

Dans l'actualité - 28 janvier 2022

- [Les précédents textes](#)

Covid-19 : nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) chez certains patients à risque de forme grave

L'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* (Paxlovid®) est annoncée en France et ailleurs en traitement antiviral par voie orale chez des adultes atteints de covid-19 symptomatique depuis 5 jours au maximum, sans besoin d'oxygénothérapie, mais ayant au moins un facteur de risque de forme grave. Quelles sont les principales données de son évaluation clinique dans cette situation ? Voici les points de repère rassemblés par notre veille documentaire fin janvier 2022.

Fin janvier 2022, les soins des patients atteints de forme légère à modérée de covid-19 reposent surtout sur des traitements symptomatiques et sur la surveillance de l'évolution clinique. Cette surveillance est particulièrement importante en cas de risque accru de forme grave de covid-19 : immunodépression ; affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire ; complications d'un diabète ; obésité ; affection pulmonaire chronique ; cancer ; insuffisance rénale chronique ; hypertension artérielle. Le risque de forme grave de covid-19 augmente aussi avec l'âge, surtout passé l'âge de 60 ans (1). En cas d'infection par le variant Omicron, le risque de forme grave est environ 3 fois moindre qu'avec le variant Delta (2).

Autres traitements proposés en cas de maladie covid-19 débutante sans signe de gravité, chez des patients à risque de forme grave. Pour les adultes atteints d'une maladie covid-19 symptomatique sans signe de gravité et qui ont au moins un facteur de risque de forme grave, plusieurs anticorps monoclonaux injectables ont été autorisés dans l'Union européenne en traitement curatif. La liaison de ces anticorps à telle ou telle région de la protéine S du Sars-CoV-2 est censée entraver la pénétration du virus dans les cellules.

Dans un essai clinique en double aveugle versus placebo mené en 2020-2021 chez des adultes non vaccinés, l'association *casirivimab* + *imdevimab* (Ronapreve®) a diminué le risque d'hospitalisation pour covid-19 (0,8 % versus 3,2 %), sans preuve d'effet sur la mortalité. Son intérêt en cas d'infection par le variant Omicron est très incertain (lire [ici](#)) (1).

Le *sotrovimab* (Xevudy®) a eu des résultats analogues (hospitalisation d'environ 1 % des patients, versus 5 % dans le groupe placebo). Des données in vitro suggèrent une certaine efficacité en cas de variant Omicron (3). Nous y reviendrons prochainement.

L'intérêt du *molnupiravir* (Lagevrio®), un analogue nucléosidique pris par voie orale, est incertain (lire [ici](#)) (4).

Nirmatrelvir : un inhibiteur d'une protéase du Sars-CoV-2. In vitro, le *nirmatrelvir* (alias PF-07321332) inhibe une protéase du Sars-CoV-2, nommée 3CLpro, indispensable à la réplication du virus (5). Dans l'organisme humain, après prise par voie orale, le *nirmatrelvir* est en grande partie métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

Le *ritonavir* (Norvir®) n'a pas d'activité antivirale sur le Sars-CoV-2 mais c'est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 : il est associé au *nirmatrelvir* pour augmenter et prolonger la présence du *nirmatrelvir* dans le sang (de même que le *ritonavir* est associé à certains antirétroviraux en traitement de l'infection par le HIV pour en augmenter les effets) (5).

Les études cliniques ont porté quasi exclusivement sur l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* (5).

Début janvier 2022, l'Agence européenne du médicament (EMA) a publié un rapport étayant des conditions d'utilisation de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* (Paxlovid®) sur lequel les États membres de l'Union européenne peuvent s'appuyer pour organiser de manière dérogatoire un accès précoce à ce médicament avant autorisation de mise sur le marché (AMM). Les patients concernés sont les adultes atteints d'une maladie covid-19 symptomatique depuis au maximum 5 jours, sans besoin d'un apport d'oxygène, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave (5,6). Le 27 janvier 2022, l'EMA a émis un avis favorable à son autorisation dans l'Union européenne (7).

Un essai comparant en double aveugle traitement oral de 5 jours versus placebo. L'évaluation clinique de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* repose principalement sur un essai randomisé en double aveugle versus placebo, mené chez des adultes qui avaient au moins un facteur de risque de forme grave de covid-19 et qui n'avaient pas reçu de vaccin covid-19. Ils étaient atteints d'une maladie covid-19 débutante, confirmée biologiquement, considérée comme légère à modérée.

Les principaux motifs de non-inclusion étaient : probable hospitalisation pour covid-19 dans les 48 heures, antécédent d'infection par le Sars-CoV-2 documentée, insuffisance rénale modérée ou sévère, maladie hépatique (sauf stéatose non alcoolique), oxymétrie de pouls montrant une saturation en oxygène (SpO2) inférieure à 92 % en air ambiant. Les patients recevant au moins un médicament substrat de l'isoenzyme CYP 3A4, dont la surdose entraînée par l'inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4 par le *ritonavir* est dangereuse, n'ont pas été inclus (5).

Le tirage au sort attribuant l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* ou le placebo a été effectué alors que les symptômes avaient débuté depuis 5 jours au maximum. Les patients ont pris matin et soir pendant 5 jours : soit 2 comprimés de 150 mg de *nirmatrelvir* + 1 comprimé de 100 mg de *ritonavir*, soit 3 comprimés de placebo (5).

L'essai a commencé en juillet 2021 et a été mené dans une vingtaine de pays sur 4 continents (5).

Des patients à risque plus ou moins grand de forme grave. Dans son rapport d'évaluation mis en ligne le 10 janvier 2022, l'EMA s'est appuyée principalement sur une analyse (prévue au protocole et dite intermédiaire) des données des 1 361 premiers patients inclus, jusqu'à fin septembre 2021, ayant pris au moins 1 fois le traitement attribué (5).

L'inclusion de patients dans cet essai a cessé le 5 novembre 2021 (5). Un rapport d'évaluation de l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) du 22 décembre 2021 comporte quelques données portant sur l'ensemble des 2 246 patients inclus dans cet essai (8).

Environ 51 % étaient des hommes. Environ 50 % des patients étaient âgés de 45 ans ou plus. Seuls 22 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus (8).

Les principaux facteurs de forme grave de covid-19 étaient : une obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) d'au moins 30 kg/m² (environ 36 % des patients), une hypertension artérielle (32 %), un diabète (12 %) (5,8). Les patients immunodéprimés comptaient pour seulement environ 1 %. Environ 41 % des patients avaient un seul facteur de risque, 36 % en cumulaient deux, 14 % trois.

Patients non vaccinés, mais environ la moitié avaient déjà des anticorps anti-Sars-CoV-2. Les prélèvements lors de l'inclusion ont montré qu'environ 51 % des patients avaient déjà une sérologie Sars-CoV-2 positive, malgré l'absence de vaccination et d'antécédent connu de covid-19 (8). L'EMA a demandé à la firme des compléments d'information, notamment la part des anticorps IgM (liés à une infection récente) et celle des IgG (liés à une infection plus ancienne) (5,8).

Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'intérêt éventuel d'associer *nirmatrelvir* + *ritonavir* avec un anticorps monoclonal.

Parmi les 490 premiers patients dont le Sars-CoV-2 a été séquencé, le variant Delta a été détecté dans 98 % des cas (5).

Le variant Omicron n'était pas encore connu. Fin janvier 2022, on dispose seulement de quelques données in vitro qui suggèrent que l'activité antivirale de cette association fluctue d'un variant à l'autre, sans signal particulier de moindre activité vis-à-vis du variant Omicron (9,10).

Réduction du risque d'aggravation. Selon l'analyse effectuée sur les 2 246 patients au total, aucun patient du groupe *nirmatrelvir* + *ritonavir* n'est mort, versus 12 patients du groupe placebo (soit 1,1 %) (8). Neuf patients du groupe *nirmatrelvir* + *ritonavir* (0,8 %) ont été hospitalisés au moins 24 heures pour covid-19, versus 67 du groupe placebo (6 %). Le critère principal d'évaluation selon le protocole, combinait hospitalisation pour covid-19 ou mort dans le mois. Ce critère a été rapporté chez 0,8 % des patients du groupe *nirmatrelvir* + *ritonavir* versus 6,1 % du groupe placebo ; la différence a été statistiquement significative ($p < 0,0001$) dès l'analyse intermédiaire sur 1 361 patients (5).

Les rapports d'évaluation de l'EMA et de la FDA ne précisent pas combien de temps ont duré les hospitalisations, ni combien de patients ont été pris en charge en soins intensifs.

Une analyse restreinte aux patients ayant commencé le traitement dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes a montré des résultats similaires (8).

Des aggravations plus ou moins fréquentes selon la situation.

D'autres analyses ont montré un risque d'hospitalisation pour covid-19 ou mort dans le mois particulièrement élevé chez certains patients, par exemple :

- chez les 992 patients sans anticorps anti-Sars-CoV-2 : 11,4 % dans le groupe placebo versus 1,4 % dans le groupe *nirmatrelvir* ;
- chez les 419 patients âgés de plus de 60 ans : 12,9 % dans le groupe placebo versus 0,5 % (8).

D'autres analyses des données des 1 361 premiers patients inclus ont montré que ce risque était élevé :

- chez les 237 patients cumulant 2 ou 3 facteurs de forme grave de covid-19 : 12,3 % dans le groupe placebo versus 2,6 % dans le groupe *nirmatrelvir* ;
- chez les 402 patients avec une hypertension artérielle connue : 12,9 % dans le groupe placebo versus 2,1 % (5).

À l'inverse, le risque d'aggravation de la maladie covid-19 a paru plus faible chez les patients ayant des anticorps anti-Sars-CoV-2 : 1,5 % dans le groupe placebo versus 0,2 % dans le groupe *nirmatrelvir* (8).

Plus globalement, le développement de résistances au *nirmatrelvir* reste largement à étudier, notamment en cas de mutation affectant la protéase 3CLpro du Sars-CoV-2 visée par le médicament (5,8,9).

Effets indésirables : nirmatrelvir très peu étudié, ritonavir avec un profil chargé. Du point de vue de ses effets indésirables, le *nirmatrelvir* a été très peu étudié seul. Une étude chez des singes a mis en évidence un

risque d'augmentation de la pression artérielle, et de diminution de la fréquence cardiaque (5).

Le *ritonavir* est connu de longue date en tant qu'inhibiteur de la protéase du HIV et inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, en traitement au long cours. Ses effets indésirables sont nombreux, notamment : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, troubles du goût, anorexies) ; hyperglycémies ; atteintes musculaires ; éruptions cutanées dont des syndromes de Stevens-Johnson ; réactions allergiques ; allongements de l'espace PR de l'électrocardiogramme, rares blocs auriculoventriculaires (11).

Dans l'essai versus placebo : troubles du goût, diarrhées, hypertensions artérielles. Dans l'essai *nirmatrelvir* + *ritonavir* durant 5 jours chez 2 246 patients atteints de maladie covid-19 débutante, les effets indésirables plus fréquents dans le groupe *nirmatrelvir* + *ritonavir* que dans le groupe placebo ont été des : troubles du goût (6 % versus moins de 1 %) ; diarrhées (3 % versus 2 %) ; hypertensions artérielles (7 cas versus 2 cas) ; myalgies (7 cas versus 2 cas) (8).

Dans la population de 1 361 patients initialement analysée, et dans de petites études de pharmacocinétique, des vomissements ont été rapportés. Un patient a eu un bloc auriculoventriculaire du premier degré, transitoire (5). Un patient insuffisant rénal a eu une bradycardie (8).

Un potentiel majeur d'interactions médicamenteuses. L'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* expose à de multiples interactions médicamenteuses, par plusieurs mécanismes.

Le *ritonavir* est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Il inhibe aussi les isoenzymes CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 2E1, et la glycoprotéine P. À l'inverse, il est inducteur de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2 et CYP 2C19), de la glycoprotéine P et de glucuronidases. Le *ritonavir* est un substrat de la glycoprotéine P (11).

In vitro, le *nirmatrelvir* apparaît être inducteur des isoenzymes CYP3 A4, CYP 2B6, CYP 2C8 et CYP 2C9. Il apparaît avoir aussi un effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4, de la glycoprotéine P et de polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et de transporteurs de cations organiques (OCT) (5).

L'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* expose à la résultante de ces effets multiples et parfois contradictoires. Cette résultante a été très peu étudiée en clinique (5). La prise de *carbamazépine* (un antiépileptique, Tégrétol® ou autre), un inducteur enzymatique, a diminué de moitié environ les concentrations sanguines de *nirmatrelvir* (5).

Face à ces risques d'interactions graves voire mortelles (comme avec la *colchicine*), ou exposant à l'échec d'un traitement (anti-covid-19 ou autre), l'EMA et la FDA ont mis en garde contre l'emploi simultané de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* et de plusieurs dizaines de médicaments très variés, tels que : *amiodarone* (Cordarone® ou autre), *warfarine* (Coumadine®), *rivaroxaban* (Xarelto®), *carbamazépine*, *amlodipine* (Amlor® ou autre), *millepertuis*, *simvastatine* (Zocor® ou autre), *éthinylestrodiol* (en association dans divers contraceptifs), *fentanyl* (Abstral® ou autre), *clorazépate* (Tranxène®), *prednisone* (Cortancyl® ou autre) (6,12).

Risque de surdose en cas d'insuffisance rénale : réduire la dose, voire à éviter. Le *nirmatrelvir* (associé avec le *ritonavir*) est éliminé principalement par voie rénale. Une étude chez une vingtaine de patients insuffisants rénaux (et 10 témoins ayant une fonction rénale normale) a montré des concentrations plasmatiques de *nirmatrelvir* d'autant plus élevées que le débit de filtration glomérulaire était bas : en dessous de 30 ml/min, l'exposition au *nirmatrelvir* a été 2 à 3 fois plus grande (5,8).

L'EMA et la FDA préconisent une dose quotidienne plus faible en cas d'insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire avec un débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 60 ml/min : 1 comprimé de 150 mg *nirmatrelvir* + 1 comprimé de 100 mg de *ritonavir* toutes les 12 heures (au lieu de 300 mg + 100 mg toutes les 12 heures). Et elles préconisent de ne pas l'utiliser du tout en cas d'insuffisance rénale sévère tant que la posologie n'est pas déterminée (6,12).

Conditionnement mal adapté aux patients insuffisants rénaux.

Selon l'EMA, chaque boîte de l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* renferme 5 plaquettes. Chaque plaquette renferme les 6 comprimés de la dose quotidienne d'un patient sans insuffisance rénale, les deux substances se trouvant ainsi rassemblés. Selon la maquette du film d'une plaquette publiée par l'EMA et le projet de résumé des caractéristiques (RCP) publié par la Haute autorité de santé (HAS) française, ce film repère les 3 comprimés à prendre le matin et les 3 comprimés à prendre le soir : les comprimés de *nirmatrelvir* sont roses, ovales, avec "PFE" mentionné en creux sur une face et "3CL" sur l'autre, et les comprimés de *ritonavir* sont blancs, avec "H" sur une face et "R9" sur l'autre (7,13). Ces plaquettes n'ont pas été conçues pour être adaptées à la posologie préconisée de *nirmatrelvir* chez les patients en insuffisance rénale modérée, qui, pour chaque plaquette quotidienne, ne doivent prendre que 2 comprimés sur les 4 comprimés de *nirmatrelvir*, en plus des 2 comprimés de *ritonavir* (6,7). Dans ce cas, il est prudent de s'assurer au moment de la dispensation de la compréhension de la posologie, voire de retirer les comprimés excédentaires.

Grossesse : très peu de données avec le nirmatrelvir. Les études chez des rats n'ont pas montré de signal d'effet tératogène du *nirmatrelvir*. Chez des lapins, le poids des fœtus a été diminué d'environ 10 %, sans effet tératogène manifeste (5,8).

Selon le protocole, les femmes enceintes n'étaient pas incluses dans l'essai chez 2 246 patients atteints de maladie covid-19 débutante (14).

Chez environ 3 400 nouveau-nés exposés durant le premier trimestre de la grossesse au *ritonavir* (utilisé en tant qu'inhibiteur enzymatique, à la même dose quotidienne qu'en association au *nirmatrelvir*), il n'est pas apparu d'effet tératogène (9).

En pratique : probablement une option par voie orale, à manier avec prudence. Ses risques majeurs d'interactions médicamenteuses, et de surdose en cas d'insuffisance rénale, rendent l'association *nirmatrelvir* + *ritonavir* délicate à manier chez des patients à risque d'aggravation d'une maladie covid-19 qui reçoivent souvent déjà de nombreux médicaments. Un essai randomisé en double aveugle, dont divers points sont en attente de compléments d'information, a montré en 2021 chez des patients non vaccinés une réduction du risque d'hospitalisation pour covid-19 ou de mort. Il est plausible que cette réduction soit d'autant plus utile que le patient cumule plusieurs facteurs de risque de forme grave de covid-19. À condition de commencer le traitement dans les 5 jours suivant le début des symptômes, et de gérer avec soin les multiples risques d'interactions médicamenteuses. Fin janvier 2022, son efficacité clinique n'a pas été étudiée en cas d'infection par le variant Omicron.

©Prescrire

Sources :

1- Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité - Casirivimab + imdévimab \(Ronapreve®\) et traitement curatif de la maladie covid-19 débutante : à envisager avec des patients à risque de forme grave](#)" 23 décembre 2021.

2- Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité - Variant Omicron du Sars-CoV-2 : début 2022, moins de formes graves qu'avec le variant Delta mais une efficacité vaccinale plus faible](#)" 4 janvier 2022.

3- EMA - CHMP "[Public assessment report for Xevudy. EMEA/H/C/005676/0000](#)" 16 décembre 2021 : 120 pages.

- 4-** Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité - Molnupiravir et maladie covid-19 débutante sans signe de gravité : intérêt incertain, y compris chez des patients non vaccinés à risque d'aggravation](#)" 9 décembre 2021.
- 5-** EMA "[Public assessment report, Procedure under article 5\(3\) of regulation \(EC\) No 726/2004, Paxlovid, EMEA/H/A-5\(3\)/1513](#)" 16 décembre 2021 : 131 pages.
- 6-** EMA "[Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Paxlovid \(PF-07321332 150 mg and ritonavir 100 mg\) available for use](#)" 22 décembre 2021 : 29 pages.
- 7-** EMA "[Covid-19 : EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid](#)" communiqué du 27 janvier 2022.
- 8-** FDA - CDER "[Emergency use authorization \(EUA\) for Paxlovid \(nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets\) review](#)" 22 décembre 2021 : 78 pages.
- 9-** Pfizer Canada "[Monographie-Paxlovid](#)" 17 janvier 2022 : 54 pages.
- 10-** Vangeel L et coll. "[Remdisivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against Sars-CoV-2 Omicron and other variants of concern](#)" 15 janvier 2022. Site www.biorxiv.org : 7 pages.
- 11-** Prescrire Rédaction "[Inhibiteurs de la protéase du HIV](#)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2022.
- 12-** FDA "[Fact sheet for healthcare providers : emergency use authorization for Paxlovid](#)" décembre 2021 : 29 pages.
- 13-** ANSM "RCP-Paxlovid" projet. In : ANSM "Avis-Paxlovid dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM" 11 janvier 2022 : 42 pages.
- 14-** "[EPIC-HR : study of oral PF-07321332/Ritonavir compared with placebo in nonhospitalized high risk adults with Covid-19 NCT04960202](#)" Site internet.clinicaltrials.gov consulté le 19 janvier 2022 : 6 pages.
-