

N/Réf. : CIS : 64858143

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

PAXLOVID 150 mg/100 mg comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 23/12/2021

Nom du demandeur : PFIZER

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : PAXLOVID 150 mg/100 mg comprimés pelliculés

DCI/nom de code : PF-07321332/Ritonavir

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament PAXLOVID dans l'indication thérapeutique :

PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 11 JAN. 2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Dans le cadre de l'évaluation européenne prévue par l'Article 5(3) du Règlement (CE) 726/2004 correspondant à une recommandation sur les modalités d'un accès précoce qui pourraient être transposées au niveau national, le CHMP a émis le 16 décembre 2021 une recommandation concernant l'utilisation du PAXLOVID pour le traitement de la COVID-19. Cette recommandation fait suite notamment à l'évaluation de l'ensemble des données disponibles à ce jour pour ce médicament qui ont été également versées dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP). De plus, une demande d'AMM européenne a été déposée auprès de l'EMA le 7 janvier 2022 avec une procédure de « *rolling review* » ayant débuté le 10 décembre 2021 incluant les mêmes données que celles précédemment versées à l'appui des demandes de l'article 5(3) et de l'accès précoce.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

PAXLOVID se compose de 2 comprimés : un comprimé pelliculé de PF-07321332 et un comprimé pelliculé de ritonavir. Chaque comprimé pelliculé (rose) de PF-07321332 contient 150 mg de PF-07321332. Chaque comprimé pelliculé de ritonavir (blanc) contient 100 mg de ritonavir. Le produit fini PAXLOVID est conservé dans des plaquettes alvéolées en OPA/Al/PVC. Chaque plaquette quotidienne contient 4 comprimés de PF-07321332 et 2 comprimés de ritonavir ; chaque comprimé est placé individuellement dans une cavité de la plaquette.

Pour chaque comprimé, les spécifications couvrent les paramètres appropriés pour la forme pharmaceutique considérée et des critères d'acceptation acceptables ont été établis. Les méthodes analytiques sont décrites et validées. Une analyse des lots a été effectuée (7 lots cliniques de PF-07321332 et 3 lots commerciaux de ritonavir). Les lots répondent aux spécifications proposées.

Au vu des données soumises de stabilité, une durée de conservation de 12 mois avec la mention « à conserver au-dessous de 25°C » peut être accordée.

Au total, les données pharmaceutiques sont estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan toxicologique/préclinique :

L'évaluation des données évaluées au plan européen est reprise ici.

Les données de pharmacologie primaires et secondaires, de pharmacocinétique et de toxicologie pour le PF-07321332 sont conformes aux recommandations en vigueur (ICH, OCDE et BPL). Aucune étude d'association PF-07321332/ritonavir n'a été réalisée à ce jour. D'un point de vue pharmacologique, cette absence de preuve de concept est acceptable étant donné que le ritonavir (PK « enhancer ») est administré pour augmenter l'exposition au PF-07321332 et le ritonavir ne présente pas d'activité antivirale sur le SARS-Cov2. Cette absence d'étude d'association est aussi acceptable d'un point de vue toxicologique étant donné l'absence d'identification d'organe cible dans les études de toxicité avec le PF-07321332 et le profil de sécurité largement connu du ritonavir.

Le développement non clinique du PF-07321332 a été réalisé chez le rat et le singe pour une durée de 1 mois. Ceci est acceptable car le traitement en clinique est de 5 jours. Il n'y a pas d'effet toxique observé dans les deux espèces étudiées. Les NOAELs sont déterminées à la plus forte dose testée (1000 mg/kg/jour chez le rat et 600 mg/kg/day (300 mg/kg 2 fois par jour) chez le singe). L'exposition est d'environ 10 fois chez le rat et 15 fois chez le singe l'exposition attendue chez l'homme. Dans ces études, il a été observé chez le rat les effets suivants : salivation, selles molles, augmentation aPPT, PT et numération plaquettaire et chez le singe : vomissement intermittents, augmentations ALAT, ASAT et fibrinogène. A ce stade en clinique, parmi les effets les plus fréquents on ne retrouve que les vomissements. Des effets, considérés non toxiques, ont été observés chez le rat lors de la nécropsie au niveau du foie, de la thyroïde et de l'hypophyse, ces effets sont très probablement spécifiques du rat en réaction à l'induction enzymatique hépatique. La pertinence clinique est peu probable.

Le PF-07321332 n'est pas génotoxique, le potentiel cancérigène n'a pas été évalué étant donné le traitement court de 5 jours, ceci est acceptable.

Les études de toxicité sur la fertilité, le développement fœtal n'ont pas montré d'effet chez le rat. Chez le lapin, une diminution adverse du poids fœtal a été observée à 7.8 fois l'exposition attendue en clinique.

Les études de pharmacologie de sécurité avec le PF-07321332 ont révélé des effets chez le rat sur la respiration (augmentation du rythme respiratoire et du volume minute jusqu'à 160 min) et sur le SNC (diminution du nombre de mouvements verticaux et horizontaux 5 min post administration puis augmentation de ces mouvements dans les 30 dernières minutes d'observation. Ces effets sont observés à 12 fois l'exposition attendue en clinique. Une étude de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire a été réalisée chez le singe télémetré et montre une diminution de l'intervalle QTc (5 à 7 ms) à 3.5 fois l'exposition attendue en clinique. En électrophysiologie, le PF-07321332 n'a montré aucune activité sur le canal hERG et les canaux ioniques Nav1.5 et Cav1.2 à la dose de 300 µM soit plus de 100 fois la concentration clinique maximale libre attendue à la posologie recommandée. La transposition de ces effets observés dans les études de pharmacologie de sécurité est incertaine.

Les marges de sécurité/exposition calculées à ce stade sont purement indicatives étant donné les limites du modèle PopPK fourni à ce stade notamment car basé sur des données pharmacocinétiques de volontaires sains (voir données pharmacocinétiques).

En conclusion, les données non cliniques sont suffisantes pour autoriser l'utilisation du PAXLOVID dans l'accès précoce.

- Au plan virologique :

PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase de type 3C du coronavirus (3CLpro), y compris la protéase SARS-CoV-2, 3CL. L'inhibition de la protéase 3CL rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, conduisant à une inhibition de la réplication virale.

PF-07321332 a présenté une activité antivirale contre l'infection à SARS-CoV-2 des cellules dNHBE, une lignée de cellules épithéliales bronchiques humaines primaires (valeur EC50 de 61,8 nM et valeur EC90 de 181 nM) après 3 jours d'exposition au médicament. PF-07321332 avait une activité conservée contre les variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Lambda (C.37) du SARS-CoV-2 avec des valeurs de CE50 de 41.0 nM, 127.2 nM, 24.9 nM, 21.2 nM, 15.9 nM dans des cellules Vero E6 Pgp knockout. Le variant Beta (B.1.351) était le variant testé le moins sensible avec une sensibilité réduite d'environ 4 fois par rapport à l'isolat USA-WA1/2020.

Les données de l'activité antivirale contre le variant Omicron n'ont pas été fournies par le laboratoire à l'appui de la demande d'AAP. Toutefois, au vu du mécanisme d'action, un impact significatif sur l'activité antivirale du PAXLOVID n'est pas attendu. Par ailleurs, des données publiées non revues par un comité de relecture (*pre-print*), également citées dans l'avis de l'ANRS-MIE vont dans ce sens.

Aucune information sur la résistance antivirale n'est actuellement disponible pour PF-07321332 avec le SARS-CoV-2. Les études pour évaluer la sélection de résistance à PF-07321332 avec le SARS-CoV-2 dans des cultures cellulaires ne sont pas terminées. A ce stade, seule une étude avec le virus de l'hépatite murine (MHV) de sélection de la résistance in vitro a été menée et a montré une diminution de 4,4 à 5 fois de la sensibilité de PF-07321332 aux virus mutants avec 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) dans la protéase MHV-3CL après 10 passages en culture cellulaire. La pertinence de ces résultats pour le SARS-CoV-2 n'est pas connue.

- Au plan clinique :

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du PF-07321332 associé au ritonavir administré par voie orale a été suffisamment étudiée chez le volontaire sain. Toutefois, chez les patients, seules des données PK préliminaires et éparses sont disponibles et indiquent que les niveaux d'exposition systémique au PF-07321332/ritonavir, à la dose de 300 mg /100 mg deux fois par jour, sont maintenus au-dessus de la concentration effective 90% (CE90 : concentration plasmatique à laquelle 90% d'inhibition de la réplication virale est observée) suggérant une réponse thérapeutique.

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.

Cependant, le modèle préliminaire de PK de population (PK-Pop) et les simulations associées, construits avec des données PK très limitées (n=20 volontaires) et obtenues uniquement chez les volontaires sains ayant reçu la formulation suspension non commercialisée ne sont pas considérés comme valides/fiables. Par conséquent, une mise à jour de ce modèle PK-Pop est requise et devra inclure toutes les données PK disponibles et obligatoirement les données PK des patients (ayant reçu le comprimé commercialisé). Cette analyse est cruciale pour 1) démontrer formellement la comparabilité du profil pharmacocinétique du PF-07321332 chez les patients par rapport aux volontaires sains, 2) explorer l'effet de la formulation pharmaceutique et surtout 3) proposer des recommandations posologiques ciblées chez des populations particulières (patients en insuffisance rénale, hépatique, âgés, obèses ou maigres...). Dans ces populations, des données complémentaires sont attendues pour documenter le profil PK.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale (IR) modérée et sévère, des augmentations de l'exposition systémique en PF-07321332 de 87% et 204 %, respectivement ont été observées en comparaison aux sujets normo-rénaux. Ainsi, d'un point de vue PK, les propositions du laboratoire de réduction de dose de moitié chez les IR modérées mais non spécifiquement testées peuvent néanmoins être acceptées et une contre-indication chez les IR sévères est jugée nécessaire en l'absence de données spécifiques.

A ce stade, seules des données PK préliminaires chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (IH) modérée sont disponibles. Ces données ne suggèrent pas de modification PK substantielle en comparaison aux sujets normo-hépatiques. Sous réserve que cette conclusion soit confirmée dans le rapport final d'étude (à fournir dans les meilleurs délais), il est recommandé à ce stade de ne pas modifier la dose chez les patients IH légers et modérés. Par ailleurs, aucune donnée PK chez les sujets atteints d'IH sévère n'est disponible. Aussi, l'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère doit être contre-indiquée.

Enfin, il convient de prendre en compte la présence de ritonavir dans la spécialité PAXLOVID et de ses nombreuses interactions médicamenteuses et contre-indications associées du fait de ses propriétés pharmacocinétiques.

Efficacité clinique

Les données d'efficacité de PAXLOVID reposent sur les résultats d'une étude de Phase 2-3 C467-1005 ou EPIC-HR, multicentrique, randomisée, en double aveugle, vs placebo, évaluant l'association PF-07321332/ritonavir (PAXLOVID) administré par voie orale dans le traitement des adultes non hospitalisés, symptomatiques, atteints de la COVID-19 et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la maladie.

Ont été fournis les résultats d'une analyse intermédiaire prédéfinie portant sur 45% de la population de cette étude. Le DSMB de l'étude a en effet recommandé l'arrêt de l'étude au vu des données d'efficacité très en faveur du PAXLOVID.

A l'inclusion, les sujets devaient avoir notamment une saturation en oxygène $\geq 92\%$, une absence d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère, et une absence d'antécédent de maladie COVID-19 ou de vaccination contre la COVID-19. Les participants pouvaient être inclus à partir de 60 ans en l'absence d'autres facteurs de risque. Par ailleurs, il est à souligner qu'en termes d'IMC, les patients pouvaient être inclus dès un surpoids (et non une obésité).

Les sujets étaient randomisés 1:1 pour recevoir l'association PF-07321332 300 mg + ritonavir 100 mg (PAXLOVID) ou un placebo, par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Le traitement devait être administré dans les 5 jours suivant l'apparition initiale des symptômes. La randomisation était stratifiée sur la région géographique et sur le fait de recevoir ou d'être susceptible de recevoir des anticorps monoclonaux.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité est la proportion de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés quelle que soit la cause au 28ème jour.

Au 26 octobre 2021, un total de 1361 patients (45% de l'effectif total de l'étude) a été inclus dans l'analyse intermédiaire (678 patients dans le bras PAXLOVID et 683 patients dans le bras placebo). L'analyse des résultats d'efficacité a été faite sur différentes populations:

- Population mITT (n=774) correspondant à l'analyse principale au plan statistique: sujets ayant reçu au moins une dose dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes, ayant participé à au moins une visite de suivi après l'inclusion au cours des 28 jours de l'étude, et n'ayant pas été traité par anticorps monoclonaux ou susceptibles de recevoir un traitement par anticorps monoclonaux à l'inclusion;

- Population mITT1 (n=1219) : sujets ayant reçu au moins une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, ayant participé à au moins une visite de suivi après l'inclusion au cours des 28 jours de l'étude, et n'ayant pas été traités par anticorps monoclonaux ou susceptibles de recevoir un traitement par anticorps monoclonaux à l'inclusion;

- Population mITT2 (n=1330) : tous les sujets ayant reçu au moins une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et ayant participé à au moins une visite de suivi après l'inclusion au cours des 28 jours de l'étude, indépendamment de l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou du fait d'être susceptible de recevoir un traitement par anticorps monoclonaux à l'inclusion.

La population mITT1 peut être considérée comme la plus pertinente au plan clinique, en particulier dans la mesure où une initiation dans les 5 jours est attendue en vie réelle.

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras PAXLOVID et placebo. Les principaux facteurs de risque présents à l'inclusion étaient un IMC ≥ 25 (79.4%, dont 36.7% >30), un tabagisme actif (36.8%), une hypertension artérielle (32.4%), un âge ≥ 60 ans (18.7%, dont 11.4% >65 ans et environ 3% >75 ans) et un diabète de type 2 (12.9%). La plupart des sujets avaient 1 (41.1%) ou 2 (36.3%) facteurs de risque. Les autres facteurs de risque étaient moins représentés, notamment ceux associés à un très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression : 0.9%, cancer : 0.3%, insuffisance rénale chronique : 0.6%).

Il est à souligner qu'un taux élevé de sujets avaient une sérologie SARS-CoV-2 positive (55.6%) malgré les critères d'exclusion. La quasi-totalité des sujets (98%) étaient infectés par le variant Delta (principalement 21J). Environ 63% des sujets ont été traités dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes. 8.2% des patients recevaient/étaient susceptibles de recevoir un traitement par mAb à l'inclusion.

L'analyse du critère principal d'efficacité a montré une différence absolue statistiquement significative entre les bras PAXLOVID et placebo en proportion de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés (toute cause confondue) dans les 28 jours sur la population d'analyse d'intérêt (mITT1) tel que détaillé sur le tableau ci-après :

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Nombre de patients	N = 607	N = 612
Patients hospitalisés ou décédés (%)	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Réduction par rapport au placebo [IC à 95 %] p-value	-5,77 (-7,92 ; -3,61) $p < 0,0001$	
Sérologie négative	n = 256	n = 272
Patients hospitalisés ou décédés (%) Différence par rapport au placebo [IC à 95 %], en % p-value	5 (2,0 %) -11,45 (-15,89, -7,02) $p < 0,0001$	36 (13,2 %) 13,43 (9,88, 18,13)
Sérologie positive	n = 344	n = 332
Patients hospitalisés ou décédés (%) Différence par rapport au placebo [IC à 95 %], en % p-value	1 (0,3 %) -1,22 (-2,66, 0,21) $p = 0,0947$	5 (1,5 %)

Aucun décès n'a été rapporté dans le bras PAXLOVID contre 10 décès dans le bras placebo

Chez les sujets avec un statut sérologique positif, trop peu d'évènements (hospitalisation en raison de la COVID-19 ou de décès à J28) ont été rapportés dans les 2 bras de traitement (0 pour le bras PAXLOVID et 3 pour le bras placebo) pour conclure à la significativité statistique.

Chez les sujets fumeurs dans la population mITT1, le taux d'évènements dans le bras PAXLOVID (3/221 ; 1,36%) n'est pas statistiquement différent du taux d'évènements dans le bras placebo (8/239 ; 3,3%) ($p=0.15$).

Sur la base d'une analyse exploratoire, on peut observer une tendance en termes d'impact sur la charge virale, cependant sans pouvoir conclure de par la nature des données.

Une présentation préliminaire de l'analyse finale de l'étude EPIC-HR a par ailleurs été transmise dans l'attente du rapport final. Au 11/12/2021, 2246 patients (1120 dans le bras PAXLOVID, 1126 dans le bras placebo) ont été inclus dans l'analyse finale. Les caractéristiques de la population de l'étude demeurent similaires à celles de l'analyse intermédiaire en terme d'âge, de facteurs de risque, de statut sérologique, d'infection majoritaire par le variant Delta et de délai entre apparition des symptômes et début du traitement.

Sur la base de cette présentation préliminaire, les résultats de l'analyse finale semblent cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire : dans la population mITT, la proportion d'évènements (hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes) était de 6,531 % dans le bras placebo versus 0,723% dans le bras PAXLOVID (différence : 5,81%, $p<0.0001$). Dans la population mITT1, la proportion d'évènements était de 6,400 % dans le bras placebo versus 0,781% dans le bras PAXLOVID (différence : 5,62%, $p<0.0001$). A J28, aucun décès n'a été rapporté dans le bras PAXLOVID contre 12 décès dans le bras placebo.

Sur la base de l'analyse exploratoire complétée, la réduction de la charge virale au cours des 5 jours de traitement semblait demeurer également plus importante (de 0.93 Log₁₀) dans le bras PAXLOVID par rapport au bras placebo.

Au final, les données issues de l'étude EPIC-HR confirment l'efficacité du PAXLOVID par rapport au placebo en termes de réduction du taux d'hospitalisation lié à la COVID-19 et de décès chez les sujets symptomatiques non-hospitalisés et à risque élevé d'évolution vers une forme sévère. Toutefois, des incertitudes subsistent sur l'efficacité de PAXLOVID :

- Chez les patients ayant un statut sérologique positif au SARS-CoV-2, l'efficacité n'a pas été démontrée, un faible taux d'évènements sont survenus dans les 2 bras de traitement dans ce sous-groupe de patients.

- La quasi-totalité des sujets de l'étude était infectée par le variant Delta. De plus on ne dispose pas à ce stade de données d'activité *in vitro* pour évaluer l'activité du PAXLOVID sur le variant Omicron, ce qui représente une limite importante compte-tenu du contexte épidémiologique actuel. Des données complémentaires sont attendues.

- Très peu de sujets immunodéprimés ont été inclus dans cet essai (de l'ordre de 1%) pour notamment conforter le caractère adéquat de la durée de traitement au regard d'une excrétion virale prolongée.

- Les proportions de formes légères et de formes modérées de la COVID-19 parmi la population de l'étude et au sein de chaque groupe de traitement ne sont pas connues. En l'absence de tels facteurs de stratification à l'inclusion, l'efficacité de PAXLOVID en fonction de la sévérité de la maladie ne peut être évaluée. Par ailleurs, la possibilité d'inclure dans l'étude des sujets ayant une SpO₂ entre 92% et 94%, et donc potentiellement sous un apport d'oxygène à domicile, peut être source de confusion.

Sécurité clinique

L'évaluation de la sécurité de PF/ritonavir repose essentiellement sur les données de sécurité préliminaires issues de l'étude pivot EPIC-HR portant sur 1349 patients inclus (45% de la population totale, soit sur 677 patients ayant reçu au moins une dose de PF-07321332/ritonavir et 677 patients ayant reçu au moins une dose de placebo).

Le tableau ci-dessous présente un résumé des évènements indésirables rapportés cette population :

Événements indésirables (EI) survenus pendant le traitement		
	PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=672)	Placebo (N=677)
Nb (%) de patients avec EI	133 (19.8)	151 (22.3)
Nb (%) de patients avec un EI lié au traitement	49 (7.3)	29 (4.3)
Nb de patients avec un EI grave	13 (1.9)	46 (6.8)
Nb (%) de patients avec un EI grave lié au traitement	1 (0.1)	0
Nb (%) de patients avec un EI de grade 3 ou 4	21 (3.1)	48 (7.1)
Nb (%) de patients avec un EI de grade 3 ou 4 lié au traitement	3 (0.4)	4 (0.6)
Nb (%) de patients avec un EI de grade 5 (décès)	0	10 (1.5)
Nb (%) de patients avec un EI de grade 5 (décès) lié au traitement	0	0
Nb (%) de patients ayant interrompu le traitement à l'étude en raison d'un EI	16 (2.4)	29 (4.3)
Nb (%) de patients ayant interrompu le traitement à l'étude en raison d'un EI lié au traitement	7 (0.1)	3 (0.4)
Nb (%) de patients ayant subi une réduction de dose ou un arrêt temporaire du traitement en raison d'un EI	1 (0.1)	4 (0.6)
Nb (%) de patients ayant subi une réduction de dose ou un arrêt temporaire du traitement en raison d'un EI lié au traitement	0	3 (0.4)

Globalement, la proportion de patients ayant présenté un événement indésirable (quelle que soit la gravité et la causalité avec le traitement) était comparable entre le bras PF-07321332/ritonavir (19.8%) et le bras placebo (22.3%). La proportion de patients ayant présenté un EI grave ou sévère (Grade 3-4) était en revanche plus faible dans le bras PF-07321332/ritonavir que dans le bras placebo. Ces EI graves et/ou sévères rapportés étaient essentiellement en lien avec la maladie COVID-19 sous-jacente. Dix décès (1.5%) ont été rapportés dans le bras placebo, tous dus à la COVID-19 et l'atteinte respiratoire (hypoxie, insuffisance ou détresse respiratoire) contre 0 dans le bras PF-07321332/ritonavir.

Les événements indésirables (toutes causes confondues) les plus fréquemment rapportés étaient les dysgueusies (4.8%), les diarrhées (3.9%), les nausées (1.9%), les céphalées (1.5%), les vomissements (1.3%) et la pyrexie (1.2%) dans le bras PF-07321332/Ritonavir et la pneumonie cCOVID-19 (3.4%), les nausées (2.1%), les diarrhées (1.9%), la COVID-19 (1.8%) et les céphalées (1.6%) dans le bras placebo.

A noter que l'hypertension a été rapporté plus fréquemment chez les patients ayant reçu PF-07321332/Ritonavir (n=6, 0.9%) par rapport à ceux ayant reçu le placebo (n=1, 0.1%) mais ces hypertensions ne présentaient pas de critères de gravité, étaient transitoires et se sont résolues spontanément sans interruption du traitement pour la grande majorité. Aucune n'a été considérée reliée au traitement.

Les événements indésirables (liés au traitement) rapportés plus fréquemment ($\geq 1\%$), dans le bras PF-07321332/ritonavir que dans le bras placebo étaient la dysgueusie (3,7% vs 0,1%,) et les diarrhées (1,9% vs 0,3%). A l'exception d'un cas de dysgueusie du bras PF-07321332/Ritonavir qui était sévère (grade 3), tous les autres cas de dysgueusie ainsi que les cas de diarrhée étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1-2) et se sont résolus. A noter que la dysgueusie est un effet très fréquent du ritonavir.

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

Au plan cardiaque, une étude réalisée chez 10 adultes sains n'a pas soulevé de signal particulier en termes d'allongement de QT, ce qui est en phase avec les données non cliniques.

Ainsi, les données de sécurité de l'analyse intermédiaire ne mettent pas en évidence de signal particulier. Par ailleurs, une présentation préliminaire de données actualisées sur 2246 patients au total a été également versée qui ne soulève pas de point additionnel au plan de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables rapportés. Cependant, des incertitudes demeurant à ce stade sur l'impact de l'insuffisance hépatique sévère et de l'insuffisance rénale sévère sur le profil de sécurité, ce traitement est contre-indiqué dans ces situations.

Grossesse/allaitement :

Les données animales ont montré une toxicité de la reproduction avec les deux molécules PF-07321332 et le ritonavir. En clinique, il existe un recul avec des données rassurantes uniquement pour le ritonavir (plus de 6100 naissances vivantes de femmes enceintes exposées selon le RCP de Norvir dont 2800 au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse). Cependant, il n'y a pas de données cliniques pour le PF-07321332. Par conséquent, ce traitement n'est pas recommandé chez la femme enceinte et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Compte-tenu de l'interaction du ritonavir avec les contraceptifs hormonaux combinés pouvant aboutir à une réduction de l'efficacité contraceptive, les patientes concernées devront utiliser une autre méthode de contraception ou une contraception barrière supplémentaire (ex préservatifs) pendant le traitement et jusqu'au cycle menstruel suivant.

Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement, un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne pouvant être exclu.

Compte tenu de ce qui précède, et considérant :

- L'avis européen du CHMP sur l'article 5(3) en vue d'une mise à disposition de PAXLOVID en accès précoce en date du 16 décembre 2021 accompagné du rapport d'évaluation publié le 10 janvier 2022 sur le site de l'EMA ;
- Le contexte épidémique actuel de la COVID-19 ;
- L'impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 ;
- Les avis de l'ANRS-MIE sur l'évaluation du PAXLOVID en date du 13 décembre 2021 et du 6 janvier 2022 ;

l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament PAXLOVID dans l'indication thérapeutique :

PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

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

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, afin de disposer du médicament dans des délais compatibles avec les besoins actuels, une dérogation est octroyée à ce stade pour les premières unités de PAXLOVID (étiquetage exclusivement en langue anglaise, absence de notice dans le conditionnement). Toutefois, ce médicament étant destiné à être délivré directement au patient, une notice rédigée en français sera fournie à part par le laboratoire et remise au patient par le pharmacien lors de la délivrance de PAXLOVID.