



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 AVRIL 2022

PF-07321332 / ritonavir
PAXLOVID 150 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

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

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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 3^{ème} dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux 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, en particulier chez les sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

Place du médicament

Sur la base des données disponibles de l'étude clinique EPIC-HR ayant montré :

- un effet bénéfique sur la 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 \leq 5 jours avant la première dose ;
- des données virologiques suggérant une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 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 ;

la Commission considère que PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pourrait constituer une option thérapeutique dans le traitement curatif de la COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et à haut risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, tels que définis par les recommandations nationales¹.

La précocité d'administration par rapport au début des symptômes (dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes) est un point important.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés en raison des nombreuses interactions médicamenteuses liés au ritonavir, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, doit respecter le RCP.

► Recommandations particulières

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 utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 87,8 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose ; - des données virologiques suggérant une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 log₁₀ copies/mL) ; - des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi ; - de la simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ; <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes sur la transposabilité des données disponibles à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison : <ul style="list-style-type: none"> ▪ de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (moins virulent) et chez les sujets à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique), ▪ des nombreuses interactions médicamenteuses avec le ritonavir qui limitent son utilisation chez des patients polymédiqués, ▪ de l'utilisation en monothérapie du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés) ; <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la 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.</p>
ISP	PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Sur la base des données disponibles de l'étude clinique EPIC-HR ayant montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un effet bénéfique sur la 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 significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 log₁₀ copies/mL) ; - des données <i>in vitro</i> suggérant une activité conservée du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omicron ; <p>la Commission considère que PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pourrait constituer une option thérapeutique dans le traitement curatif de la COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et à haut</p>

	<p>risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, tels que définis par les recommandations nationales.</p> <p>Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.</p> <p>La précocité d'administration par rapport au début des symptômes (dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes) est un point important.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés en raison des nombreuses interactions médicamenteuses liés au ritonavir, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments.</p> <p>L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, doit respecter le RCP.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible peut être estimée à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de COVID-19.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>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 utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.</p> <p>La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.</p> <p>En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.</p> <p>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.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande :</p> <p>La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19</p> <p>Ce recueil de données devra notamment permettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ; - de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ; - d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques ; <p>La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.</p> <p>La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.</p>

La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé le 20/01/2022.

La Commission préconise d'utiliser des données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et d'impliquer des professionnels de santé ayant participé à la collecte de données initiale.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans. Ces données devront être déposées à la HAS annuellement qui jugera l'opportunité de réévaluer de manière anticipée ce médicament selon la teneur des résultats et de l'évolution de l'épidémie.

► **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.

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

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/100 mg, comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».

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 poly-protéiques, 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 (4-5 h), 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.

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/100 mg est disponible dans le cadre du traitement curatif des formes légères à modérées de COVID-19 en accès précoce depuis le 20 janvier 2022².

La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/100 mg, a obtenu une AMM européenne centralisée le 27 janvier 2022³.

Selon le RCP actuellement en vigueur, PF-07321332 conserve une activité antivirale en culture cellulaire (avec des valeurs de CE50 dans la plage nanomolaire faible ≤ 3 fois par rapport à USA-WA1/2020) contre les isolats de SARS-CoV-2 appartenant aux variants Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529). Le variant Bêta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible, avec une sensibilité environ 3,3 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020.

En semaine 11 de 2022, le variant Omicron est prédominant en France (99,9 % des tests criblés positifs à Omicron) et le sous-lignage BA.2 est devenu majoritaire à 84 % selon Santé Publique France. Ces données soulignent la quasi-disparition de Delta suite à son remplacement par Omicron⁴.

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron (B.1.1.529 / BA.1) suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté. Pour le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association a été constatée. Aussi, son utilisation n'est plus recommandée en France en

² HAS. PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). Décision d'accès précoce – Mis en ligne le 21 janvier 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir [Consulté le 24/01/2022].

³ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> [Consulté le 24/03/2022].

⁴ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°109 / Situation au 31 mars 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-31-mars-2022> [Consulté le 06/04/2022].

prophylaxie dans le contexte actuel dominé par la circulation du variant Omicron^{5,6}. **Cependant, les données d'activité neutralisante de ces traitements contre le sous-lignage BA.2 du variant Omicron actuellement majoritaire (84 %) suggèrent également une perte d'activité neutralisante du sotrovimab⁷.**

02 INDICATION

« PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

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 avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il est recommandé de suivre le traitement complet de 5 jours, même si le patient doit être hospitalisé en raison d'une évolution vers une forme sévère ou critique de la COVID-19 après le début du traitement par PAXLOVID.

Si le patient oublie une dose de PAXLOVID, il doit la prendre dès que possible dans les 8 heures suivant l'heure à laquelle elle est habituellement prise puis reprendre le schéma posologique normal. Si le patient oublie une dose et que cet oubli remonte à plus de 8 heures, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min), la dose de PAXLOVID doit être réduite en administrant 150 mg de PF-07321332 et 100 mg de ritonavir, toutes les 12 heures pendant 5 jours afin d'éviter une surexposition pharmacocinétique (cet ajustement posologique n'a pas été testé cliniquement). PAXLOVID ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [DFGe < 30 ml/min, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse] (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Attention particulière pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée

La plaquette quotidienne est séparée en deux parties, chacune contenant deux comprimés de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir correspondant à l'administration quotidienne à la dose standard.

⁵ 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].

⁶ ANSM. Traitements contre le Covid-19 : les conditions d'accès et d'utilisation d'EVUSHELD évoluent. Publié le 24/03/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-contre-le-covid-19-les-conditions-dacces-et-dutilisation-devusheld-evoluent> [Consulté le 25/03/2022].

⁷ FDA updates Sotrovimab emergency use authorization. MAJ 04/05/2022. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization> [Consulté le 06/04/2022].

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 et ce toutes les 12 heures.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de PAXLOVID n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). PAXLOVID n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Traitement concomitant contenant du ritonavir ou du cobicistat

Aucun ajustement posologique de PAXLOVID n'est nécessaire.

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC) qui reçoivent un traitement contenant du ritonavir ou du cobicistat doivent poursuivre leur traitement comme indiqué.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PAXLOVID chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

PF-07321332 doit être administré en concomitance avec le ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement administré en concomitance avec le ritonavir, les taux plasmatiques de cette substance active seront insuffisants pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

PAXLOVID peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, car aucune donnée n'est actuellement disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 La maladie

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 4 avril 2022 de 489 779 062 cas et 6 152 095 décès dans le monde, dont respectivement 204 071 645 cas et 1 944 195 décès en Europe. **En France, 26 228 521 cas de COVID-19 confirmés et 142 784 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 5 avril 2022⁸.**

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

⁸ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 06/04/2022].

population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)⁹.

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 environ 80 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 15 % 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 mois¹⁰.

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.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19¹¹ :

- situations préalablement identifiées :
 - âge ≥ 65 ans ;
 - pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
 - diabète non équilibré ou compliqué ;
 - pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive (BPCO), asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
 - insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
 - immunodépression congénitale ou acquise ;
 - syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
 - maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégié, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :

⁹ 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].

¹⁰ 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].

¹¹ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation¹² matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol.mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 an ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
 - syndromes démentiels ;
 - paralysie cérébrale ;
- Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le Tableau 1¹³.

Tableau 1. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène < 90 % sur l'air ambiant ^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans - Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO₂ = saturation en oxygène ; PaO₂ / FiO₂ = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90 % pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94 % de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)¹⁴.

Tableau 2. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéno-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéno-requérant	3
Hospitalisation : infection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : infection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 ou SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200	7
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 (SpO ₂ /FiO ₂ < 200) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patient décédé	10

ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO₂ : fraction d'inspiration oxygène ; PaO₂ = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO₂ = saturation en oxygène ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

¹³ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

¹⁴ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{15,16}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha¹⁷.

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 France¹⁸. Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir¹⁹.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) 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)²⁰.

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)²¹.

En semaine 12 (21 au 27 mars 2022), selon les données de SPF, la circulation du SARS-CoV-2 s'intensifiait sur le territoire, avec une augmentation des nouvelles hospitalisations. **Le taux de reproduction effectif est de 1,35. Au niveau national, le taux d'incidence était de 1 337 cas**

¹⁵ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹⁶ 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

¹⁷ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 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

¹⁸ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°108 / Situation au 24 mars 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-mars-2022> [Consulté le 25/03/2022].

¹⁹ 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].

²⁰ 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].

²¹ 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].

pour 100 000 habitants. Les tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron dans 99,9 % des cas¹⁸.

Plus récemment, une étude américaine (période entre décembre 2020 et le 15 janvier 2022)²², évaluant l'impact du variant Omicron sur le système hospitalier par rapport aux précédentes vagues épidémiques au SARS-CoV-2, a mis en évidence une moindre virulence du variant Omicron par rapport au variant Delta. En effet, le pourcentage de décès parmi les patients hospitalisés a été de 7 % lors de période de prédominance par Omicron contre 12 % lors de la période de prédominance par Delta ; et de 13 % lors de l'hiver 2020/2021. Le pourcentage de patients hospitalisés pour une COVID-19 et admis dans une unité de soins intensifs lors de la vague par le variant Omicron (13 %) a été inférieur celui de l'hiver 2020/2021 (18,2 %) et à celui des vagues par le variant Delta (17,5 %). Par ailleurs, le variant Omicron a un impact moindre sur la durée moyenne des séjours hospitaliers par rapport au variant Delta : 5,5 jours contre 7,6 jours. Les auteurs concluent que : « L'émergence du variant Omicron a entraîné une augmentation rapide des cas de COVID-19. Les augmentations simultanées des admissions aux urgences et à l'hôpital semblent être motivées par le nombre élevé de cas et non par la gravité accrue de la maladie à la suite d'une infection aiguë. »

04.2 Stratégie thérapeutique

4.2.1 Prévention

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{23,24} 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.

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.

4.2.2 Traitement curatif

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire²⁵.

²² Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:146–152.

²³ 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].

²⁴ 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.

²⁵ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

► Traitements antiviraux

Parmi les antiviraux, le remdesivir (VEKLURY) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020²⁶. Plus récemment, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM européenne le 16 décembre 2021 dans le 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.

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)⁵, notamment :

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

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron (B.1.1.529 / BA.1) suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté. Cependant, les données d'activité neutralisante de ces traitements contre le sous-lignage BA.2 du variant Omicron actuellement majoritaire (84 %) suggèrent également une perte d'activité neutralisante du sotrovimab⁷.

Pour le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association a été constatée. Aussi, son utilisation n'est plus recommandée en France en prophylaxie dans le contexte actuel dominé par la circulation du variant Omicron^{5,6}.

Tableau 3. Synthèse des anticorps monoclonaux disponibles en France^{5,6}

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Oui	Non	Non	Non
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non, passage vers EVUSHELD	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta
Bamlanivimab/ Etesevimab <i>Lilly</i>	Non	Non	Non	Non

²⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury

XEVUDY (sotrovimab) GSK	Non	Non	Oui	Non
-------------------------------	-----	-----	-----	-----

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour 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-19². Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022³.

► Traitements immunomodulateurs

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires²⁷.

Les spécialités à base de dexaméthasone ont obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations²⁸ concernant l'utilisation des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »

En date du 19 octobre et du 5 novembre 2020, le HCSP a publié ses recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la prescription de la dexaméthasone à domicile, respectivement^{29,30}.

Plus récemment des antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 (anakinra) et 6 (tocilizumab) ont obtenu une AMM européenne le 6 et le 16 décembre 2021, respectivement :

- ROACTEMRA (tocilizumab) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique ». La CT a rendu un avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive³¹ ;
- KINERET (anakinra) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL. »

²⁷ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407.

²⁸ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

²⁹ HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

³⁰ HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

³¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ROACTEMRA (tocilizumab). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318928/fr/roactemra-covid-19-tocilizumab [Consulté le 23/02/2022].

A ce jour, seul le tocilizumab est recommandé par le HCSP. En effet, les résultats de l'étude SAVE-MORE ayant évalué l'anakinra n'étaient pas encore disponibles au moment de la recommandation du HCSP³².

► Autres traitements

La prise en charge symptomatique repose sur l'utilisation :

- du paracétamol pour le traitement d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles,
- des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en prophylaxie pour les formes modérées non oxygène-dépendant chez des patients hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et ayant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

A noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés. Les vitamines (C ou D) et le zinc ne sont pas indiqués, hors indication de supplémentation.

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

05.1 Médicaments

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{33,34} 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.

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 : RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), REGKIRONA (regdanvimab) et XEVUDY (sotrovimab) disposent actuellement d'une AMM dans le traitement des formes légères modérés de la COVID-19

³² HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6. 17 juin 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1048> [Consulté le 19/01/2022].

³³ 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].

³⁴ 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.

chez les sujets (à partir de 12 ans pour le sotrovimab et l'association casirivimab/imdevimab ; à partir de 18 ans pour le regdanvimab) à risque de développer une forme grave^{35,36}.

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron (B.1.1.529 / BA.1), suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté^{37,38,39,40}.

Les données d'activité *in vitro* disponibles des anticorps monoclonaux sur le variant Omicron montrent^{5,41} :

- 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 ;
- XEVUDY (sotrovimab) : conserve une activité neutralisante.

Cependant, les données d'activité neutralisante de ces traitements contre le sous-lignage BA.2 du variant Omicron actuellement majoritaire (84 %) suggèrent également une perte d'activité neutralisante du sotrovimab⁷.

³⁵ 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].

³⁶ EMA. COVID-19: EMA recommends authorisation of antibody medicine Xevudy. 16/12/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-antibody-medicine-xevudy> [Consulté le 25/03/2022].

³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ 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.

⁴⁰ Van Blargan L.A. et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic mono-clonal antibodies. bioRxiv 2021.12.15.472828; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.15.472828>

⁴¹ ANSM. Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants> [Consulté le 25/03/2022].

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Biothérapie (anticorps monoclonaux)						
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, à haut risque de forme sévère de la COVID-19.	NA	NA	NA	Oui (accès compassionnel) ⁴²
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non	RONAPREVE est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	NA	NA	NA	Oui (accès précoce) ⁴³
XEVUDY (sotrovimab) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	XEVUDY (sotrovimab) est indiqué pour le traitement des adultes et des 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 risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes.	NA	NA	NA	Oui (accès précoce) ⁴⁴
Molécule chimique (antiviraux)						
VEKLURY (remdesivir) <i>Gilead</i>	Non	VEKLURY est indiqué pour le 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	NA	NA	NA	Non (commande d'état)

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que XEVUDY (sotrovimab) et RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) disposent d'une AMM dans la même situation clinique que PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) mais leur évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

VEKLURY (remdesivir) dispose également d'une AMM dans la même situation clinique que PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire Gilead. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent si une demande d'évaluation est sollicitée.

La spécialité EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel mais son utilisation est restreinte chez les sujets hospitalisés du fait de la COVID-19, non-répondeur ou faiblement répondeur après un schéma vaccinal complet (IgG anti-S < 260 BAU/mL), ou non-vacciné contre la COVID-19 ; aussi, elle ne peut être retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir).

⁴² ANSM. Référentiel des autorisations d'accès compassionnel. Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (EVUSHELD). Publié le 14/01/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld> Consulté le [01/02/2022].

⁴³ HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) : traitement curatif de l'infection à SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 21 février 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318295/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab [Consulté le 22/02/2022].

⁴⁴ HAS. XEVUDY (sotrovimab). 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 22/02/2022].

05.2 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 invasive, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), l'utilisation de vasopresseurs, 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-19⁴⁵.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) dans l'indication AMM évaluée sont le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), le XEVUDY (sotrovimab) et le VEKLURY (remdesivir), sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France.

Toutefois dans le contexte dominé par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et XEVUDY (sotrovimab) ne peuvent être retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents, en raison d'une perte totale d'activité vis-à-vis de ce variant.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) dispose d'une *emergency use authorization* (EUA) aux États-Unis dans l'indication suivante : « *Paxlovid is authorized for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.* »

► Prise en charge

A ce jour, PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) n'est pris en charge dans aucun des pays de l'union européenne en procédure de droit commun.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PAXLOVID (PF-07321332/ ritonavir) repose sur les données de l'étude clinique EPIC-HR, dont les résultats de l'analyse intermédiaire ont été évalués par la Commission

⁴⁵ 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-maine?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce². Les résultats de l'analyse finale de cette étude sont disponibles au moment de l'évaluation⁴⁶.

Il s'agit d'une étude de phase II/III (EPIC-HR), de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez 3 000 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 immunomodulateur (receveurs de greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie ou patients atteints d'un déficit immunitaire primitif).

A noter que ces études n'ont pas été réalisées dans le contexte épidémique 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), B.1.617.2 (Delta) et B.1.1.529 (Omicron), 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 épidémique actuel dominé par le variant Omicron (99,9 % des tests criblés)^{18,4}.

Aucune nouvelle étude clinique n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande de remboursement en ville et aux collectivités. Aussi, seuls les résultats de l'analyse finale de l'étude EPIC-HR sont présentés ci-après.

07.1 Efficacité

L'étude EPIC-HR a été réalisée dans 359 centres dans 21 pays⁴⁷ (aucun centre français) (date de début de recrutement : 16 juillet 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 \geq 60 ans ;
- obésité (IMC \geq 25 kg/m²) ;
- tabagisme actif ;
- pathologie immunosuppressive ou utilisation prolongée de médicaments immunosuppresseurs :
 - corticostéroïdes équivalents à la prednisone \geq 20 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,

⁴⁶ Hammond J et al. EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16.

⁴⁷ 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.

- infection par le VIH avec un nombre de cellules CD4 < 200 mm³ et une charge virale < 400 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 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.

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 mITT⁴⁸ (**patients traités dans les 3 jours après le début des symptômes du COVID**).

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 mITT⁴⁹ (**patients traités dans les 5 jours après le début des symptômes du COVID**) ;
- 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 selon 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 \geq 95 % aux jours 1 et 5 ;
- Nombre de visites médicales liées à la COVID-19 au jour 28.

Autres critères secondaires (non hiérarchisés) :

⁴⁸ 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.

⁴⁹ 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.

- 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 ;
- Proportion de patients ayant reporté sur l'auto-questionnaire une aggravation d'au moins un symptôme associé à la COVID-19 au jour 28 (population mITT).

Résultats :

Effectifs de l'étude EPIC-HR

Un total de 2 246 patients a été randomisé dans l'analyse finale à la date du 11/12/2021, dont 1 120 patients inclus dans le groupe PF-07321332/ritonavir et 1 126 dans le groupe placebo :

- 1 379 patients dans la population « mITT » ;
- 2 085 patients dans la population « mITT1 » ;
- 2 224 patients dans la population « mITT2 »⁵⁰.

Parmi eux, 154 patients ont arrêté précocement le traitement à l'étude : 6,0 % dans le groupe PF-07321332/ritonavir *versus* 7,7 % dans le groupe placebo. Les principales raisons d'arrêts du traitement ont été : la survenue d'un événement indésirable (3,1 % [70/ 2 246]) ou un retrait de consentement du patient (2,6 % [59/2 246]).

Environ 40 % des patients ont été inclus aux États-Unis et 30 % en Europe.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian a été de 46 ans (min. max. 18 – 88 ans), dont 21,6 % ≥ 60 ans et 3,0 % ≥ 75 ans et 51,1 % étaient des hommes. Les principaux facteurs de risque de développer une forme sévère de la COVID-19 prédéfinis dans le protocole ont été le tabagisme (39,0 %), l'hypertension artérielle (32,9 %) et le diabète (12,2 %) (cf. Tableau 4) : 38,9 % avaient un facteur de risque et 35,7 % avaient deux 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 : 0,6 % ; cancer : 0,5 % ; insuffisance rénale chronique : 0,6 %).

Une proportion élevée de patients (51,2 %) étaient séropositifs à l'inclusion pour les anticorps anti-S. La charge virale moyenne (ET) à l'inclusion a été de 4,63 (2,87) log₁₀ copies/mL (CV médiane : 5,35 log₁₀ copies/mL [min. max. : 0,00 – 9,16]).

La durée des symptômes avant la première dose de traitement a été inférieure ou égale à trois jours pour 66,3 % des patients.

La majorité des patients n'avait pas reçu ou ne devait pas recevoir un anticorps monoclonal anti-COVID (93,8 %).

Tableau 4. Caractéristiques médicales des patients à l'inclusion (population FAS) – analyse finale

	PAXLOVID (n = 1 120)	Placebo (n = 1 126)	Total (n = 2 246)
Comorbidités, n (%)			
Troubles cardio-vasculaires	42 (3,8)	50 (4,4)	92 (4,1)
Maladie rénale chronique	6 (0,5)	8 (0,7)	14 (0,6)
Maladie pulmonaire chronique	62 (5,5)	41 (3,6)	103 (4,6)
Tabagisme	428 (38,2)	448 (39,8)	876 (39,0)
Diabète	135 (12,1)	138 (12,3)	273 (12,2)
Hypertension artérielle	359 (32,1)	380 (33,7)	739 (32,9)
Immunodépression	6 (0,5)	7 (0,6)	13 (0,6)

⁵⁰ 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 le début des symptômes du COVID.

Cancer	5 (0,4)	6 (0,5)	11 (0,5)
Trouble du développement neurologique	2 (0,2)	1 (< 0,1)	3 (0,1)
Infection par le VIH	0	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Dépendance vis-à-vis d'un dispositif médical ou technologie	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,3)
Nombre de facteur de risque par patient, n (%)			
0	2 (0,2)	0	2 (< 0,1)
1	449 (40,1)	425 (37,7)	874 (38,9)
2	393 (35,1)	408 (36,2)	801 (35,7)
3	183 (16,3)	192 (17,1)	375 (16,7)
4	77 (6,9)	75 (6,7)	152 (6,8)
> 4	16 (1,4)	26 (2,3)	42 (1,9)
Début des symptômes en jours, n (%)			
≤ 3	754 (67,3)	735 (65,3)	1489 (66,3)
>3	366 (32,7)	391 (34,7)	757 (33,7)
Traitement du COVID-19 par Anticorps monoclonaux, n (%)	70 (6,3)	70 (6,2)	140 (6,2)
Statut sérologique, n (%)			
Négatif	518 (46,3)	537 (47,7)	1055 (47,0)
Positif	581 (51,9)	568 (50,4)	1149 (51,2)
Inconnu	21 (1,9)	21 (1,9)	42 (1,9)

► Critères de jugement principal évalué par les investigateurs (population mITT)

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 : 0,7 % (5/697) *versus* 6,5 % (44/682) ; avec une différence ajustée de -5,8 % ; IC_{95%} : [-7,8 ; -3,8] ; p <0,0001 par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 88,9 %** (Tableau 5).

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 9 dans le groupe placebo.

► Critères de jugement secondaires clés selon le protocole évalués par les investigateurs

- 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 ou population mITT1)

Dans la population 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 : 0,8 % (8/1 039) *versus* 6,3 % (66/1 046) ; avec une différence ajustée de -5,6 % ; IC_{95%} : [-7,2 ; -4,0] ; p <0,0001 par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 87,8 %** (Tableau 5).

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 12 décès dans le groupe placebo.

Dans les analyses en sous-groupes (population mITT1), le faible nombre d'événements chez les patients ayant une charge virale < 4 log₁₀ copies/mL (1 versus 3), ainsi que chez les patients séropositifs à l'inclusion (1 versus 8) ou ceux recevant des anticorps monoclonaux (1 versus 2), ne permet 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 (≥ 4 log₁₀ copies/mL), ainsi que chez les patients séronégatifs ou n'ayant pas reçu des anticorps monoclonaux à l'inclusion (Figure 1).

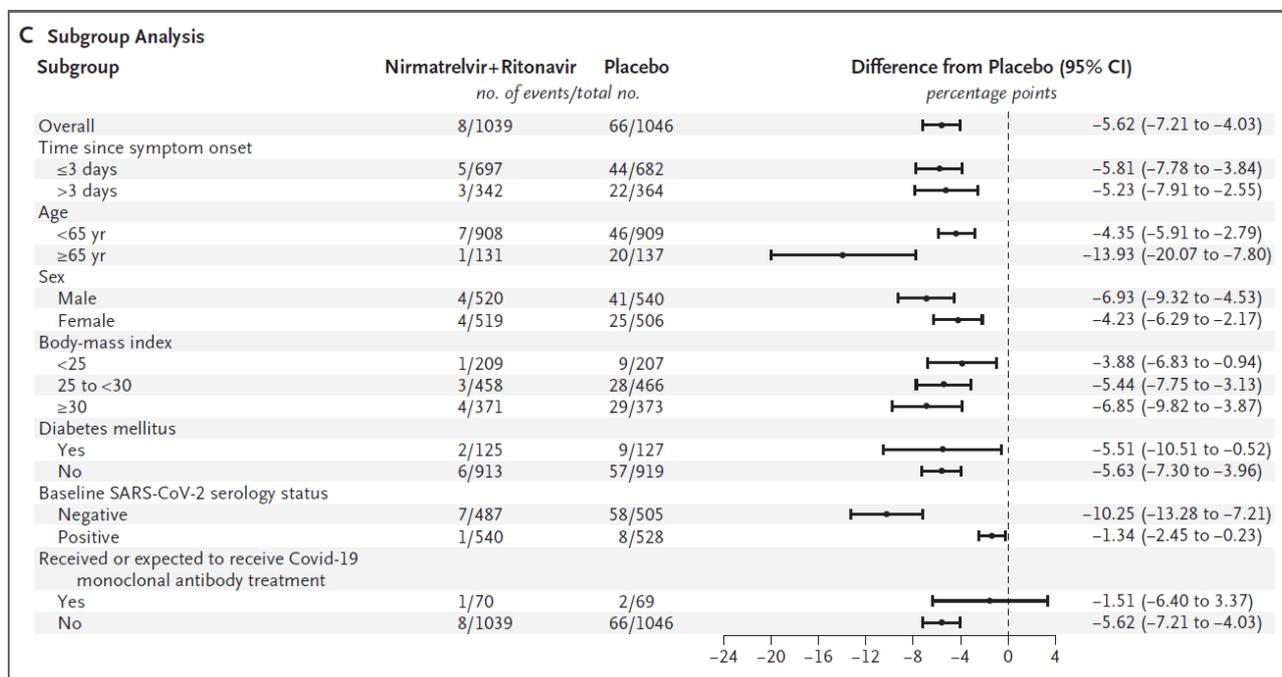


Figure 1. Résultats des analyses en sous-groupes (population mITT1). Extrait de l'article de Hammond et al. 2022⁴⁶

- Temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (population mITT)

Le temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes a été de 12 jours dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) versus 15 jours dans le groupe placebo : HR = 1,3 ; IC_{95%} = [1,1 ; 1,4] ; p=0,0002.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par les investigateurs (population mITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré un impact modeste sur le temps jusqu'à résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 : 16 jours versus 18 jours (HR = 1,201 ; IC_{95%} = [1,049 ; 1,375] ; p=0,0080).

En revanche, il n'a pas été observé de différence significative sur la proportion de patients ayant une saturation en oxygène périphérique au repos ≥ 95 % aux jours 1 et 5.

Par ailleurs, l'interruption de la hiérarchie du test statistique ne permet de conclure sur l'impact sur le nombre de visites médicales liées à la COVID-19.

Tableau 5. Résultats du critère de jugement principal et secondaire

	PAXLOVID	Placebo	Différence de risque [IC _{95%}]*	P-value
Critère de jugement principal				
Population mITT	N = 697	N = 682		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	5 (0,7)	44 (6,5)	-5,8 [-7,8 ; -3,8]	<0,0001

Hospitalisation	5 (0,7)	44 (6,5)	-	-
Décès	0 (0)	9 (1,3)	-	-
Critères de jugement secondaires clés				
Population mITT1	N" = 1 039	N" = 1 046		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	8 (0,8)	66 (6,3)	-5,6 [-7,2 ; -4,0]	<0,0001
Hospitalisation	8 (0,8)	65 (6,2)	-	-
Décès	0	12 (1,1)	-	-
Population mITT	N = 697	N = 682		
Temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 à J28	12	15	1,3 [1,1 ; 1,4]	0,0002
% de sujets ayant atteint une atténuation durable	76,7	68,9		
Critères de jugement secondaires hiérarchisés selon la procédure de Hochberg				
Population mITT	N = 697	N = 682		
Temps (jours) jusqu'à la résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 à J28	16	18	1,2 [1,0 ; 1,4]	0,0080
% de sujets ayant atteint une résolution durable	67,6	61,4		
Proportion de patients ayant une SaO2 ≥ 95 % à J1 et J5				
J1	652 (93,5)	630 (92,4)		
J5	607 (93,1)	565 (89,7)		
OR pour J5 versus J1 [IC _{95%}]	19,6 [7,9 ; 48,7]	9,5 [4,4 ; 20,5]		0,2331 (NS)
Nombre de visites médicales liées à la COVID-19 à J28	22	81		
Proportion de sujets ayant une visite médicale liée à la COVID-19, n (%)	10 (1,4)	52 (7,6)		
Moyenne des moindres carrés de visite médicale par jour [IC _{95%}]	0,0008 [0,0004 ; 0,0014]	0,0029 [0,0017 ; 0,0049]	0,263 [0,130 ; 0,532]	-

* 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. Abbréviations : IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée.

▮ **Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par les investigateurs**

- Réponse virologique (variation de la charge virale (log₁₀ copies/mL)) entre l'inclusion et J5 (Tableau 6)

La charge virale a été analysée de façon exploratoire dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure sur la négativation attendue de la charge virale. Néanmoins, les résultats suggèrent une réduction significative de la charge virale à J5 dans le groupe de patients ayant reçu le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) comparé au groupe placebo (différence d'environ 0,7 log₁₀ copies/mL).

Tableau 6. Variation moyenne de la charge virale à J5 (ARN du SARS-CoV-2 en log₁₀ copies/mL mesuré par RT-PCR) par rapport aux valeurs à l'inclusion à partir d'un prélèvement nasopharyngé

	PAXLOVID	Placebo	Différence	IC_{95%}
Population mITT1				
A l'inclusion, n	814	831		
CV moyenne (ET) à l'inclusion	5,673 (2,103)	5,529 (2,157)		
A J3, n	767	779		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J3	-1,782 (0,077)	-1,314 (0,077)	-0,468 (0,091)	[-0,647, -0,290]

A J5, n	736	741		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J5	- 3,012 (0,076)	-2,317 (0,076)	-0,695 (0,085)	[-0,861, -0,530]
A J10, n	730	709		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J10	-4,281 (0,067)	-3,931 (0,068)	-0,351 (0,078)	[-0,503, -0,198]
A J14, n	740	744		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J14	-4,829 (0,063)	-4,661 (0,063)	-0,168 (0,067)	[-0,299, -0,037]
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 mITT1 ajustée sur le traitement, la charge virale à l'inclusion, la région géographique, le statut sérologique et le délai des symptômes.				

- Proportion de patients ayant reporté sur l'auto-questionnaire une aggravation d'au moins un symptôme associé à la COVID-19 au jour 28 (population mITT)

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes : 76,1 % (522/686) versus 74,8 % (504/674), OR = 1,1 ; IC_{95%} = [0,8 ; 1,4].

Activité antivirale

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules dNHBE, une lignée primaire de cellules épithéliales alvéolaires bronchiques humaines (valeur de CE50 de 61,8 nM et valeur de CE90 de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF-07321332 a présenté une activité antivirale en culture cellulaire (avec des valeurs de CE50 dans la plage nanomolaire faible ≤ 3 fois par rapport à USA-WA1/2020) contre les isolats de SARS-CoV-2 appartenant aux variants Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) et Omicron (B.1.1.529). Le variant Bêta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible, avec une sensibilité environ 3,3 fois plus faible que celle de l'isolat USA-WA1/2020. »

Résistance antivirale

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« Aucune information sur la résistance antivirale n'est actuellement disponible pour 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 sont encore en cours. Seule une étude de sélection de la résistance *in vitro* avec la Mpro du virus de l'hépatite murine (MHV) est disponible. Elle a révélé 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 Mpro du MHV après 10 passages en culture cellulaire. On ne peut déterminer dans quelle mesure ces données sont applicables au SARS-CoV-2. »

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude EPIC-HR dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique EPIC-HR

La population d'analyse de tolérance comportait 1 109 patients dans le groupe PF-07321332/ritonavir et 1 115 patients dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 22,6 % (251/1 109) dans le groupe PF-07321332/ritonavir *versus* 23,9 % (266/1 115) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la dysgueusie (5,6 % *versus* 0,3 %), la diarrhée (3,1 % *versus* 1,6 %), l'augmentation des D-dimères de la fibrine (1,9 % *versus* 2,8 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (1,5 % *versus* 2,4 %), la diminution de la clairance rénale de la créatinine (1,4 % *versus* 1,6 %), les nausées (1,4 % *versus* 1,7 %), les céphalées (1,4 % *versus* 1,3 %) et les vomissements (1,1 % *versus* 0,8 %).

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 7,8 % *versus* 3,8 %.

Les EI entraînant l'arrêt définitif du traitement ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 2,1 % *versus* 4,2 %.

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 1,6 % *versus* 6,6 %.

Les EI d'intérêt particulier ont été de type hémodynamique, inflammatoire et lié à la thyroïde et leurs incidences ont été comparables entre les deux groupes, à l'exception de l'hypertension (différence \geq 5 patients en défaveur du groupe PF-07321332/ritonavir) et de l'augmentation du dimère de la fibrine D (différence \geq 5 patients en défaveur du groupe placebo).

Aucun EI conduisant au décès n'a été rapporté dans le groupe PF-07321332/ritonavir, contrairement au groupe placebo où 13 EI conduisant au décès ont été rapportés. Ces décès ont été liés à la COVID-19 et à un événement respiratoire (hypoxie, détresse respiratoire aiguë/échec).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) version 1.2 du 26 janvier 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique - Sécurité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale - Sécurité lors de l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

7.3.3 Données issues des PSUR

Le premier rapport de tolérance mensuel (*Summary Monthly Safety Report*) couvrant la période du 15 Décembre 2021 au 31 Janvier 2022 porte sur 131 923 patients traités par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) au niveau international.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période de référence.

Un signal d'hypersensibilité a été observé sur cette période mais qui n'a pas été catégorisé comme à risque important. La fiche de sécurité (*Core data Sheet*) sera mise à jour en incluant l'hypersensibilité comme un événement indésirable.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) toutes les 12 heures pendant 5 jours et pendant les 34 jours suivant la dernière dose étaient la dysgueusie (5,6 %), la diarrhée (3,1 %), les céphalées (1,4 %) et les vomissements (1,1 %).

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables du tableau 2 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). »

Tableau 2 : Effets indésirables avec PAXLOVID

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie, céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

07.4 Données d'utilisation

Sans objet.

07.5 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette évaluation, les données d'efficacité et de tolérance de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) reposent sur les résultats de l'étude EPIC-HR dont les résultats de l'analyse intermédiaire ont été évalués par la Commission dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce. Les résultats de l'analyse finale de cette étude sont disponibles au moment de l'évaluation et sont cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire sur le critère principal de jugement.

► Efficacité

L'étude EPIC-HR a évalué le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) *versus* placebo 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. Le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) a été administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. La durée des symptômes a été inférieure ou égale à trois jours pour 66,3 % des patients. Le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) a été administré à la posologie 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.

L'âge médian des patients a été de 46 ans (min. max. 18 – 88 ans), dont 21,6 % ≥ 60 ans et 3,0 % ≥ 75 ans et 51,1 % étaient des hommes. Les principaux facteurs de risque de développer une forme sévère de la COVID-19 prédéfinis dans le protocole ont été le tabagisme (39,0 %), l'hypertension artérielle (32,9 %) et le diabète (12,2 %) : 38,9 % avaient un facteur de risque et 35,7 % avaient deux 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 : 0,6 % ; cancer : 0,5 % ; insuffisance rénale chronique : 0,6 %).

Un peu plus de la moitié des patients (51,2 %) étaient séropositifs à l'inclusion pour les anticorps anti-S. La charge virale moyenne (ET) à l'inclusion a été de 4,63 (2,87) \log_{10} copies/mL (CV médiane : 5,35 \log_{10} copies/mL [min. max. : 0,00 – 9,16]).

La majorité des patients n'avait pas reçu ou ne devait pas recevoir un anticorps monoclonal anti-COVID (93,8 %).

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 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. 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.

Chez les **patients ayant des symptômes de COVID-19 \leq 3 jours** avant la première dose (population mITT⁴⁸), l'incidence des hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 (**critère de jugement principal**) a été plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo : 0,7 % (5/697) *versus* 6,5 % (44/682) ; avec une différence ajustée de -5,8 % ; IC_{95%} : [-7,8 ; -3,8] ; $p < 0,0001$ par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 88,9 %**. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 9 (1,3 %) dans le groupe placebo.

Ce résultat a été confirmé **chez les patients ayant des symptômes de COVID-19 \leq 5 jours** avant la première dose (population mITT¹⁴⁹), l'incidence des hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 (**critère de jugement secondaire clé selon le protocole**) a été de : 0,8 % (8/1 039) *versus* 6,3 % (66/1 046) ; avec une différence ajustée de -5,6 % ; IC_{95%} : [-7,2 ; -4,0] ; $p < 0,0001$ par rapport au placebo ; soit une **réduction du risque relatif de 87,8 %**. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir), contre 12 (1,1 %) décès dans le groupe placebo.

Dans les analyses en sous-groupes (population mITT1), le faible nombre d'événements chez les patients ayant une charge virale $< 4 \log_{10}$ copies/mL (1 *versus* 3), ainsi que chez les patients séropositifs à l'inclusion (1 *versus* 8) ou ceux recevant des anticorps monoclonaux (1 *versus* 2), ne permet 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 ou n'ayant pas reçu des anticorps monoclonaux à l'inclusion.

Le temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (**critère de jugement secondaire clé selon le protocole**) a été de 12 jours dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) *versus* 15 jours dans le groupe placebo : HR = 1,3 ; IC_{95%} = [1,1 ; 1,4] ; $p = 0,0002$.

Les résultats sur les autres critères secondaires (analyse hiérarchisée) ont montré un impact modeste sur le temps jusqu'à résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 : 16 jours *versus* 18 jours (HR = 1,201 ; IC_{95%} = [1,049 ; 1,375] ; $p = 0,0080$).

En revanche, il n'a pas été observé de différence significative sur la proportion de patients ayant une saturation en oxygène périphérique au repos ≥ 95 % aux jours 1 et 5.

Par ailleurs, l'interruption de la hiérarchie du test statistique ne permet de conclure sur l'impact sur le nombre de visites médicales liées à la COVID-19.

La charge virale a été analysée de façon exploratoire dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure sur la négativation attendue de la charge virale. Néanmoins, les résultats suggèrent une réduction significative de la charge virale à J5 chez les patients ayant reçu le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) comparé au groupe placebo (différence d'environ $0,7 \log_{10}$ copies/mL).

Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence significative sur la proportion de patients ayant reporté sur l'auto-questionnaire une aggravation d'au moins un symptôme associé à la COVID-19 au jour 28 (critère exploratoire) : 76,1 % (522/686) *versus* 74,8 % (504/674), OR = 1,1 ; IC_{95%} = [0,8 ; 1,4].

► Tolérance

Globalement, le profil de tolérance de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) a été favorable dans l'étude clinique EPIC-HR.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la dysgueusie (5,6 %), la diarrhée (3,1 %), les céphalées (1,4 %) et les vomissements (1,1 %).

L'incidence des EIG a été faible dans l'étude clinique, avec une fréquence plus faible dans le groupe PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) que dans le groupe placebo.

Aucun risque important n'a été identifié dans le cadre du PGR de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

Cependant, il est à noter que PAXLOVID possède un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liés au ritonavir, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments (cf. RCP rubriques 4.4 et 4.5).

► Conclusion

Au total, 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 87,8 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose ;
- des données virologiques suggérant une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 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 ;
- d'un impact modeste *versus* placebo sur le temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (12 jours *versus* 15 jours) ou jusqu'à résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (16 jours *versus* 18 jours) ;
- l'absence de démonstration de l'impact du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la proportion de patients ayant une SaO₂ ≥ 95 % aux jours 1 et 5 ;
- l'absence de démonstration de l'impact du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la négativation attendue de la charge virale ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison :
 - de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron bien que les données *in vitro* soient rassurantes,
 - de l'absence de données cliniques chez les sujets à 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,
 - de l'utilisation en monothérapie du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés) ;

il est attendu un impact supplémentaire de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie des patients, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

En conséquence, PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, le profil d'efficacité de cet antiviral dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ce traitement pourra évoluer selon le contexte épidémique.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le laboratoire PFIZER étudie la possibilité de mener des études complémentaires chez certaines catégories de patients.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : patient à risque standard d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19		
EPIC-SR (NCT05011513)	<i>A Phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of orally administered PF-07321332/ritonavir in non-hospitalized adult participants with COVID-19 at standard risk of progressing to severe disease.</i>	2022
Indication 2 : prophylaxie		
EPIC-PEP (NCT05047601)	<i>A Phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of orally administered PF-07321332/ritonavir in non-hospitalized adult participants with COVID-19 at standard risk of progressing to severe disease.</i>	2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{23,24} constituent les piliers de la prise en charge de la COVID-19, permettant de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

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.

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. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux 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, en particulier chez les sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

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). A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron (B.1.1.529 / BA.1) suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté. Cependant, les données d'activité neutralisante de ces traitements contre le sous-lignage BA.2 du variant Omicron actuellement majoritaire (84 %) suggèrent également une perte d'activité neutralisante du sotrovimab⁷.

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour 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-19². Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022³.

Le remdesivir (VEKLURY), antiviral disponible dans le cadre de stock d'État, dispose également d'une AMM européenne dans le traitement des patients atteints d'une COVID-19 légère à modérée qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Cependant, il ne dispose pas de dispositif de prise en charge dans le droit commun en France.

Place de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) dans la stratégie thérapeutique :

Sur la base des données disponibles de l'étude clinique EPIC-HR ayant montré :

- un effet bénéfique sur la 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 significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 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 ;

la Commission considère que PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pourrait constituer une option thérapeutique dans le traitement curatif de la COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et à haut risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, tels que définis par les recommandations nationales.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

La précocité d'administration par rapport au début des symptômes (dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes) est un point important.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés en raison des nombreuses interactions médicamenteuses liés au ritonavir, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, doit respecter le RCP.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► 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 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.

► La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 et du respect des mises en gardes et précautions spéciales en raison des nombreuses interactions médicamenteuses.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques : EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab), RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), VEKLURY (remdesivir) et XEVUDY (sotrovimab), sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

► Il s'agit d'un traitement de première intention de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 légère à modérée et à haut risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19,
- du fait que PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, et sur le parcours de soins et de vie des patients traités (réduction de la progression vers une forme sévère ou critique de la COVID-19),
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations), PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est important dans l'indication de l'AMM en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, sous réserve de se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 87,8 % chez les patients ayant des symptômes \leq 5 jours avant la première dose ;
- des données virologiques suggérant une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 log₁₀ copies/mL) ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi ;
- de la simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ;

Et malgré :

- les incertitudes sur la transposabilité des données disponibles à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison :
 - de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (moins virulent) et chez les sujets à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique),
 - des nombreuses interactions médicamenteuses avec le ritonavir qui limitent son utilisation chez des patients polymédiqués,
 - de l'utilisation en monothérapie du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés) ;

la Commission de la Transparence considère que la spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la 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.

09.3 Population cible

La population cible de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) dans le cadre de l'AMM comprend les adultes 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.

La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. En effet, des études de modélisation sont disponibles mais comportent des incertitudes compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place.

Il est donc particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

A noter que l'épidémiologie pourrait évoluer favorablement dans les prochains mois en raison d'une moindre sévérité de l'infection par le variant Omicron, la progression de la campagne de rappel vaccinal en population générale, cette dose supplémentaire restant efficace pour éviter les formes

sévères et la circulation du virus plus importante chez les sujets plus jeunes, moins à risque de forme grave. Cependant, l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux engendrant une possible aggravation des tensions hospitalières n'est pas à exclure.

D'après les données d'incidence de Santé publique France, le nombre de nouveaux cas de COVID-19 âgés de plus de 12 ans entre la semaine 21 de l'année 2020 et la semaine 44 de l'année 2021 représentaient environ 93 % du nombre total des cas recensés. La distribution du poids de cette population reste très majoritairement supérieure à 40 kg.

Selon les données de l'assurance maladie⁵¹ et de l'étude EPI-PHARE⁵², environ 30 à 35 % de la population française a au moins une comorbidité. Aussi, si on considère que l'âge et/ou de la présence d'une ou plusieurs pathologie chroniques représentent les principaux facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de la maladie, la population adulte et adolescent à risque ne devrait pas excéder 30 % des nouveaux cas de COVID-19.

D'après une enquête de la DRESS⁵³, seuls 8 % des cas vus par les médecins généralistes étaient associés à un niveau de gravité important ou très important. Il paraît donc raisonnable d'estimer qu'au moins 90 % des cas vus en consultation ne nécessitent pas un supplément d'oxygène.

Compte tenu de ces éléments, la population incidente des patients éligibles à PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) peut ainsi être estimée à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de COVID-19.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► 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 utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

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

⁵¹ Assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Proposition de l'assurance maladie pour 2022. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf [Consulté le 03/02/2022].

⁵² EPI-PHARE. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d'une cohorte de 67 millions de personnes. Disponible sur : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques-2/#:~:text=Dans%20une%20population%20de%2066,environ%20une%20personne%20sur%20cinq> [Consulté le 03/02/2022].

⁵³ Enquête DRESS. Comment les médecins généralistes prennent-ils en charge les patients atteints de la Covid-19 ? N°1177. Janvier 2021. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/comment-les-medecins-generalistes-prennent-ils-en-charge-les> [Consulté le 03/02/2022].

prescripteurs d'un document ou d'un dispositif d'aide à la prescription pour faciliter la gestion des interactions médicamenteuses.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande :

La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19

Ce recueil de données devra notamment permettre :

- de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ;
- de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ;
- d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques ;

La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.

La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.

La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé le 20/01/2022.

La Commission préconise d'utiliser des données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et d'impliquer des professionnels de santé ayant participé à la collecte de données initiale.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans. Ces données devront être déposées à la HAS annuellement qui jugera l'opportunité de réévaluer de manière anticipée ce médicament selon la teneur des résultats et de l'évolution de l'épidémie.

► 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.

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 06/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AFPrac, Association des Sclerodermiques de France, SPILF)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>PAXLOVID 150 / 100 mg, comprimés pelliculés</u> B/30 comprimés pelliculés (CIP : en 34009 302 455 1 4)
Demandeur	Pfizer
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Avis favorable EMA à l'application de l'article 5.3 de son règlement : 17/12/2021 Avis positif du CHMP : 27/01/2022 Date AMM conditionnelle : 28/01/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	Non encore attribué

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire