

Traitement de la COVID-19 avec le PAXLOVID (nirmatrelvir [PF-07321332], ritonavir)

Note :

Ces informations ont été compilées par les pharmaciens rédacteurs de l'APhC afin de fournir des informations sur le Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) jusqu'à ce qu'une monographie approuvée par Santé Canada soit disponible.

Faits saillants :

- Nirmatrelvir/ritonavir (nirmatrelvir [PF-07321332], ritonavir) est un traitement oral contre la COVID-19 qui est administré à domicile à l'apparition des symptômes afin de prévenir les hospitalisations et les décès.
- La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a émis une autorisation d'utilisation d'urgence (Emergency Use Authorization, EUA) pour le nirmatrelvir/ritonavir contre la forme légère à modérée de la maladie à coronavirus (COVID-19) chez les adultes et les patients pédiatriques (≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) ayant obtenu un résultat positif au test direct du SRAS-CoV-2, et qui présentent un haut risque de progression de la maladie vers une forme sévère, y compris l'hospitalisation ou le décès. (22 décembre 2021)
- Le nirmatrelvir/ritonavir est actuellement à l'étude par Santé Canada (soumis par Pfizer Canada en décembre 2021; il sera examiné rapidement en raison de sa pertinence pour la pandémie de COVID-19 en cours).
- Le nirmatrelvir a démontré une activité antivirale in vitro constante contre les variants identifiés comme préoccupants (c.-à-d. Alpha, Bêta, Delta, Gamma, Lambda et Mu), et les données in vitro confirment que le nirmatrelvir est un puissant inhibiteur de la protéase 3CL d'Omicron.

Contexte :

- Le nirmatrelvir est un antiviral oral qui inhibe la protéase 3CL; il a été spécifiquement conçu pour le SRAS-CoV-2.
- L'administration concomitante d'une faible dose de ritonavir aide à ralentir le métabolisme du nirmatrelvir.
- Le nirmatrelvir n'a pas démontré d'interactions mutagènes avec l'ADN lors des études précliniques.
- Dose recommandée : 300 mg (2 comprimés de 150 mg) de nirmatrelvir avec 100 mg (1 comprimé de 100 mg) de ritonavir, toutes les 12 heures pendant 5 jours. Le traitement doit être initié dès que possible après un diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.
- Les effets indésirables lors des essais cliniques étaient généralement légers et comprenaient une altération du goût, de la diarrhée, une tension artérielle élevée et des douleurs musculaires.
- Disponibilité : 1 boîte contient 5 plaquettes alvéolées contenant chacune 4 comprimés de 150 mg de nirmatrelvir et 2 comprimés de 100 mg de ritonavir, fournissant toutes les doses requises pour un traitement complet de 5 jours.



Études cliniques :

Le programme de développement clinique **EPIC** (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19) de phase 2/3 pour le nirmatrelvir/ritonavir comporte 3 études cliniques :

EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients, juillet 2021, *complétée**)

** Sur la recommandation d'un comité de surveillance des données indépendant et en consultation avec la FDA des États-Unis, Pfizer a mis fin au recrutement de patients pour l'étude en raison de l'efficacité démontrée dans les résultats préliminaires.*

- Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de COVID-19 et qui présentent un haut risque de progression de la maladie vers une forme sévère
- Essai à répartition aléatoire, mené à double insu et contrôlé par placebo; le recrutement de patients a été interrompu lorsque 75 % des 3 000 patients prévus a été atteint; 1 219 patients ont été inclus dans l'analyse intermédiaire prévue et 2 246 patients dans l'analyse finale
- Résultat principal : proportion de participants ayant été hospitalisés en raison de la COVID-19 ou étant décédés de n'importe quelle cause (période : jour 1 au jour 28)
- Résultats secondaires :
 - incidence des événements indésirables et des événements indésirables graves du nirmatrelvir/ritonavir par rapport au placebo
 - incidence des événements indésirables survenus pendant le traitement au nirmatrelvir/ritonavir par rapport au placebo
 - durée de chaque signe/symptôme ciblé de COVID-19
 - gravité de chaque signe/symptôme ciblé de COVID-19
 - proportion de participants décédés (toutes causes confondues)
 - déterminer la pharmacocinétique (PK) dans le plasma et le sang total du nirmatrelvir chez les participants adultes symptomatiques non hospitalisés atteints de la COVID-19 et présentant un risque accru de progression de la maladie vers une forme sévère
 - titres viraux mesurés par un test d'amplification en chaîne par polymérase couplé à une transcription inverse (RT-PCR) à partir d'écouvillons nasaux
 - nombre de visites médicales attribuables à la COVID-19 hors hospitalisation
 - nombre de jours d'hospitalisation et aux soins intensifs pour le traitement de la COVID-19

EFFICACITÉ :

- Analyse intermédiaire (n=1 219)
 - personnes traitées dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes :
 - réduction de 89 % du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues comparé au placebo (critère d'évaluation principal)
 - 3/389 des patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir ont été hospitalisés sans décès contre 27/385 des patients ayant reçu un placebo hospitalisés avec 7 décès subséquents; ($p < 0,0001$)



- personnes traitées dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes :
 - réduction de 85 % du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues comparé au placebo
 - 1,0 % des patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir avaient été hospitalisés au jour 28 (6/607 hospitalisations et aucun décès), comparé à 6,7 % des patients ayant reçu un placebo (41/612 hospitalisations et 10 décès subséquents); ($p < 0,0001$)
- ensemble de la population à l'étude :
 - 0 décès chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 10 décès chez les patients ayant reçu un placebo (1,6 %)
- Analyse finale (n=2 246)
 - personnes traitées dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes :
 - réduction de 89 % du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues comparé au placebo (critère d'évaluation principal)
 - hospitalisations au jour 28 : 0,7 % (5/697) chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 6,5 % (44/682) chez les patients ayant reçu un placebo; ($p < 0,0001$)
 - personnes traitées dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes :
 - réduction de 88 % du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues comparé au placebo
 - hospitalisations au jour 28 : 0,8 % (8/1 039) chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 6,3 % (66/1 046) chez les patients ayant reçu un placebo; ($p < 0,0001$)
 - ensemble de la population à l'étude :
 - 0 décès chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 12 décès chez les patients ayant reçu un placebo (1,2 %)
 - Jour 5 : diminution de 10 fois de la charge virale, par rapport au placebo (n=499)

INNOCUITÉ :

- Événements indésirables survenus pendant le traitement : 23 % pour le nirmatrelvir/ritonavir contre 24 % pour le placebo, la plupart des effets indésirables étaient légers
- Les effets indésirables incluaient : altération du goût, diarrhée, tension artérielle élevée et douleurs musculaires
- Événements indésirables graves : 1,6 % pour nirmatrelvir/ritonavir contre 6,6 % pour le placebo
- Arrêt du médicament en raison des événements indésirables : 2,1 % pour le nirmatrelvir/ritonavir contre 4,2 % pour le placebo

EPIC-SR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients, août 2021, *en cours**)

* Les données ont été examinées par un comité de surveillance des données indépendant et à la lumière de l'ensemble des données disponibles, le comité a recommandé la poursuite de l'essai.

- Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'infection par le SRAS-CoV-2 qui sont à risque standard (c.-à-d. faible risque d'hospitalisation ou de décès)
- Comprend une cohorte de patients vaccinés qui présentent une infection aiguë symptomatique à la COVID-19 et qui présentent des facteurs de risque de maladie grave



- Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 1 140 patients
- Résultat principal : temps nécessaire à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes ciblés de COVID-19 (période : du début au jour 28)
- Résultats secondaires :
 - pourcentage de participants qui éprouvent des événements indésirables
 - pourcentage de participants qui éprouvent des événements indésirables ou des événements indésirables graves les contraignant à quitter l'étude
 - proportion de participants présentant des signes/symptômes graves attribuables à la COVID-19
 - temps nécessaire à la résolution durable de tous les signes/symptômes ciblés de COVID-19
 - durée de chaque signe/symptôme ciblé de COVID-19
 - proportion de participants évoluant vers une aggravation d'un ou plusieurs signes/symptômes de COVID-19
 - proportion de participants ayant une saturation en oxygène au repos de ≥ 95 %
 - nombre de visites médicales attribuables à la COVID-19
 - nombre de jours d'hospitalisation et aux soins intensifs pour le traitement de la COVID-19
 - proportion d'hospitalisations attribuables à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues chez les participants
 - proportion de participants décédés (toutes causes confondues)
 - concentration minimale de nirmatrelvir
 - titres viraux mesurés par un test d'amplification en chaîne par polymérase couplé à une transcription inverse (RT-PCR) à partir d'écouvillons nasaux
 - temps nécessaire à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes ciblés de COVID-19

EFFICACITÉ :

- Analyse intermédiaire (n=673)
 - critère d'évaluation principal non atteint (atténuation durable et auto-déclarée de tous les symptômes pendant 4 jours consécutifs par rapport au placebo)
 - réduction de 70 % du risque d'hospitalisation attribuable à la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues comparé au placebo (critère d'évaluation secondaire)
 - hospitalisations : 0,6 % (2/333) chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 2,4 % (8/329) chez les patients ayant reçu un placebo
 - Jour 5 : diminution de 10 fois de la charge virale, par rapport au placebo
- Analyse de suivi (n=854)
 - Hospitalisations : 0,7 % (3/428) chez les patients ayant reçu nirmatrelvir/ritonavir contre 2,4 % (10/426) chez les patients ayant reçu un placebo

INNOUITÉ :

- Événements indésirables survenus pendant le traitement : 22 % pour le nirmatrelvir/ritonavir contre 21 % pour le placebo, la plupart des effets indésirables étaient légers
- Événements indésirables graves : 1,4 % pour le nirmatrelvir/ritonavir contre 1,9 % pour le placebo



- Arrêt du médicament en raison des événements indésirables : 2,1 % pour le nirmatrelvir/ritonavir contre 1,2 % pour le placebo

EPIC-PEP (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis, septembre 2021, *en cours*)

- Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité en tant que prophylaxie post-exposition pour les contacts familiaux adultes d'une personne atteinte de la COVID-19
- Essai à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et contrôlé par placebo mené auprès de 2 634 patients
- Résultat principal : proportion de participants ayant obtenu un résultat négatif au test d'amplification en chaîne par polymérase couplé à une transcription inverse (RT-PCR) au départ qui développent une infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 confirmée par un test RT-PCR (période : jour 1 au jour 14)
- Résultats secondaires :
 - pourcentage de participants qui éprouvent des événements indésirables
 - efficacité dans la prévention des symptômes de la COVID-19 chez les participants ayant obtenu un résultat négatif au test RT-PCR initial et présentant un risque accru de maladie grave liée à la COVID-19
 - prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les participants en fonction de leur résultat au test RT-PCR lors du recrutement
 - prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les participants ayant obtenu un résultat négatif au test RT-PCR initial
 - comparer la durée des signes et symptômes de la COVID-19 chez les participants ayant obtenu un résultat négatif au test RT-PCR initial
 - comparer la gravité des signes et symptômes de la COVID-19 chez les participants ayant obtenu un résultat négatif au test RT-PCR initial
 - concentration minimale (C_{\min}) de nirmatrelvir
 - mortalité toutes causes confondues chez les participants ayant reçu un résultat négatif au test RT-PCR initial
 - titres viraux mesurés par un test RT-PCR à partir d'écouvillons nasaux chez les participants ayant reçu un résultat négatif au test RT-PCR initial
 - nombre de jours d'hospitalisation et aux soins intensifs attribuables à la COVID-19 chez les participants ayant reçu un résultat négatif au test RT-PCR initial

Références :

1. U.S. Food & Drug Administration. *Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19* [Internet.] 22 décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>.
2. U.S. Food & Drug Administration. *Emergency use authorization 105* [letter to Pfizer, Inc.]. 22 décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.] <http://www.fda.gov/media/155049/download>.
3. Pfizer Inc. *Pfizer to provide U.S. government with 10 million treatment courses of investigational oral antiviral candidate to help combat COVID-19* [Internet.] 18 novembre 2021. [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.]



2021.] <http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provide-us-government-10-million-treatment-courses>.

4. Pfizer Inc. *Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death* [Internet.] 14 décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.] <http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>.
5. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. *PF-07321332 studies* [Internet.] [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF-07321332&cntry=&state=&city=&dist=>.

Préparé le 22 décembre 2021

Révisé le 6 janvier 2022

