant le surrisque de forme grave de la COVID-19 dans la sclérodermie systémique. L'association met en avant des impacts fonctionnels (aggravation de l'atteinte pulmonaire à long terme), psychologiques (fatigue, stress, dépression, impact sur la santé mentale), sociaux et relationnels (perte de capacité de travail, impact sur l'évolution professionnelle et impact financier, impact sur les relations intimes et sur l'équilibre familial en cas de forme longue). Pour l'association, l'avantage de Paxlovid est son utilisation à domicile. Les conséquences négatives mises en avant par cette contribution sont les nombreuses interactions médicamenteuses possibles.

Une contribution de l'AFPric (Association française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques) a également été versée au dossier. Cette contribution met en avant la nécessité d'évaluer la supériorité de Paxlovid par rapport aux autres médicaments d'un point de vue clinique et du point de vue de la qualité de vie des patients au moyen de données fiables, recueillies sur une période suffisamment longue.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

Conformément à l'article R. 161-71-3 du code de la sécurité sociale et à la [décision du Collège de la HAS du 18 septembre 2013 modifiée le 5 décembre 2018](#), lorsqu'une évaluation économique est requise, l'entreprise doit soumettre à la CEESP un dossier d'évaluation économique au moment de sa demande d'inscription.

En l'espèce, compte tenu des revendications de Pfizer sur le niveau d'ASMR et sur le chiffre d'affaires prévisionnel, le 7 avril 2022, le collège de la HAS a rendu une décision d'éligibilité de Paxlovid à l'évaluation économique par la CEESP.

Aucune analyse économique n'a été déposée.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA hors taxes prévisionnel en 2e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel.

Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été déposée.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu :

- du caractère parfois grave de la maladie, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs,
- de l'absence de traitement curatif disponible et donc du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la COVID-19,
- et du contexte d'urgence sanitaire dans lequel s'inscrit ce médicament et sa mise à disposition en ville via un circuit simplifié.

Constatant que :

- aucun élément n'a été fourni pour permettre d'évaluer l'efficacité de Paxlovid dans la prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ;
- l'impact budgétaire de Paxlovid sur les dépenses d'assurance maladie est inconnu car non documenté par l'industriel.

La CEESP conclut qu'elle ne peut pas évaluer ni l'efficacité ni l'impact budgétaire de Paxlovid dans l'indication concernée et qu'elle souhaite disposer d'un dossier d'évaluation économique au plus tard dans les 5 mois à compter de la date du présent avis.

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 1. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	PAXLOVID® 150 mg/100 mg, B/30 comprimés pelliculés
Laboratoire	Pfizer
Domaine thérapeutique	Virologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM conditionnelle en date du 28 janvier 2022 dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19
Indication demandée au remboursement	Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Majeure (ASMR I)
Statut particulier	Non
Accès précoce	La HAS a attribué une autorisation d'accès précoce le 20 janvier 2022 à la spécialité Paxlovid dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19. »
Population cible	Population cible : Non communiquée
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : Non communiquée
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : Non communiqué
CA annuel	CA dans l'indication : estimé entre 20 et 50 millions d'euros TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Non communiquée

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de Paxlovid est la molécule PF-07321332 associé au ritonavir. La molécule PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique spécifique de la protéase 3C-like (3CL) des coronavirus, y compris la protéase 3CL du SARS-CoV-2, enzyme nécessaire à la réplication du virus. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.

Paxlovid contient également du ritonavir, puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 ayant pour rôle d'inhiber le métabolisme médié par le CYP3A de PF-07321332, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de PF-07321332. Le PF-07321332 est essentiellement éliminé par voie rénale avec une demi-vie d'élimination moyenne de 6,1 heures lorsqu'il est co-administré avec le ritonavir.

Pathologie concernée	Maladie à coronavirus 2019 (COVID-2019)
Prise en charge thérapeutique	Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication sollicitée.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
EMA	Agence européenne du médicament
HAS	Haute Autorité de santé

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

