

Décision n° 2022.0023/DC/SEM du 20 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PAXLOVID

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 janvier 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER pour la spécialité PAXLOVID, reçue le 23 décembre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées au demandeur ;
Vu les éléments reçus ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 janvier 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 11 janvier 2022, figurant à l'annexe I ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 17 décembre 2021, figurant à l'annexe II ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament PAXLOVID, dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».

Le laboratoire PFIZER a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament 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 » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande et selon les recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19 constitue une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dès lors que la maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital du fait de complications. En semaine 52, selon les données de Santé Publique France, le taux d'incidence était de 1908 cas pour 100 000 habitants. En outre, 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 mois.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM puisque du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, du fait du niveau de 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, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.
- S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë 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.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de tolérance, de praticité d'emploi et de parcours de soin compte tenu de la quantité d'effet du PAXLOVID en termes de réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28) de 87,8 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose, des données virologiques suggérant une réduction importante de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 1 log10 copies/mL), des données in vitro suggérant une activité conservée du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omicron, de la simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

PAXLOVID 150 / 100 mg, comprimés pelliculés (PF-07321332/ritonavir)

B/30 comprimés pelliculés (Code CIP : 34009 302 455 1 4)

du laboratoire PFIZER

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 ».

Le Collège souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Le Collège rappelle que le traitement doit être administré dans les 5 jours suivants l'apparition des symptômes et que sa mise en œuvre, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que PAXLOVID est destiné à compléter la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Compte tenu des nombreuses contre-indications médicamenteuses et interactions médicamenteuses liées au ritonavir chez les patients relevant de l'indication du PAXLOVID, le Collège souhaite la rapide mise à jour des bases de données de médicaments et au-delà la mise à disposition des prescripteurs d'un outil pratique d'aide à la prescription.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe III de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 janvier 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de l'ANSM et ses annexes

Annexe II : avis de la CT

Annexe III : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

PF-07321332/ritonavir

PAXLOVID 150 mg/ 100 mg**Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 17 janvier 2022**

- 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 favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **PAXLOVID est indiqué dans le 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. »

Compte tenu du risque majeur d'interactions médicamenteuses lié au ritonavir chez des patients polymédiqués notamment ceux ayant des facteurs de risque associés à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique), la Commission souhaite la mise à disposition des prescripteurs d'un document ou d'un dispositif d'aide à la prescription pour faciliter la gestion des interactions médicamenteuses.

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.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	12
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	13
5.	Conclusions de la Commission	28
6.	Recommandation de la Commission	28
7.	Informations administratives et réglementaires	30
8.	Annexes	30

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de PAXLOVID 150 mg / 100 mg (PF-07321332/ ritonavir) comprimé pelliculé dans l'indication du « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».

Cette indication est la même que celle approuvée par l'EMA dans le cadre de l'article 5(3). En effet, 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 PAXLOVID pour le traitement de la COVID-19.

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est un nouvel antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. 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.

Les études de pharmacocinétique menées sur PF-07321332 ayant montré une demi-vie d'élimination terminale courte (4-5h), 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.

Selon l'avis de l'ANSM, les données *in vitro* montrent une activité conservée de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) contre les variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Lambda (C.37) du SARS-CoV-2 avec des valeurs de CE50 de 41,0 nM, 127,2 nM, 24,9 nM, 21,2 nM, 15,9 nM dans des cellules Vero E6 Pgp knockout. Le variant Beta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible avec une sensibilité réduite d'environ 4 fois par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

Les données de l'activité antivirale contre le variant Omicron n'ont pas été fournies par le laboratoire à l'appui de la demande d'autorisation accès précoce (AAP). Toutefois, au vu du mécanisme d'action, un impact significatif sur l'activité antivirale du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) n'est pas attendu.

Le médicament PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 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 10 décembre 2021 par le laboratoire Pfizer auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) dans l'indication du traitement des patients adultes atteints de la COVID-19.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 11/01/2022 dans l'indication : « PAXLOVID est indiqué dans le 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. »

Pour cette évaluation, le laboratoire a fourni les rapports de l'analyse intermédiaire (45 % de l'effectif total de l'étude, à la date du 26/10/2021) de l'étude EPIC-HR. Ces données vont être présentées dans cet avis. La présentation préliminaire de l'analyse finale du critère principal a été mise à disposition et montre un niveau d'efficacité du même ordre que celui des données intermédiaires. Le rapport final a été transmis par le laboratoire le 12/01/2022 après que l'ANSM ait rendu son avis sur la présomption d'efficacité et de sécurité de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). Cet avis présentera donc uniquement les données intermédiaires sur lesquelles l'ANSM a fondé son évaluation.

La Commission note que les résultats de l'analyse finale semblent cohérents avec les données de l'analyse intermédiaire et n'appellent pas de remarque particulière, sous réserve d'un examen ultérieur par la commission de transparence.

2. Indication

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

« Traitement du COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».

Sous-indications pour lesquelles l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées : « PAXLOVID est indiqué dans le 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. »

3. Posologie et mode d'administration

« Posologie

PF-07321332 doit être co-administré avec le ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement co-administré avec le ritonavir, les concentrations plasmatiques de PF 07321332 seront insuffisantes pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Recommandations posologiques et durée du traitement

La posologie recommandée est de 300 mg de PF 07321332 (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

PAXLOVID doit être administré dès que possible après que le diagnostic de COVID-19 et **dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.**

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PAXLOVID chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Insuffisance rénale modérée

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose de PAXLOVID doit être réduite à 150 mg de PF-07321332/100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une augmentation de la toxicité due à une surexposition (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement).

Le blister quotidien est séparé en deux parties, chacune contenant 2 comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir, correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard.

Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale **modérée** doivent être alertés sur le fait **qu'un seul comprimé de PF-07321332** doit être pris avec le comprimé de ritonavir **toutes les 12 heures**.

Insuffisance rénale sévère

La dose appropriée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'a pas encore été déterminée (voir rubrique 6 du RCP). Dans l'attente de données complémentaires, PAXLOVID est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min).

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère et modérée

Aucun ajustement posologique de PAXLOVID n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh).

Insuffisance hépatique sévère

Aucune donnée pharmacocinétique ou de sécurité n'est disponible concernant l'utilisation de PF-07321332 ou du ritonavir chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh), par conséquent, PAXLOVID est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale.

PAXLOVID peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés. »

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 xxx, 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 11 janvier 2022 de 308 458 509 cas et 5 492 595 décès dans le monde, dont respectivement 112 496 063 cas et 1 701 319 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 2021².**

En semaine 52 (27 décembre 2021-02 janvier 2022), selon les données de Santé Publique France (SPF), il a été observé une accélération extrêmement marquée de la circulation du SARS-CoV-2 liée à la progression très rapide du variant Omicron et une augmentation des nouvelles hospitalisations. En semaine 52, 74 % des tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron. **Le taux de reproduction effectif est de 1,61. Au niveau national, le taux d'incidence était de 1908 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 %)³.

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 mois⁴.

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'épidémiologie⁵,⁶. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha⁷.

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France (74 % des tests criblés à la semaine

² 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].

³ 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].

⁴ 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].

⁵ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

⁶ 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

⁷ 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

52)⁸. Les 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.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations incluses dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹¹.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et selon les recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{12,13} 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.

⁸ Santé Publique France. Point épidémiologique N°96. 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

⁹ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.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 Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹² 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].

¹³ 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.

Le 4 janvier 2022, l'estimation de la couverture vaccinale à partir de Vaccin COVID était de 77,2 % pour une primo-vaccination complète et de 38,1 % pour la dose de rappel. Parmi les 12 ans et plus, 89,8 % avaient reçu une primo-vaccination complète.

Chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 72,9 %.

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.

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-2¹⁴. 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 pendant la période de circulation du variant Delta, 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 décès¹⁵. 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-2¹⁶. Par ailleurs, si les personnes les plus à risque de

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzal 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>

forme grave de COVID-19 ou de décès sont les plus âgés ainsi que celles souffrant de comorbidités¹⁷, 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 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'âge¹⁸.

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 3 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^{19,20,21}.

A noter que les données préliminaires du Royaume-Uni (Pr Ferguson) relatives au variant Omicron²², 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 autres variants. 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 disponibles (*test negative case-control design*), issues d'une publication en pré-print²³, 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 % à 1-2 mois, avec toutefois 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 dose de rappel. Les données permettant de conclure formellement sur ces niveaux d'efficacité ne pourront pas être disponibles avant plusieurs semaines. **Dans ce contexte, il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de freiner la circulation du virus, en particulier le renfort de gestes barrières et des mesures de distanciation physique ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale des personnes n'ayant pas encore pu bénéficier d'une dose de rappel.**

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)²⁴.

¹⁷ 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

¹⁸ 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-le-vaccin-a-arnm-comirnaty

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ HAS. COVID -19 : Deux recommandations pour contrer Omicron et ses conséquences. 24 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306955/fr/covid-19-deux-recommandations-pour-contrer-omicron-et-ses-consequences [Consulté le 03/01/2022].

²² <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>

²³ Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rieckard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

²⁴ DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de PAXLOVID sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement des adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère.

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/étésevimeab **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^{27,28}.

A ce jour, seuls le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et le REGKIRONA (regdanvimab) disposent d'une AMM dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 chez les sujets (à partir de 12 ans pour l'association casirivimab/imdevimab et 18 ans pour le regdanvimab) à risque de développer une forme grave²⁹. A noter que le REGKIRONA (regdanvimab) ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

Plus récemment (16 décembre 2021) :

- ➔ le sotrovimab (XEVUDY), anticorps monoclonal du laboratoire GSK a obtenu une AMM européenne dans l'indication : « XEVUDY est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ». Il bénéficie actuellement d'un accès précoce post-AMM en France³⁰ ;

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-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 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].

²⁸ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Bamlanivimab 35 mg/mL solution à diluer pour perfusion/ étésevimeab 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-etesevimeab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association> [Consulté le 10/08/2021].

²⁹ 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].

³⁰ HAS. XEVUDY (sotrovimab) : traitement curatif de l'infection de SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce. Mise en ligne le 7 janvier 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308138/fr/xevudy-sotrovimab [Consulté le 12/01/2022].

- ➔ le remdesivir (VEKLURY), antiviral du laboratoire Gilead a obtenu une AMM européenne dans l'indication : « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 »³¹. Il ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté^{32,33,34,35}.

Les données d'activité *in vitro* disponibles des anticorps monoclonaux sur le variant Omicron montrent³⁶ :

- ➔ RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et l'association bamlanivimab/étésevimab : une perte totale d'activité neutralisante ;
- ➔ REGKIRONA (regdanvimab), non disponible à ce jour en France : une perte totale d'activité neutralisante ;
- ➔ EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) : conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité ;
- ➔ XEVDY (sotrovimab) : conserve une activité neutralisante.

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.

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 extra-corporelle (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-19³⁷.

³¹ EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 13-16 December 2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-13-16-december-2021> [Consulté le 12/01/2022].

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ 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>

³⁶ DGS-Urgent N°2022-03. Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron. 04/01/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> Consulté le [05/01/2022].

³⁷ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents au PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) au regard des connaissances médicales avérées, à savoir les associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab, ainsi que le sotrovimab 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.

Toutefois, dans le contexte du variant Omicron, XEVUDY (sotrovimab) 500 mg est le seul comparateur cliniquement pertinent.

REGKIRONA (regdanvimab) et VEKLURY (remdesivir) ne disposent pas encore de dispositif de prise en charge en France.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) identifiés sont les associations d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab ainsi que le sotrovimab. A noter que l'ATUc de l'association bamlanivimab/étésevimab est suspendue depuis le 31 décembre 2021 compte tenu de l'émergence du variant Omicron et de l'activité non optimale sur le variant Delta.

Le REGKIRONA (regdanvimab) et le VEKLURY (remdesivir) n'étant **pas encore disponible, ni pris en charge en France, ils ne peuvent être considérés comme des traitements appropriés.**

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté.

Par ailleurs, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles³⁸, 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 territoire³⁹, **aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.**

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

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 l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Le traitement doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

³⁸ Kreuzberger N et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 2;9(9):CD013825.

³⁹ Ministère des Solidarités et de la Santé. Etablissements administrant le traitement par anticorps monoclonaux contre la COVID-19. Disponible sur : <https://www.sante.fr/cf/lieux-traitement-covid-anticorps-monoclonaux.html> [Consulté le 10/08/2021].

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 11/01/2022 que l'efficacité et la sécurité de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg /100 mg, comprimés sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce :

« PAXLOVID est indiqué dans le 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. »

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

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg /100 mg, comprimés représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins 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 rapports de l'analyse intermédiaire (45 % de l'effectif total de l'étude, à la date du 26/10/2021) de l'étude EPIC-HR. La présentation préliminaire de l'analyse finale du critère principal a été mise à disposition et montre un niveau d'efficacité du même ordre que celui des données intermédiaires.

Le rapport final a été transmis par le laboratoire le 12/01/2022 après que l'ANSM ait rendu son avis sur la présomption d'efficacité et de sécurité de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

L'efficacité et la tolérance de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ont été évaluées dans une étude de phase II/III (EPIC-HR), de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, contrôlée *versus* placebo, a été réalisée chez 3 100 patients adultes symptomatiques non hospitalisés pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire.

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique et si les patients avaient reçu ou devaient recevoir un traitement par anticorps monoclonal COVID-19 selon l'évaluation de l'investigateur au moment de la randomisation.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19 en raison de leur immunodépression ou d'un traitement immuno-modulateur (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 ces études n'ont pas été réalisées 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 PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) : 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 Omicron (74 % des tests criblés)⁴⁰.

4.5.2.1 Efficacité

L'étude EPIC-HR a été réalisée dans 359 centres dans 21 pays⁴¹ (aucun centre français) (date de début de recrutement : 6 novembre 2021).

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, non hospitalisés, avoir une infection à SARS-CoV-2 symptomatique confirmée en laboratoire par RT-PCR (méthode privilégiée) ou par d'autres tests moléculaires ou antigéniques qui détectent l'ARN ou la protéine virale. Les symptômes devaient être présents depuis 5 jours ou moins et les patients devaient avoir au moins une des comorbidités associées à un risque élevé de développer une forme grave prédéfinie dans le protocole, notamment :

- ➔ âge ≥ 60 ans ;
- ➔ obésité ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ;
- ➔ tabagisme actif ;
- ➔ pathologie immunosuppressive ou utilisation prolongée de médicaments immunosuppresseurs :
 - corticostéroïdes équivalents à la prednisone $\geq 20 \text{ mg/ jour}$ pendant au moins 14 jours consécutifs dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude,
 - traitements biologiques, immunomodulateurs ou chimiothérapie anti-cancéreuse dans les 90 jours précédant l'inclusion dans l'étude,
 - infection par le VIH avec un nombre de cellules CD4 $< 200 \text{ mm}^3$ et une charge virale $< 400 \text{ copies/mL}$;
- ➔ maladie pulmonaire chronique (y compris l'asthme) ;
- ➔ hypertension artérielle ;
- ➔ antécédents cardiaques graves ;
- ➔ diabète type 1 ou 2 ;
- ➔ maladie rénale chronique ;
- ➔ drépanocytose ;
- ➔ troubles du développement neurologique ;
- ➔ cancer actif ;
- ➔ dépendance vis-à-vis d'un dispositif médical ou technologie.

Les critères de non-inclusion comportaient les sujets vaccinés contre le SARS-CoV-2 avant la visite du jour 34 ou ayant des antécédents connus d'infection antérieure par la COVID-19, les patients atteints d'une infection par le VIH non contrôlée (charge virale $> 400 \text{ copies/mL}$), les patients sous dialyse ou ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 a été interdite dans les 28 jours précédant la première dose de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) et pendant le traitement de l'étude.

⁴⁰ Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 30 décembre 2021 Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

⁴¹ Argentine, Brésil, Bulgarie, Colombie, République Tchèque, Hongrie, Inde, Japon, République de Corée, Malaisie, Mexique, Pologne, Porto Rico, Russie, Afrique du Sud, Espagne, Taiwan, Thaïlande, Turquie, Ukraine et Etats-Unis.

Les femmes enceintes ou allaitantes ne pouvaient être incluses dans l'étude et les sujets en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace stricte ou abstinence. Toutes les femmes fertiles devaient s'engager à utiliser une méthode de contraception.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le PF-07321332, 300 mg en association au ritonavir 100 mg ou le placebo deux fois par jour par voie orale (1 comprimé toutes 12 heures) pendant 5 jours.

La durée totale du suivi a été de 24 semaines (fin de l'étude).

Le critère de jugement principal a été le taux d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28. L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée sur la population mITT⁴².

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (dits critères secondaires clés) ont été :

- ➔ Taux d'hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28. L'analyse de ce critère a été réalisée sur la population mITT1⁴³ (patients ayant des symptômes de COVID-19 < 5 jours avant la première dose et ayant eu au moins une visite post-inclusion, et n'ayant pas reçu ou ne devant pas recevoir d'anticorps monoclonaux dirigés contre la COVID-19) ;
- ➔ Temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28.

Les autres critères de jugement secondaires devaient être testés séquentiellement par la procédure Hochberg :

- ➔ Temps (jours) jusqu'à la résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 ;
- ➔ Proportion de patients ayant une saturation en oxygène périphérique au repos ≥ 95 % aux jours 1 et 5 ;
- ➔ Nombre de visites médicales liées à la COVID-19 au jour 28.

Autre critère secondaire (non hiérarchisé) : la variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (copies/mL) mesurée par RT-PCR à partir de prélèvements nasaux, aux jours 3, 5, 10 et 14.

Résultats de l'analyse intermédiaire

Population de l'étude EPIC-HR

Un total de 1 361 patients (45% de l'effectif total de l'étude) a été inclus dans l'analyse intermédiaire à la date du 26/10/2021 dont 678 patients dans le groupe PF-07321332/ritonavir et 683 dans le groupe placebo. L'analyse des résultats d'efficacité a été faite sur différentes populations :

- ➔ 774 patients dans la population « mITT » ;
- ➔ 1 219 patients dans la population « mITT1 » ;
- ➔ 1 330 patients dans la population « mITT2 »⁴⁴.

A la date de l'analyse intermédiaire, 109 patients ont arrêté précocement le traitement à l'étude : 7,1 % dans le groupe PF-07321332/ritonavir *versus* 8,9 % dans le groupe placebo. Les principales raisons

⁴² Population « mITT » définie telle que l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, avec au moins une visite post inclusion jusqu'à J28, traités dans les 3 jours après le début des symptômes du COVID et n'ayant pas reçu ni devant recevoir de traitement par anticorps monoclonal anti-COVID.

⁴³ Population « mITT1 » définie telle que l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, avec au moins une visite post inclusion jusqu'à J28, traités dans les 5 jours après le début des symptômes du COVID et n'ayant pas reçu ni devant recevoir de traitement par anticorps monoclonal anti-COVID.

⁴⁴ Population « mITT2 » définie telle que l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, avec au moins une visite post inclusion jusqu'à J28 et traités dans les 5 jours après apparition des symptômes et n'ayant pas reçu ni devant recevoir de traitement par anticorps monoclonal anti-COVID.

d'arrêts du traitement ont été : la survenue d'un évènement indésirable (3,3 % [45/1 361]) ou un retrait de consentement du patient (3,5 % [47/1 361]).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge moyen a été de 45 ans (dont 11,4 % $\geq$ 65 ans et 2,9 % $\geq$ 75 ans) ; 52 % étaient des hommes. Les principaux facteurs de risque de développer une forme sévère de la COVID-19 prédéfinis dans le protocole étaient un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ (79,4 % dont 36,7 % $> 30 \text{ kg/m}^2$), un tabagisme actif (36,8 %), une hypertension artérielle (32,4 %), un âge ≥ 60 ans (18,7 %, dont 11,4 % > 65 ans et environ 3 % > 75 ans) et un diabète de type 2 (12,9 %). La plupart des sujets avaient 1 (41,1 %) ou 2 (36,3 %) facteurs de risque. Les autres facteurs de risque étaient moins représentés, notamment ceux associés à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression : 0,9 % ; cancer : 0,3 % ; insuffisance rénale chronique : 0,6 %).

Un taux élevé de patients (55,6 %) étaient séropositifs à l'inclusion pour les anticorps anti-S. La charge virale moyenne (ET) à l'inclusion a été de 4,71 (2,78) $\log_{10}$ copies/mL (CV médiane : 5,26 [min. – max. : 0,00 – 9,13] $\log_{10}$ copies/mL).

La majorité des patients n'avait pas reçu ou ne devait pas recevoir un anticorps monoclonal anti-COVID (91,8 %). La durée des symptômes a été inférieure ou égale à trois jours pour 63,1 % des patients (population mITT pour l'analyse principale).

➔ Critère de jugement principal

– Taux d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 (patients ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 3 jours avant la première dose)

Dans la population mITT, l'incidence des hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 chez les patients ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 3 jours avant la première dose a été plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 0,8 % (3/389) *versus* 7,0 % (27/385) ; avec une différence ajustée de -6,3 % ; IC_{95%} : [-9,04 ; -3,59] ; $p < 0,0001$ par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 89,1 %**.

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 7 dans le groupe placebo.

L'analyse en sous-groupes du critère de jugement principal en fonction de la charge virale à l'inclusion a été pré-spécifiée au protocole. A noter que dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale $< 4 \log_{10}$ copies/mL, le nombre d'évènement (hospitalisation ou décès à J28) a été faible dans les deux groupes : 0/124 dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) *versus* 1/119 dans le groupe placebo. Le bénéfice semble plus prononcé chez les patients ayant une charge virale élevée ($\geq 4 \log_{10}$ copies/mL), ainsi que chez les patients séronégatifs à l'inclusion.

Chez les patients séropositifs à l'inclusion, le nombre d'évènements rapporté a été faible dans les 2 groupes : 0/217 dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) et 3/204 dans le groupe placebo ; et aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Chez les sujets fumeurs à l'inclusion, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes : 2/140 cas *versus* 5/151 cas.

➔ Critères de jugement secondaires clés (analyse hiérarchisée)

- Taux d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 (patients ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 5 jours avant la première dose)

Les analyses mITT1 sont considérées comme plus représentatives de la population d'intérêt (traitement instauré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et la recommandation posologique).

Dans l'analyse mITT1, l'incidence des hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 chez les patients ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 5 jours avant la première dose a été plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 1,0 % (6/607) *versus* 6,7 % (41/612) ; avec une différence ajustée de -5,77 % ; IC_{95%} : [-7,92 ; -3,61] ; $p < 0,0001$ par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 85,2 %** (tableau 3).

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 10 décès dans le groupe placebo.

Dans les analyses en sous-groupes, chez les patients séropositifs à l'inclusion, le nombre d'événement rapporté a été faible dans les deux groupes : 1/344 dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) et 5/332 dans le groupe placebo ; et aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Chez les sujets fumeurs à l'inclusion, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes : 3/221 cas *versus* 8/239 cas.

Tableau 1. Résultats du critère de jugement principal et secondaire – analyse intermédiaire

	PAXLOVID	Placebo	Différence de risque [IC _{95%}]*	P-value
Critère de jugement principal (population mITT)	N = 389	N = 385		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (0,8)	27 (7,0)	-6,32 [-9,04 ; -3,59]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (0,8)	27 (7,0)	-	-
➔ Décès	0 (0)	7 (1,8)	-	-
Analyses en sous-groupes (population mITT)				
– Charge virale < 4 log ₁₀ copies/mL	N' = 124	N' = 119		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	0	1 (0,8)	-0,84 [-2,48 ; 0,8]	NS
➔ Hospitalisation	0	1 (0,8)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-
– Charge virale ≥ 4 log ₁₀ copies/mL	N' = 240	N' = 242		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (1,3)	24 (9,9)	-8,81 [-12,89 ; -4,74]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (1,3)	24 (9,9)		
➔ Décès	0	7 (2,9)		
– Sérologie anti-SARS-CoV-2 négative	N' = 168	N' = 175		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (1,8)	24 (13,7)	-12,17 [-17,74 ; -6,60]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (1,8)	24 (13,7)	-	-
➔ Décès	0	7 (4,0)	-	-

– Sérologie anti-SARS-CoV-2 positive	N' = 217	N' = 204		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	0	3 (1,5)	-1,48 [-3,14 ; 0,18]	NS
➔ Hospitalisation	0	3 (1,5)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-
– Patients fumeurs	N' = 140	N' = 151		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	2 (1,4)	5 (3,3)	-1,91 [-5,40 ; 1,57]	NS
➔ Hospitalisation	2 (1,4)	5 (3,3)		
➔ Décès	0	1 (0,7)		
– Patients non- fumeurs	N'=248	N'=234		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	1 (0,4)	22 (9,4)	-9,12 [-12,99 ; -5,25]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	1 (0,4)	22 (9,4)		
➔ Décès	0	6 (2,6)		
Critère de jugement secondaire (population mITT1)	N'' = 607	N'' = 612		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	6 (1,0)	41 (6,7)	-5,77 [-7,92 ; -3,61]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	6 (1,0)	41 (6,7)	-	-
➔ Décès	0	10 (1,6)	-	-
Analyses en sous-groupes (population mITT1)				
– Charge virale < 4 log₁₀ copies/mL	N' = 222	N' = 217		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	1 (0,5)	3 (1,4)	-0,93 [-2,72 ; 0,85]	NS
➔ Hospitalisation	1 (0,5)	3 (1,4)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-
– Charge virale ≥ 4 log₁₀ copies/mL	N' = 348	N' = 355		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	5 (1,4)	36 (10,1)	-8,83 [-12,25 ; -5,40]	< 0,001
➔ Hospitalisation	5 (1,4)	36 (10,1)	-	-
➔ Décès	0	10 (2,8)	-	-
– Sérologie anti-SARS-CoV-2 négative	N' = 256	N' = 272		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	5 (2,0)	36 (13,2)	-11,45 [-15,89 ; -7,02]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	5 (2,0)	36 (13,2)	-	-
➔ Décès	0	9 (3,3)	-	-
– Sérologie anti-SARS-CoV-2 positive	N' = 344	N' = 332		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	1 (0,3)	5 (1,5)	-1,22 [-2,66 ; 0,21]	NS
➔ Hospitalisation	1 (0,3)	5 (1,5)	-	-
➔ Décès	0	1 (0,3)	-	-

– Patients fumeurs	N' = 221	N' = 239		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (1,4)	8 (3,3)	-2,02 [-4,78 ; 0,75]	NS
➔ Hospitalisation	3 (1,4)	8 (3,3)	-	-
➔ Décès	0	1 (0,4)	-	-
– Patients non- fumeurs	N' = 385	N' = 373		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (0,8)	33 (8,8)	-8,15 [-11,20 ; -5,11]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (0,8)	33 (8,8)	-	-
➔ Décès	0	9 (2,4)	-	-

* The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.
IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée.

➔ Autres critères (analyse exploratoire)

– Réponse virologique (Variation de la charge virale ($\log_{10}$ copies/mL) entre l'inclusion et J5 (tableau 2))

La charge virale a été analysée de façon exploratoire chez un nombre limité de patients dans cette étude. Les résultats de l'analyse intermédiaire suggèrent une réduction importante de la charge virale à J5 chez les patients ayant reçu le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) comparé au groupe placebo (différence d'environ 1 $\log_{10}$ copies/mL).

Tableau 2. Variation moyenne de la charge virale à J5 (ARN du SARS-CoV-2 en $\log_{10}$ copies/mL mesuré par RT-PCR) par rapport aux valeurs à l'inclusion à partir d'un prélèvement nasopharyngé – analyse intermédiaire

	PAXLOVID	Placebo	Différence	IC _{80%}
Population mITT				
A l'inclusion, n	179	201		
CV moyenne (ET) à l'inclusion	5,73 (2,25)	5,46 (2,24)		
A J5, n	144	159		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J5	-2,99 (0,12)	-1,96 (0,12)	-1,03 (0,16)	[-inf. ; -0,89]
Population mITT1				
A l'inclusion, n	269	303		
CV moyenne (ET) à l'inclusion	5,41 (2,24)	5,11 (2,23)		
A J5, n	211	240		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J5	-2,69 (0,10)	-1,75 (0,09)	-0,93 (0,13)	[-inf. ; -0,83]
Population mITT2				
A l'inclusion, n	294	331		
CV moyenne (ET) à l'inclusion	5,47 (2,20)	5,15 (2,23)		
A J5, n	233	266		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J5	-2,81 (0,14)	-1,85 (0,13)	-0,96 (0,12)	[-inf. ; -0,86]

Les sujets sont exclus de l'analyse si charge virale indétectable à l'inclusion, donnée manquante, échantillons prélevés sur site non nasopharyngé et utilisation d'écouvillons locaux.

Variation de la charge virale modélisée par ANCOVA.

Analyse mITT ajustée sur le traitement, la charge virale à l'inclusion, la région géographique et le statut sérologique.

Analyse mITT1 ajustée sur le traitement, la charge virale à l'inclusion, la région géographique, le statut sérologique et le délai des symptômes.

Analyse mITT2 ajustée sur le traitement, la charge virale à l'inclusion, l'utilisation des anticorps anti-COVID-19, la région géographique, le statut sérologique et le délai des symptômes.

Résultats de l'analyse finale (présentation préliminaire)

Une présentation préliminaire de l'analyse finale de l'étude EPIC-HR a par ailleurs été transmise dans l'attente du rapport final. Au 11/12/2021, 2 246 patients (1 120 dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), 1 126 dans le groupe placebo) ont été inclus dans l'analyse finale. Les caractéristiques de la population de l'étude demeurent similaires à celles de l'analyse intermédiaire en termes d'âge, de facteurs de risque, de statut sérologique et de délai entre apparition des symptômes et début du traitement.

Selon le rapport de l'ANSM, la quasi-totalité des sujets (98 %) inclus dans l'étude EPIC-HR étaient infectés par le variant Delta (principalement 21J). Et sur la base de cette présentation préliminaire, les résultats de l'analyse finale semblent cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire : dans la population mITT, la proportion d'événements (hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes) était de 6,531 % dans le groupe placebo versus 0,723 % dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) : différence : 5,81 %, $p < 0,0001$. Dans la population mITT1, la proportion d'événements était de 6,400 % dans le groupe placebo versus 0,781 % dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) : différence : 5,62 %, $p < 0,0001$. A J28, aucun décès n'a été rapporté dans le groupe PAXLOVID contre 12 décès dans le groupe placebo. Par ailleurs, sur la base de l'analyse exploratoire complétée, la réduction de la charge virale au cours des 5 jours de traitement semblait demeurer également plus importante (de 0,93 $\log_{10}$ copies/mL) dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) par rapport au groupe placebo.

En conclusion, les données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire montrent une réduction significative de l'incidence des hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 :

- ➔ chez les patients qui ont été traités **dans les 3 jours** suivant l'apparition des symptômes (population mITT) : 0,8 % *versus* 7,0 % ; avec une différence ajustée de -6,3 IC_{95%} : [-9,04 ; -3,59] ; $p < 0,0001$; soit une **réduction du risque relatif de 89,1 %** ;
- ➔ chez les patients qui ont été traités **dans les 5 jours** suivant l'apparition des symptômes (population mITT1) : 1,0 % *versus* 6,7 % ; avec une différence ajustée de -5,76 % ; IC_{95%} : [-7,92 ; -3,61] ; $p < 0,0001$; soit une **réduction du risque relatif de 85,2 %**.

Cependant, le faible nombre d'événement chez les patients ayant une charge virale $< 4 \log_{10}$ copies/mL (0 cas *versus* 1 cas), ainsi que chez les patients séropositifs à l'inclusion (0 cas *versus* 3 cas), ne permettent pas de conclure sur le bénéfice apporté par le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) dans ces sous-groupes d'intérêt. L'impact sur la réduction des hospitalisations liées à la COVID-19 et des décès toutes causes à J28 semble plus prononcé chez les patients ayant une charge virale élevée ($\geq 4 \log_{10}$ copies/mL), ainsi que chez les patients séronégatifs à l'inclusion.

Par ailleurs, le très faible nombre de patients immunodéprimés inclus dans cette étude (< 1%) et l'absence d'analyse des données en fonction du variant criblé, 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.

Les résultats de l'analyse intermédiaire (analyse exploratoire) suggèrent une réduction importante de la charge virale à J5 chez les patients ayant reçu le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) comparé au groupe placebo (différence d'environ 1 log₁₀ copies/mL). Cependant, il convient de noter l'absence de données sur la négatification attendue de la charge virale.

Les données préliminaires de l'analyse finale semblent cohérentes avec les résultats de l'analyse intermédiaire.

➔ Propriétés pharmacodynamiques selon le RCP actuellement en vigueur :

« Activité antivirale *in vitro* »

PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 de cellules dNHBE, une lignée de cellules épithéliales bronchiques humaines primaires (valeur EC₅₀ de 61,8 nM et valeur EC₉₀ de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF-07321332 a présenté une activité antivirale en culture cellulaire (les valeurs EC₅₀ étant ≤ 3 fois dans la gamme des faibles nanomolaires par rapport à USA WA1/2020) contre les isolats de SARS-CoV-2 appartenant aux classes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) Lambda (C.37). Le variant Beta (B.1.351) était le moins sensible des variants testés, avec une sensibilité environ 4 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020.

Des données *in vitro* sur l'activité antivirale du PF-07321332 contre le variant Omicron sont en cours d'évaluation. Au vu du mécanisme d'action il n'est pas attendu d'impact significatif sur l'activité antivirale du traitement.

Résistance

Aucune information sur la résistance aux antiviraux n'est actuellement disponible concernant PF 07321332 avec le SARS-CoV-2. Les études visant à évaluer la sélection de la résistance à PF 07321332 avec le SARS-CoV-2 en culture cellulaire et les études cliniques n'ont pas été complétées. Seule une étude de sélection de la résistance *in vitro* avec la protéase 3CL du virus de l'hépatite murine (MHV) est disponible. Elle a montré une diminution de 4,4 à 5 fois de la sensibilité à PF 07321332 contre les virus mutants présentant 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) dans la protéase MHV 3CL après 10 passages en culture cellulaire. La pertinence de ce phénomène pour le SARS-CoV-2 n'est pas connue. »

4.5.2.2 Tolérance

➔ Etude EPIC-HR (analyse intermédiaire)

La population d'analyse de tolérance a inclus 1 349 patients : 672 dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) *versus* 677 patients dans le groupe placebo. Le tableau 3 présente un résumé des événements indésirables (EI) rapportés :

Tableau 3. Evénements indésirables (EI) survenus pendant le traitement

	PAXLOVID (N = 672)	Placebo (N = 677)
Patients avec EI (n, %)	133 (19,8)	151 (22,3)
– lié au traitement	49 (7,3)	29 (4,3)
Patients avec EI grave (n, %)	13 (1,9)	46 (6,8)
– lié au traitement	1 (0,1)	0
Patients avec EI de grade 3 ou 4 (n, %)	21 (3,1)	48 (7,1)
– lié au traitement	3 (0,4)	4 (0,6)
Patients avec EI graves de grade 5 (décès) (n, %)	0	10 (1,5)
– lié au traitement	0	0
Patients ayant interrompu le traitement à l'étude en raison d'un EI (n, %)	16 (2,4)	29 (4,3)
– lié au traitement	7 (0,1)	3 (0,4)
Patients ayant subi une réduction de dose ou un arrêt temporaire du traitement en raison d'un EI (n, %)	1 (0,1)	4 (0,6)
– lié au traitement	0	3 (0,4)

L'incidence des EI (quelle que soit la gravité et la causalité avec le traitement) a été comparable entre les deux groupes de traitement : 19,8 % (133/672) dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) *versus* 22,3 % (151/677) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI grave ou sévère (Grade 3-4) était néanmoins plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 3,1 % *versus* 7,1 %. Ces EI rapportés ont été essentiellement en lien avec la maladie COVID-19 sous-jacente. Dix décès (1,5 %) ont été rapportés dans le groupe placebo, tous dus à la COVID-19 et l'atteinte respiratoire (hypoxie, insuffisance ou détresse respiratoire) contre aucun décès dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

Les EI (toutes causes confondues) les plus fréquemment rapportés ont été les dysgueusies (4,8 %), la diarrhée (3,9 %), les nausées (1,9 %), les céphalées (1,5 %), les vomissements (1,3 %) et la pyrexie (1,2 %) dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) ; la pneumonie liée à la COVID-19 (3,4 %), les nausées (2,1 %), la diarrhée (1,9 %), la COVID-19 (1,8 %) et les céphalées (1,6 %) dans le groupe placebo. A noter que l'hypertension a été rapportée plus fréquemment chez les patients ayant reçu PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) (n = 6 ; 0,9 %) par rapport à ceux ayant reçu le placebo (n = 1 ; 0,1 %) mais ces hypertensions ne présentaient pas de critères de gravité, étaient transitoires et se sont résolues spontanément sans interruption du traitement pour la grande majorité. Aucune n'a été considérée reliée au traitement.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 1 %) dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo ont été la dysgueusie (3,7 % *versus* 0,1 %) et la diarrhée (1,9 % *versus* 0,3 %). A l'exception d'un cas de dysgueusie dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) qui était sévère (grade 3), tous les autres cas de dysgueusie ainsi que les cas de diarrhée étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus. A noter que la dysgueusie est un effet très fréquent et connu du ritonavir.

Un cas grave a été considéré relié au traitement au ritonavir par l'investigateur : il s'agit d'un cas avec inconfort thoracique, dyspnée et palpitations qui s'est résolu au cinquième jour.

➔ Données issues du RCP actuellement en vigueur

– Fertilité, grossesse et allaitement

« Femmes en âge de procréer

Il n'existe pas de données humaines sur l'utilisation de PAXLOVID pendant la grossesse permettant de renseigner sur le risque d'effets indésirables sur le développement associé au médicament. Les femmes en âge de procréer doivent éviter d'être enceintes pendant le traitement par PAXLOVID.

L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Il convient de conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode contraceptive alternative efficace ou une méthode de contraception « barrière » supplémentaire pendant le traitement par PAXLOVID, et jusqu'au cycle menstruel après l'arrêt de PAXLOVID.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de PF-07321332 chez la femme enceinte.

Les données animales concernant PF-07321332 ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP).

Des données provenant d'un grand nombre de femmes enceintes exposées au ritonavir pendant leur grossesse n'indiquent aucune augmentation du taux de malformations congénitales par rapport aux taux observés dans les programmes de surveillance des malformations congénitales dans la population générale. Les données animales concernant le ritonavir ont cependant montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP).

PAXLOVID n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de PAXLOVID pendant l'allaitement.

L'excrétion du PF-07321332 dans le lait humain ou animal, et ses éventuels effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité, ou ses éventuels effets sur la production de lait ne sont pas connus. Des données publiées limitées rapportent que le ritonavir est excrété dans le lait humain. Il n'existe aucune donnée sur les effets du ritonavir sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par PAXLOVID.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet de PAXLOVID sur la fertilité.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet de PF-07321332 sur la fertilité. PF-07321332 n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3 du RCP).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du ritonavir sur la fertilité. Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat.

– Données de sécurité préclinique

Aucune étude de sécurité non clinique n'a été menée sur PF-07321332 en association avec le ritonavir.

Toxicologie

Les études de toxicité en administration répétée, d'une durée allant jusqu'à 1 mois, de PF-07321332 chez le rat et le singe n'ont montré aucun effet toxique.

Les études de toxicité après administration répétée du ritonavir chez l'animal ont permis d'identifier les principaux organes cibles comme étant le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les changements hépatiques ont été observés éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient

accompagnés d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire de la rétine et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études menées chez les rongeurs avec le ritonavir, mais n'ont pas été observées chez le chien. Des données ultrastructurales suggèrent que ces changements rétinien pourraient être secondaires à une phospholipidose. Cependant, les essais cliniques n'ont révélé aucune preuve de modifications oculaires induites par le médicament chez l'être humain. Toutes les modifications thyroïdiennes étaient réversibles à l'arrêt du ritonavir. Les données chez l'homme n'ont révélé aucune altération cliniquement significative des tests de la fonction thyroïdienne.

Des modifications rénales incluant une dégénérescence tubulaire, une inflammation chronique et une protéinurie ont été relevées chez le rat et sont considérées comme attribuables à une maladie spontanée spécifique à l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale cliniquement significative n'a été relevée dans les essais cliniques.

Cancérogenèse

PAXLOVID n'a pas été évalué pour son potentiel cancérogène.

PF-07321332 n'a pas été évalué pour son potentiel cancérogène.

Les études de cancérogenèse à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique dans ces espèces, mais sont considérées comme non pertinentes pour l'être humain.

Génotoxicité

PAXLOVID n'a pas été évalué pour son potentiel de génotoxicité.

PF-07321332 n'était pas génotoxique dans une batterie de tests, y compris la mutagénicité bactérienne, l'aberration chromosomique en utilisant des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 et le test in vivo du micronoyau chez le rat.

Le ritonavir s'est révélé négatif pour l'activité mutagène ou clastogène dans une batterie de tests in vitro et in vivo, y compris le test de mutation inverse bactérien d'Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, le test du lymphome de souris, le test du micronoyau de souris et les tests d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains.

Toxicité sur la reproduction

PF-07321332

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, aucun effet lié à PF-07321332 sur la fertilité et la performance de reproduction n'ont été observés à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui représente 12x/4,3x sur la base de la $C_{\max}/ASC_{24}$ humaine prédite à une dose de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg répartie en 2 prises par jour.

La toxicité embryo-fœtale potentielle de PF-07321332 a été évaluée chez le rat et le lapin. Aucun effet lié à PF-07321332 n'a été observé sur le développement embryo-fœtal chez le rat jusqu'à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour (marge d'exposition de 16x/7,8x sur la base de la $C_{\max}/ASC_{24}$ totale par rapport aux expositions humaines prévues à une dose de PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg répartie en deux prises par jour). Dans l'étude de développement embryo-fœtal menée chez le lapin, des effets toxiques liés à PF-07321332 sont observés par une diminution du poids corporel des fœtus à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour en présence d'effets non toxiques de faible amplitude sur le poids corporel et la consommation alimentaire maternels. Ces résultats n'étaient pas présents à la dose intermédiaire de 300 mg/kg/jour (10x/2,8x $C_{\max}/ASC_{24}$ par rapport à l'exposition clinique attendue).

Ritonavir

Le ritonavir n'a produit aucun effet sur la fertilité chez le rat.

La toxicité sur le développement observée chez le rat (embryolétalité, diminution du poids corporel des fœtus et retards d'ossification et modifications viscérales, y compris retard de la descente des testicules) s'est produite principalement à une dose toxique pour la mère. La toxicité du développement chez le lapin (embryolétalité, diminution de la taille de la portée et du poids des fœtus) s'est produite à une dose toxique pour la mère. »

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 11/01/2022), notamment :

- Les contre-indications liées aux interactions médicamenteuses ;
- Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - Risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments,
 - Hépatotoxicité,
 - Risque de développement d'une résistance du VIH-1.

En conclusion, selon l'avis de l'ANSM : « les données de sécurité de l'analyse intermédiaire ne mettent pas en évidence de signal particulier. Par ailleurs, une présentation préliminaire des données actualisées sur 2 246 patients au total a été également versée qui ne soulève pas de point additionnel au plan de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables rapportés. Cependant, des incertitudes demeurent à ce stade sur l'impact de l'insuffisance hépatique sévère et de l'insuffisance rénale sévère sur le profil de sécurité, ce traitement est contre-indiqué dans ces situations. »

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 PAXLOVID comporte 3 études en cours caractérisées par des profils de patients différents.

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
EPIC-HR C4671005 (NCT04960202)	Phase II/III Patients adultes non vaccinés, non hospitalisés, symptomatiques, atteints de la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la maladie	Décembre 2021
EPIC-SR C4671002 (NCT05011513)	Phase II/III Patients adultes non vaccinés à risque modéré d'évoluer vers une forme sévère de la maladie et des sujets adultes vaccinés à haut risque d'évoluer vers une forme sévère	2022
EPIC-PEP C4671006 (NCT05047601)	Phase II/III Prophylaxie post-exposition chez des adultes exposés au SARS-CoV-2 par un membre de leur famille.	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 décès⁴⁵. **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.

A noter que les données préliminaires du Royaume-Uni (Pr Ferguson) relatives au variant Omicron⁴⁶, 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 autres variants. 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 disponibles (*test negative case-control design*), issues d'une publication en pré-print⁴⁷, 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 % à 1-2 mois, avec toutefois 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 dose de rappel. Les données permettant de conclure formellement sur ces niveaux d'efficacité ne pourront pas être disponibles avant plusieurs semaines. **Dans ce contexte, il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de freiner la circulation du virus, en particulier le renfort de gestes barrières et des mesures de distanciation physique ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale des personnes n'ayant pas encore pu bénéficier d'une dose de rappel.**

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 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). **Cependant, les données récentes concernant le variant Omicron**

⁴⁵ 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

⁴⁶ <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>

⁴⁷ Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rieckard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab.

Aussi, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes atteints d'une forme légère à modérée de la COVID-19 qui ne nécessitent pas une supplémentation en oxygène et à risque d'évolution vers une forme sévère ;
- de la quantité d'effet du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) en termes de **réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28) de 85,2 %** chez les patients ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose ;
- des données virologiques suggérant une **réduction importante de la charge virale à J5** par rapport au placebo (environ 1 log₁₀ copies/mL) ;
- des données *in vitro* suggérant une **activité conservée du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omicron** ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés : risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments, hépatotoxicité et risque de développement d'une résistance du VIH-1 ;
- de la **simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire** ;

Et malgré :

- des données limitées suggérant une moindre efficacité chez les patients séropositifs (environ 50 % des patients dans l'étude), ainsi que chez les patients ayant une charge virale faible (< 4 log₁₀ copies/mL) à l'inclusion ;
- l'absence de démonstration de l'impact du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la négativation attendue de la charge virale ;
- l'absence de données cliniques chez les sujets à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique) ;
- des nombreuses interactions médicamenteuses avec le ritonavir chez des patients polymédiqués ;
- des incertitudes actuelles sur le risque d'émergence de résistance, notamment chez les patients immunodéprimés.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité, de tolérance, de praticité d'emploi (voie orale), de parcours de soins (impact organisationnel : mise à disposition en ville) sous réserve des contraintes liées à la gestion des interactions médicamenteuses.
- ☒ 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 des critères satisfaits, PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) est susceptible d'être innovant.

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.
- ➔ PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir), dans l'indication considérée, est 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 du profil d'efficacité et de tolérance de cet antiviral et son activité virologique qui semble stable vis-à-vis des variants préoccupants du virus SARS-CoV-2, notamment le variant Omicron :

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) dans l'indication suivante : « PAXLOVID est indiqué dans le 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. »

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. Recommandation de la Commission

Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que **PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

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.

Demandes de données

Compte tenu de l'utilisation en monothérapie pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés), la Commission recommande la mise en place d'une cohorte de suivi de ce traitement anti-COVID-19. Elle aura pour

objectif d'évaluer l'efficacité immuno-virologique et clinique dans ces divers groupes de patients et de suivre le risque d'émergence de résistance potentielle. La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée permettant de réévaluer l'intérêt de ce traitement.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Autres demandes

La Commission regrette que les études cliniques avec ces antiviraux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

Compte tenu du risque majeur d'interactions médicamenteuses lié au ritonavir chez des patients polymédiqués notamment ceux ayant des facteurs de risque associés à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique), la Commission souhaite la mise à disposition des prescripteurs d'un document ou d'un dispositif d'aide à la prescription pour faciliter la gestion des interactions médicamenteuses.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 07/01/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 11/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 17/01/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui – Audition RENALOO – Contribution écrite (Connaître et Combattre les Myélodysplasies)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	PAXLOVID 150 / 100 mg, comprimés pelliculés B/30 comprimés pelliculés (Code CIP : 34009 302 455 1 4)
Demandeur	Pfizer
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription médicale.
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 11 janvier 2022.

Annexe 2. ANRS-MIE. Population cible de PAXLOVID. Compte rendu de la réunion du 6 janvier 2022.