



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

L'utilisation de **PAXLOVID®** dans le traitement de la **COVID-19**

**RECOMMANDATION DE BONNE
PRATIQUE**

2022 mise à jour

1. CONTEXTE

Le présent document a été élaboré par un groupe de travail ad hoc du Conseil scientifique du domaine de la santé suite à la demande de la Direction de la Santé d'obtenir des recommandations concernant l'utilisation de PAXLOVID® (Pfizer) dans la COVID-19 ou en cas d'infection à SARS-CoV-2.

PAXLOVID® est une association de comprimés à base de nirmatrelvir (PF-07321332) et de comprimés de ritonavir.

Au moment de la rédaction de la présente (fin décembre 2021), PAXLOVID® ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. A défaut d'une AMM, l'Agence européenne du médicament (EMA) a cependant émis en date du 16 décembre 2021 des recommandations d'utilisation et de distribution (« conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring »), selon l'article 5(3) du règlement (EC) nr 726/2004, après analyse des données cliniques disponibles. La population cible, la posologie et la durée de traitement sont les suivantes¹ :

Indication :

Traitement de la COVID-19 chez des patients adultes qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui sont à risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19.

Posologie et durée de traitement :

PF-07321332 doit être administré ensemble avec du ritonavir. Si PF-07321332 n'est pas correctement administré avec du ritonavir, le taux plasmatique de PF-07321332 sera insuffisant pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

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

PAXLOVID® doit être administré le plus rapidement possible après le diagnostic de COVID-19, endéans 5 jours après apparition des symptômes.

Remarques :

- La sécurité et l'efficacité de PAXLOVID® n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.
- En cas d'insuffisance rénale modérée, la dose PAXLOVID® doit être réduite à un seul comprimé de PF-07321332 et un comprimé de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours.
- PAXLOVID® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 mL/min) ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- La présence de ritonavir, un puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A, expose à de nombreuses interactions médicamenteuses cliniquement significatives devant être

¹ https://www.ema.europa.eu/documents/referral/PAXLOVID®-pf-07321332-ritonavir-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution_en.pdf

prises en compte lors de la prescription de PAXLOVID® et contre-indiquant son utilisation dans certains cas (détails cf. document de l'EMA).

Notons que PAXLOVID® a obtenu le 22 décembre 2021 une autorisation d'utilisation d'urgence aux Etats-Unis d'Amérique² dans l'indication suivante :

Traitement des formes légères à modérées de COVID-19 chez des patients adultes ou pédiatriques (à partir de 12 ans et pesant au moins 40kg) testés positivement pour le SARS-COV-2 et présentant un risque élevé pour une progression vers une forme grave, y inclus une hospitalisation ou un décès.

Mise à jour du 1^{er} février 2022 :

En date du 28 janvier 2022, PAXLOVID® a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA). Les indications thérapeutiques et la posologie restent inchangées. La phrase suivante a été ajoutée au chapitre « durée de traitement » :

Il est recommandé de prendre le traitement pendant 5 jours même si le patient doit être hospitalisé pour une COVID-19 sévère ou critique après avoir commencé un traitement à base de PAXLOVID.

2. MÉTHODOLOGIE

Pour les besoins de la présente, le groupe de travail s'est proposé d'analyser les publications scientifiques et les avis et recommandations émis par les instances officielles européennes ou étrangères et d'en apprécier l'applicabilité au contexte luxembourgeois. Au moment de la rédaction, peu de données cliniques sont publiées. Il s'agit principalement des données reprises dans les recommandations d'utilisation de l'EMA et dans l'autorisation d'utilisation d'urgence étatsunienne.

3. MISES EN GARDE

- La présente recommandation de bonne pratique discute l'intérêt thérapeutique du PAXLOVID® dans le Covid-19, conformément à l'état des connaissances au moment de la publication. Elle ne constitue pas une autorisation d'utilisation officielle.
- Dans les cas exceptionnels d'une utilisation de ces médicaments en dehors d'un essai clinique, le Conseil scientifique rappelle aux professionnels de santé l'importance d'un suivi étroit de la sécurité de ces traitements. Dans ce contexte, les professionnels de santé sont priés de se tenir aux conditions d'utilisation, qui obligent à

² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>



- Notifier tout effet indésirable qu'ils suspecteraient être lié à un médicament à la Direction de la santé³. A cette fin, un système de déclaration en ligne est mis en place :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

- Documenter le nom ainsi que le numéro de lot pour chaque traitement, afin de garantir la traçabilité en cas d'effet indésirable.

4. MODE D'ACTION ET ÉTUDES PRÉCLINIQUES

Mode d'action

Le PF-07321322 ou nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase virale 3C-like (3CL) des coronavirus, dont le SARS-CoV-2. L'inhibition de la protéase 3CL empêche la production de précurseurs poly-protéiniques et, partant, la réplication virale. Le ritonavir sert à booster la nirmatrelvir, en inhibant sa métabolisation au niveau du cytochrome CYP3A.

Activité antivirale

In vitro, le nirmatrelvir a montré une activité antivirale à large spectre contre divers coronavirus humains comme le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV2 dont les variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) et B.1.617.2 (Delta). L'effet antiviral a également été retrouvé dans deux modèles animaux. Il n'y a pas encore de résultats d'études in vitro ou in vivo sur le variant Omicron (B.1.1.529). Un essai biochimique a cependant montré que la mutation de la protéase de ce variant ne diminue pas sa sensibilité au nirmatrelvir.

Etudes précliniques de sécurité

Les études de toxicité en administration répétée, d'une durée allant jusqu'à 1 mois, de PF-07321332 chez le rat et le singe n'ont donné lieu à aucun résultat indésirable. Les études de toxicité en administration répétée du ritonavir chez l'animal ont permis d'identifier les principaux organes cibles comme étant le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins.

Actuellement, il n'existe pas de données sur une éventuelle résistance in vitro ou in vivo du SARS-Cov-2 au nirmatrelvir.

Le nirmatrelvir n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénèse. On n'a pas observé d'effet mutagène dans une panoplie d'essais in vitro et in vivo, tels que le test d'Ames. Les études de cancérogenèse à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un

³ Règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments - Art.45-5 ; et section 7 des conditions d'utilisation.

potentiel tumorigène spécifique à ces espèces, mais sont considérées comme non pertinentes pour l'être humain.

Dans des études précliniques chez des lapins, un effet négatif sur le poids corporel des fœtus a été observé pour PF-07321322 à la dose maximale de 1000 mg/kg/jour. Une toxicité développementale a été observée pour ritonavir chez des rats à des doses à des toxiques pour la mère. En conséquent, en l'absence de données cliniques suffisantes concernant sa toxicité reproductive, et vu les données précliniques qui montrent une toxicité reproductive pour PF-07321322 ainsi que pour ritonavir, PAXLOVID® devrait être évité pendant la grossesse.

Études d'interactions réalisées avec PF-07321332/ritonavir

Le CYP3A4 a été le principal contributeur au métabolisme oxydatif de PF-07321332, lorsque PF-07321332 a été testé seul dans des microsomes hépatiques humains. Le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A et augmente les concentrations plasmatiques de PF-07321332 et d'autres médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A.

5. DONNÉES CLINIQUES

Le programme de développement clinique de PAXLOVID® repose principalement sur l'étude EPIC-HR, un essai clinique de phase 2/3 randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo. Les résultats intermédiaires de cette étude pivot ont servi de base pour l'évaluation de l'EMA. Le rapport d'étude de l'analyse finale est actuellement évalué par l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM.

D'autres études sont en cours: *C4671002 (ph2/3 pivotal study in non-hospitalised patients who are at low risk of progressing to severe illness)* et *C4671006 (Ph2/3 Pivotal study in preventing symptomatic COVID-19 in adults who are household contacts of an individual infected with SARS CoV-2.)* Il n'y a pas encore de données disponibles de ces études.

Etude EPIC-HR

Protocole

L'étude a inclus des patients adultes non hospitalisés, atteints d'une COVID-19 symptomatique confirmée par un test de laboratoire qui devaient présenter au moins un des facteurs de risque suivants pour une forme sévère : âge \geq 60 ans, diabète, surcharge pondérale (IMC > 25), pathologie respiratoire chronique (dont asthme), maladie rénale chronique, fumeur actif, immunodépression, pathologie cardiovasculaire, hypertension, drépanocytose, pathologie neuro-développementale, cancer actif, dépendance médicale à des aides techniques.

Les patients recrutés ne devaient être ni vaccinés contre le SARS-CoV-2 ni avoir un antécédent connu d'infection au SARS-CoV-2. Le traitement devait être débuté dans les 5 jours après le début des symptômes.

Patients randomisés et leurs caractéristiques de base

Au total, 1361 patients ont été randomisés pour recevoir soit du PAXLOVID® soit un placebo.

Leur âge moyen était de 45 ans, 11,4 % des participants étant âgés de 65 ans et plus et 2.9% étant âgés de 75 ans et plus. 52% des patients étaient de sexe masculin et 63% ont débuté le traitement dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes. Les facteurs de risque les plus courants étaient une surcharge pondérale (IMC > 25 kg/m² chez 79.4% ; IMC > 30 kg/m² chez 36.7% des patients), l'âge ≥ 65 ans (11.4%), le diabète (12.9%) et l'hypertension (32.4%). Les critères de base étaient répartis de façon équilibrée dans les 2 groupes.

Analyses et résultats d'efficacité

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients hospitalisés pour raison de COVID ou décédés de toute cause dans les 28 jours. Il n'a été évalué que sur une sous-population des patients recrutés, à savoir ceux chez qui les symptômes sont apparus dans les **72 heures (3 jours)** précédant le traitement et qui n'avaient pas reçu ou ne devaient pas recevoir un traitement par anticorps monoclonaux anti-COVID (à savoir que l'efficacité chez les participants dont l'apparition des symptômes remontait à 5 jours ou moins, traitement comme recommandé par l'EMA, a été évalué comme critère secondaire d'efficacité, voir ci-dessous). Dans cette sous-population, les données de 774 patients (389 PAXLOVID® vs 385 placebo) ont fait l'objet d'une analyse intermédiaire.

Le traitement par PAXLOVID® a provoqué une réduction du risque absolu d'hospitalisation ou de décès de -6.32% (0.8% versus 7.0%), CI 95% (-9.04, -3.59) $p < 0.0001$. En d'autres termes, le risque d'hospitalisation ou de décès sous traitement était réduit d'environ 88% par rapport au risque sans traitement (réduction du risque relatif de 88%). Il y a eu 7 décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe PAXLOVID®.

Secondairement, on a analysé la sous-population des patients chez qui les symptômes sont apparus dans les **5 jours** précédant l'instauration du traitement, ce qui reflète mieux l'indication thérapeutique proposée. Les observations faites sont semblables à celles de l'analyse primaire :

Le traitement par PAXLOVID® a provoqué une réduction du risque absolu d'hospitalisation ou de décès de -5.77% (1.0% versus 6.76%), CI 95% (-7.92, -3.61) $p < 0.0001$. Ceci correspond à une réduction du risque relatif de 85%. Il y a eu 10 décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe PAXLOVID®.

Le *number needed to treat (NNT)* obtenu dans l'analyse secondaire est de 17. Autrement dit, il a fallu traiter 17 patients COVID non hospitalisés mais à risque d'une forme grave de COVID pour éviter un événement grave (hospitalisation de plus de 24h ou décès). Un décès était évité pour 61 patients traités.

L'UTILISATION DE PAXLOVID DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID-19

Les résultats étaient cohérents dans les différents sous-groupes analysés (sérologie de base positive ou négative, âge ≥ 65 ans, IMC > 25 et IMC > 30).

Résultats de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) attribuables au PAXLOVID® étaient une dysgueusie (6%), des diarrhées ou vomissements (3%), une hypertension (1%) et des myalgies (1%). Ces effets indésirables ne sont pas inattendus, dans la mesure où ils font partie du profil de tolérance du ritonavir. 2% des patients sous PAXLOVID® et 4% des patients sous placebo ont arrêté le traitement pour raison d'effets indésirables.

Il n'y a pas de données sur le risque d'émergence de nouvelles souches mutées de SARS-CoV-2 suite à une exposition à PAXLOVID®.

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) est un inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante de PF-07321332/ritonavir avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital est contre-indiquée.

6. DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS

Les résultats intermédiaires de l'étude clinique principale en cours suggèrent une efficacité avec bénéfice significatif de PAXLOVID® en termes d'hospitalisations et de décès évités chez les patients à risque de développer une forme grave de COVID-19, pour autant que le traitement soit initié dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Le profil de tolérance semble acceptable, correspondant à celui attendu pour le ritonavir. Par conséquent, le groupe de travail recommande l'utilisation de PAXLOVID pour le traitement du Covid, sous de strictes conditions élaborées ci-dessous.

En l'absence du rapport d'étude de l'analyse finale et vu le manque de données d'autres études cliniques et/ou d'utilisation en vie réelle, la conclusion finale sur la balance bénéfice/risque ainsi que l'intérêt de PAXLOVID® dans la pratique clinique restent à être établis. On ne sait pas si l'exposition à PAXLOVID® favorise l'émergence de nouvelles souches mutées de SARS-CoV-2. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît donc prématuré d'émettre une recommandation favorable à une utilisation à large échelle de PAXLOVID®. Une telle démarche risquerait d'être interprétée faussement comme une garantie d'efficacité et d'innocuité et pourrait détourner certaines personnes de la vaccination et diminuer le respect des gestes barrières. Par ailleurs, il existe des alternatives thérapeutiques qui disposent d'une AMM en bonne et due forme et dont les rapports bénéfice-risque sont établis, à savoir les anticorps monoclonaux regdanvimab (REGKIRONA) et casivirimab/imdevimab (RONAPREVE). D'autre part, il n'y a pas encore de données cliniques concernant leur efficacité sur le variant omicron, qui en train de remplacer le variant delta comme variant dominant. Les données récentes

d'essais *in vitro*^{4,5} montrent que le variant omicron est résistant à Ronapreve et à Regkirona.

Une comparaison indirecte, de faible niveau de preuve (car comparaison de différentes études cliniques avec de différents protocoles), suggère que PAXLOVID® est plus efficace que le molnupiravir (LAGEVRIO). Aussi, PAXLOVID® suscite moins d'inquiétudes en ce qui concerne une éventuelle mutagénicité ou réprotoxicité. En revanche, le ritonavir inclus dans PAXLOVID® expose à de nombreuses interactions médicamenteuses cliniquement significatives et potentiellement graves. Certains principes actifs communément prescrits interdisent le recours au PAXLOVID®, notamment certains antiarythmiques (amiodarone, propafenone, flecainide, ...), la colchicine, l'alfuzosine, le piroxicam, la clozapine, la quétiapine, la simvastatine, la lovastatine, les inhibiteurs PDE5 (sildénafil, vardenafil...), certaines benzodiazépines (clorazépatate, diazépam, flurazépam, triazolam...), la carbamazépine, la rifampicine. De nombreuses autres interactions doivent être prises en considération lors de la prescription du PAXLOVID® (cf. documentation de l'EMA).

Comme Lagrevio, PAXLOVID® présente l'avantage de la prise orale, dispensant les patients atteints de COVID de devoir se rendre à l'hôpital pour l'administration du médicament avec, à la clé, une diminution du risque de contagion et une moindre sollicitation des ressources humaines et techniques. Ces avantages doivent cependant être mis en balance avec les incertitudes et inconvénients (interactions) mentionnées ci-dessus.

En pratique, le choix du traitement le plus approprié est à effectuer par le praticien en fonction des caractéristiques du patient (notamment les traitements concomitants), de la situation sanitaire, des ressources humaines et techniques disponibles et de la disponibilité réelle des divers médicaments.

Si un traitement par PAXLOVID® est disponible, le GT propose de le réserver, comme le molnupiravir et les anticorps monoclonaux anti-COVID, aux patients à risque particulièrement élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19, qui réunissent les critères suivants :

- Forme légère à modérée de COVID avec un test virologique de détection (test PCR) du SARS-CoV-2 positif;
 - **Remarque** : Pendant la vague épidémique due au variant Omicron, un test TAR (test antigénique rapide) certifié positif permet la mise en route du traitement par PAXLOVID®.

Néanmoins dans le cas d'un TAR certifié négatif, si la suspicion clinique d'une infection à COVID-19 est très forte (personne contact, signes cliniques importants, ...) et que le patient est à risque de complications graves, alors la réalisation d'un test PCR en urgence reste indiquée pour éliminer une infection à COVID-19. La sensibilité des TAR est moindre que celle des tests TCR mais la spécificité est bonne.

⁴ Cameroni, E. et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. Nature <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4>

⁵ Coronavirus Antiviral & Resistance Database. Stanford University. <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>



- Susceptibles d'obtenir un bénéfice tangible en termes de durée de survie et/ou de qualité de vie ;
- Début récent des symptômes (≤ 5 jours) ;
- Non hospitalisés pour une COVID ;
 - **Remarque :**
Les membres du GT estiment que ce critère est à considérer avec une certaine flexibilité, en fonction des situations cliniques rencontrées. Dans certains cas, il peut être opportun d'instaurer un traitement à l'hôpital.
- Non vaccinés ou avec risque important de réponse vaccinale insuffisante (la vaccination était un critère d'exclusion dans les études et par conséquent, il n'y a pas de données disponibles pour les personnes vaccinées);
- Absence de grossesse et d'allaitement
- Age ≥ 18 ans
- Absence d'insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 mL/min)
- Absence d'insuffisance hépatique sévère.
- Absence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des traitements concomitants.
- Présence d'un risque particulièrement élevé d'une forme sévère de COVID.

Pour ce dernier point, les membres du GT proposent de reprendre les critères figurant dans la recommandation relative aux anticorps monoclonaux anti-COVID. Pour rappel, ces critères s'inspirent des phases de vaccination anti-COVID définies par le CSMI. Dans cette logique, les patients à considérer prioritairement seraient ceux présentant une des pathologies suivantes (catégorie 2b de la stratégie vaccinale) :

- Greffe d'organe solide, y compris personnes inscrites sur une liste d'attente
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques, au cours des 6 premiers mois ou sous traitement immunosuppresseur
- Cancers et hémopathies malignes sous traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie)
- Traitement par rituximab
- Déficits immunitaires congénitaux
- Adultes avec trisomie 21

Un traitement pourrait également être proposé, au cas par cas, dans les cas de figure suivants :

- Age ≥ 65 ans
- Immunodéficiences acquises
- Médicamenteuse : immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie au long cours à dose immunosuppressive
- Infection à VIH avec des CD4 < 200 /mm³



- Asplénie, fonctionnelle ou non
- Affection respiratoire chronique sévère
 - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, stade GOLD 3 et 4, groupe D
 - Mucoviscidose
 - Fibrose pulmonaire idiopathique avec altération sévère de la fonction respiratoire
 - Pathologie restrictive extrapulmonaire sévère sous assistance ventilatoire ou non
 - Asthme sévère non contrôlé (niveau 5 selon GINA) corticodépendant (sous corticothérapie orale)
- Maladie cardiovasculaire sévère :
 - Insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
 - Coronaropathie instable
 - Cardiomyopathie
 - Hypertension artérielle compliquée, avec séquelle d'accident vasculaire cérébral ou cardiopathie associée
 - Diabète avec ou sans insuline, avec complications cardio-neuro-vasculaires
- Déficit neurocognitif majeur (score MMS < 20)
- Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse
- Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh
- Obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m²)
- Maladie neuromusculaire avec répercussions cliniques

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE (consensus d'experts)

7. BIBLIOGRAPHIE

v. notes en bas de page

8. GROUPE DE TRAVAIL

GT COVID-19 :

M. Yves BRUCH, coordinateur du GT et rédacteur de la présente recommandation,
membre du Conseil scientifique,
Contrôle médical de la sécurité sociale

Dr Alexandre BISSORFF, président du Conseil scientifique,
médecin spécialisé en neurologie

Dr Françoise BERTHET, vice-présidente du Conseil scientifique,
directeur adjoint de la Direction de la Santé

Dr Vic ARENDT, médecin spécialiste en médecine interne, orientation maladies
infectieuses

Mme Sandrine COLLING, Cellule d'expertise médicale

Dr Julien DARMIAN, membre du Conseil scientifique,
Direction de la Santé

Dr Jean REUTER, médecin spécialiste en anesthésie-réanimation

Dr Isabelle ROLLAND, experte méthodologique du Conseil scientifique.
médecin dirigeant de la Cellule d'expertise médicale

Dr Patrick TABOURING, médecin généraliste

Dr Martine TRAUFLER, Direction de la Santé

Dr Gil WIRTZ, médecin spécialiste en pneumologie

Les membres du GT n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts avec le sujet de
cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225