COVID-19
ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Karine Faure
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales CHU Lille
Coordination zonale du Risque Epidémique et Biologique
Centre Régional d'Antibiothérapie - CRAIHF

N°1

PROPHYLAXIE

Mesures barrières

+

Vaccins

Médicaments

PROPHYLAXIE

Tixagévimab (150 mg)/cilgavimab (150 mg) (Evusheld)

Fixations sur 2 épitopes distincts, non-overlapping de la protéine Spike (domaine RBD)
⇒ Inhibition par encombrement stérique de la fixation de RBD à ACE2
⇒ Inhibition d'entrée

PRE-CLINIQUE

PHASE 1

3 positionnements

- CURATIF - Bras DISCOVERY (en cours)
- CURATIF - essai TRACKLE (en cours)
- POST EXPOSITION – essai STORM CHASER (en cours)
- PRE - EXPOSITION – essai PROVENT (en cours)

PHASE 3 – ESSAI PROVENT *avant Delta*

Objectif principal : prévention de la survenue d'une infection COVID 19 symptomatique

Critère de jugement : PCR + dans les 183 jours (6 mois)

Design : Double aveugle - Multicentrique (87 centres)
Randomisation 2:1 Injection IM en 2 sites 300mg AZD7442 (n=3460)
Injection d'un placebo (n=1737)

Objectifs secondaires : Evaluation de la réponse anticorps (sérologies post traitement)
Incidence des COVID19 sévères et des hospitalisations en réanimation
Incidence des consultations aux urgences pour symptômes de covid 19

Critères d'inclusion :
- 18 ans et +
- « bénéfice à la prophylaxie » { Défaut de rép vacc / FDR de COVID grave / Exposition
- Sérologie COVID négative
- Asymptomatique
- Contraception

Critères de non inclusion :
- Infection évolutive
- ATCD de COVID19 – SARS1- MERS
- Vaccination / AC monoclonaux
- Trouble de l'hémostase contre-indiquant l'injection IM
- Allergie à un des composants
- Femmes enceintes ou allaitantes

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Tixagévimab /cilgavimab (n = 3 460)	Placebo (n = 1 737)	Total (n = 5 197)
Sexe, n (%)			
Femme	1 595 (46,1)	802 (46,2)	2 397 (46,1)
Homme	1 865 (53,9)	853 (53,8)	2 800 (53,9)
Age, n (%)			
Médiane (Min – Max)	57,0 (18 – 98)	57,0 (18 – 99)	57,0 (18 – 99)
≥ 18 à < 60 ans	1 960 (56,6)	980 (56,4)	2 940 (56,6)
≥ 65 ans	817 (23,6)	409 (23,5)	1 226 (23,6)
≥ 75 ans	148 (4,3)	70 (4,0)	218 (4,2)
Patients avec au moins un facteur de risque, n (%)	**2 666 (77,1)**	**1 362 (78,4)**	**4 028 (77,5)**
Antécédents d'obésité (>30 kg/m²)	1 474 (42,6)	729 (42,0)	2 203 (42,4)
Obésité (≥ 30 kg/m²)	1 456 (42,1)	712 (41,0)	2 168 (41,7)
Obésité morbide (≥ 40 kg/m²)	269 (7,8)	141 (8,1)	410 (7,9)
Maladie rénale chronique	184 (5,3)	86 (5,0)	270 (5,2)
Diabète	492 (14,2)	242 (3,9)	734 (14,1)
Maladie immunosuppressive	15 (0,4)	9 (0,5)	24 (0,5)
Traitement immunosuppresseur	109 (3,2)	63 (3,6)	172 (3,3)
Maladie cardiovasculaire	272 (7,9)	151 (8,7)	423 (8,1)
BPCO	179 (5,2)	95 (5,5)	274 (5,3)
Maladie hépatique chronique	149 (4,3)	91 (5,2)	240 (4,6)
Hypertension	1229 (35,5)	637 (36,7)	1866 (35,9)
Asthme	378 (10,9)	198 (11,4)	576 (11,1)
Cancer	250 (7,2)	133 (7,7)	383 (7,4)
Sujet fumeur	720 (0,8)	370 (21,3)	1090 (21,0)
Drépanocytose	1 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)

Résultats

Tableaux 2. Principaux résultats de l'étude PROVENT (population ITT)

	Tixagévimab /cilgavimab (N = 3 460)	Placebo (N = 1 737)	RRR [$IC_{95\%}$]	P-value
Critère de jugement principal				
Nombre de cas symptomatique virologiquement confirmé, n/N' (%)	8/ 3 341 (0,2)	17/ 1 731 (1,0)	76,73 [46,05 ; 89,96]	<0,001
Critère de jugement secondaire hiérarchisé				
Nombre de cas ayant une réponse post-traitement, n/N'' (%)	21/ 3 123 (0,7)	21/ 1 564 (1,3)	51,07 [10,57 ; 73,23]	0,020
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés				
Nombre de cas sévères ou critiques, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	-	-
Nombre de passages aux urgences liés à la COVID-19, n (%)	58 (1,7)	19 (1,1)	-	-

Diminution du risque de développer une infection COVID-19 de 77% CI95% [46%; 90%]

25 cas de COVID19 symptomatique

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
TACKLE D8851C00001 NCT04723394	Etude de phase III évaluant l'efficacité, tolérance et la sécurité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IM) par rapport au placebo dans la prévention des maladies COVID-19 sévères et des décès toute cause à J29.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q1 2022
ACTIV-2 NCT04518410	Etude de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) par rapport au placebo dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q4 2022
ACTIV-3 NCT04501978	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique AZD7442 (600 mg IV) par rapport au placebo, en association aux traitements standard, pour le rétablissement suite à une infection au SARS-CoV-2, évaluée 90 jours après randomisation chez des patients adultes hospitalisés.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q3 2022
DisCoVeRy NCT04315948	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IV) par rapport au	Etude en cours 1ers résultats attendus pour mars 2022

Réduction du risque de développer une forme grave de la maladie ou de décéder par rapport au placebo (aucune donnée complémentaire ni publication disponible à ce stade)

Essai STORM CHASER en prophylaxie post-exposition, des résultats d'analyses en sous-groupe suggèrent une efficacité de l'AZD7442 à réduire l'incidence de COVID-19 symptomatique chez les sujets ayant un test RT-PCR négatif à l'inclusion. Toutefois, la significativité n'a pas été atteinte sur le critère de jugement principal, ce qui rend discutable toute interprétation d'analyses en sous-groupe.

Autorisations d'accès compassionnel (AAC) octroyées au regard des situations d'impasse thérapeutique, compte-tenu des options thérapeutiques disponibles à ce jour non actives sur le VOC Omicron.

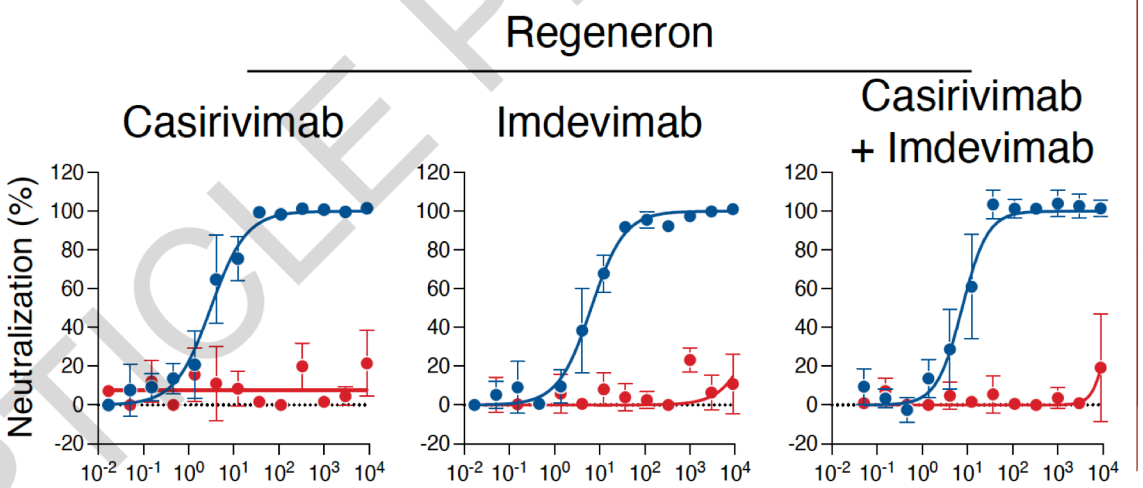
PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve)	tixagévimab/cilgavimab (Evusheld)
• 12 ans et plus + Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet + A très haut risque de forme sévère de COVID-19 (def. ANRS-MIE)	• Adultes de 18 ans et plus + Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet + A très haut risque de forme sévère de COVID-19 (def. ANRS-MIE)
• Non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19	• Non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19

PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

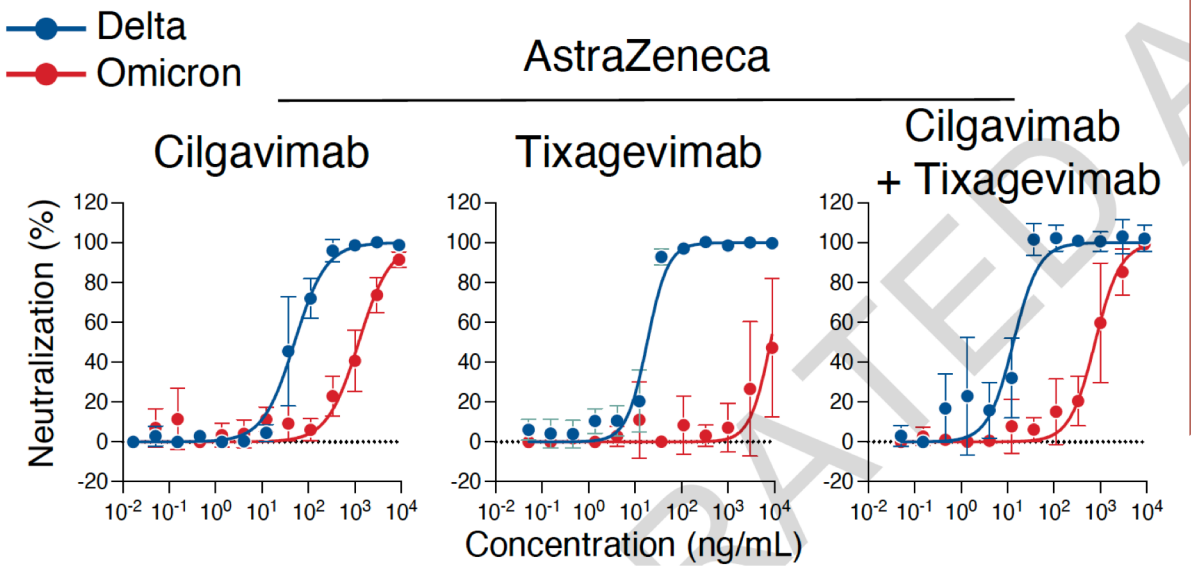
~~Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve)~~

Perte d'efficacité sur Omicron



tixagévimab/cilgavimab (Evusheld)

Un seul des deux anticorps exerce une activité neutralisante sur Omicron



PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

Arrêt de Ronapreve et switch vers Evusheld

Traitement en accès précoce (dossier de demande d'accès et suivi)

Perfusion tous les 6 mois, voies IM ou IV

Ne pas administrer aux patients ayant au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé)

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

Exposition à risque < 7 jours

Variant Delta

Traitement en Accès Précoce

Casirivimab + Imdevimab
(Ronapreve)

- Pas de changement dans les indications

Variant Omicron

Autorisation d'Accès Compassionnel

tixagévimab/cilgavimab
(Evusheld) ???

- Adultes de 12 ans et plus
- Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet
- A très haut risque de forme sévère de COVID-19 (def. ANRS-MIE)

- Non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19

Casirivimab + Imdevimab

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION EN SYNTHÈSE

Exposition à risque chez un sujet ≥ 12 ans

Selon la définition de Santé Publique France

Exposition à risque survenue dans un délai de 7 jours, en l'absence de mesures de protection efficaces pendant toute la durée du contact, toute personne :

- Ayant partagé le même lieu de vie que le cas confirmé
- Ayant eu un contact direct avec un cas, en face à face, à moins de 2 mètres, quelle que soit la durée (ex. conversation, repas, contact physique)
- Ayant prodigué ou reçu des actes d'hygiène ou de soins
- Ayant partagé un espace confiné (bureau ou salle de réunion, véhicule personnel ...) pendant au moins 15 minutes consécutives ou cumulées sur 24h avec un cas ou étant resté en face à face avec un cas durant plusieurs épisodes de toux ou d'éternuement

PCR négative dans les 12h avant l'administration. PCR >12h sera à contrôler avant l'administration des anticorps.

Casirivimab + Imdevimab

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION EN SYNTHÈSE

Exposition à risque chez un sujet ≥ 12 ans

↓

Très vulnérable

Très haut risque de forme sévère	Haut risque de forme sévère avec immunodépression sévère
▪ Receveurs de greffe d'organes solides ▪ Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ▪ Hémopathies lymphoïdes: LLC traitées ou non, LMNH et myélomes sous traitement, CAR-T cell ou Ac thérapeutiques biphénotypiques ▪ Traitement par Ac anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofetil ▪ Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif	▪ Cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ▪ Maladie rénale chronique sévère, dont dialyse ▪ Poly-pathologies chroniques et présentant au moins 2 insuffisances d'organes ▪ Certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection ▪ Trisomie 21

↓

Casirivimab + Imdevimab

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION EN SYNTHÈSE

Exposition à risque chez un sujet ≥ 12 ans

↓

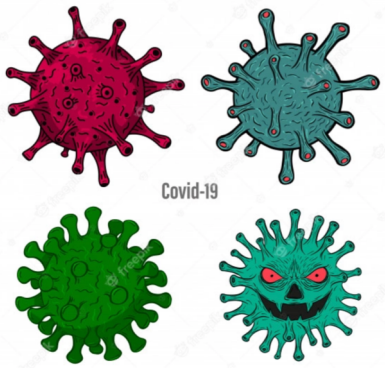
Très vulnérable

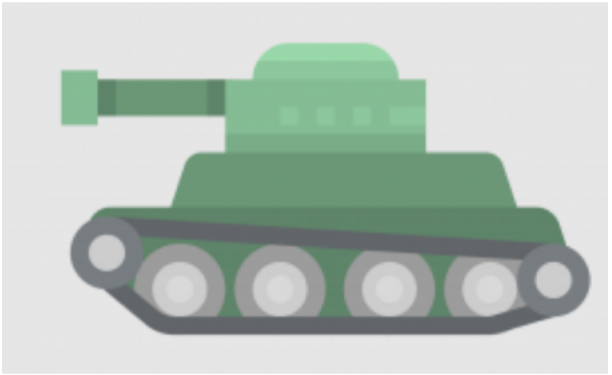
↓

Réponse vaccinale non satisfaisante

Très haut risque de forme sévère	Haut risque de forme sévère avec immunodépression sévère
▪ Absence de réponse vaccinale satisfaisante > 7 jours du schéma vaccinal complet: 1) Non-répondeurs = séronégatif ou titre d'Ac anti-S < 30 BAU 2) Faiblement répondeurs = titre d'Ac anti-S < 260 BAU ▪ Non éligible à la vaccination ▪ Schéma vaccinal incomplet ou dans les 7 jours après la dernière dose vaccinale	▪ Absence de réponse vaccinale 4 semaines après schéma complet ▪ Non éligible à la vaccination

TRAITEMENT PRÉCOCE





?

TRAITEMENT PRÉCOCE

(LILLY)

(RONAPREVE)

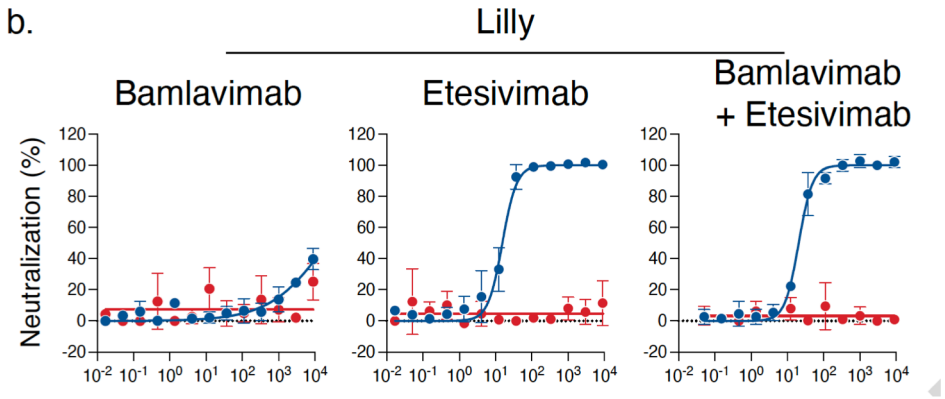
Variant Delta uniquement

(EVUSHELD)

Variant Omicron compassionnel

(PAXLOVID)

Nirmatrelvir(150mg)
Ritonavir(100mg)



(XEVUDY)
Sotrovimab

Anticorps précoce anti SARS-CoV2

Casirivimab (1200mg) + Imdevimab (1200mg)

dans les 5 jours de début des symptomes en absence de critères d'hospitalisation:

Population à risque :

- **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
  - Chimiothérapie en cours
  - Transplantation d'organe solide
  - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
  - Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse
  - Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur
  - Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
  - Traitement immunosuppresseur incluant Rituximab
  - Infection par le VIH non contrôlée ou stade SIDA

- **Les sujets à risque de complications :**
  - Obésité (IMC >30),
  - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
  - Hypertension artérielle compliquée,
  - Insuffisance cardiaque
  - Diabète (de type 1 et de type 2)
  - Insuffisance rénale chronique
  - Fibrose pulmonaire idiopathique
  - Sclérose latérale amyotrophique
  - Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes
  - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
  - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
  - Trisomie 21
- **Patients de plus de 80 ans**

SOTROVIMAB 500MG XEVUDY

Sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement d'origine humaine à double action :

- une action neutralisante en empêchant le virus d'infecter de nouvelles cellules ;
- et une action effectrice puissante en tuant les cellules déjà infectées.

ttt précoce patient de plus de 12 ans testé positif avec forme symptomatique modérée (sans oxygène) et symptomatique depuis moins de 5 jours (sans nécessité de criblage, efficacité préservée sur l'Omicron)

- Indications prioritaires = patient immunodéprimé même liste
- Même circuit via centre anti-poison
- Pas de criblage

Circuit

Centre anti-poison de Lille pour la ville : 03 20 44 44 44

Ou Astreinte de Maladies infectieuses (médecin senior) : 06 23 83 49 83, interne TSI 30238

ATU faite par le médecin de maladies infectieuses www.sotrovimab-accesprecoce.fr.

Requiert : résultat test diagnostic +, poids, coordonnées du médecin traitant/spécialiste si patient non connu sillage

Administration en HDJ au Centre ambulatoire de maladies infectieuses du CHU de Lille (ne fonctionne pas le we et jours fériés), 3h de présence avec prélèvement PCR (code CIRUS COV BITHER) + séro, suivi J7 puis hebdomadaire tant que Ct<31

Si administration hors CAMI, adresser un mail à ambucov2@chru-lille.fr pour convocation J7 et J30

SOTROVIMAB ETUDE COMET-ICE

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Sotrovimab (N = 291)	Placebo (N = 292)	Total (N = 583)
Age			
Median (range) — yr	53.0 (18–96)	52.5 (18–88)	53.0 (18–96)
≥65 yr — no. (%)	63 (22)	65 (22)	128 (22)
>70 yr — no. (%)	33 (11)	32 (11)	65 (11)
Male sex — no. (%)	135 (46)	131 (45)	266 (46)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†			
White	254/290 (88)	252/291 (87)	506 (87)
Black	16/290 (6)	22/291 (8)	38 (7)
Asian	17/290 (6)	17/291 (6)	34 (6)
Mixed race	2/290 (<1)	0/291	2 (<1)
American Indian or Alaska Native	1/290 (<1)	0/291	1 (<1)
Hispanic or Latinx	190/290 (66)	178/291 (61)	368 (63)
BMI‡	32.0±6.4	32.1±6.3	32.1±6.3
Duration of symptoms — no. (%)§			
≤3 days	167 (57)	171 (59)	338 (58)
4 or 5 days	123 (42)	121 (41)	244 (42)
Any risk factor for Covid-19 progression — no. (%)	291 (100)	290 (99)	581 (>99)
Age ≥55 yr	135 (46)	141 (48)	276 (47)
Diabetes for which medication was warranted	66 (23)	66 (23)	132 (23)
Obesity: BMI >30	182 (63)	187 (64)	369 (63)
Chronic kidney disease¶	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)
Congestive heart failure: NYHA class II, III, or IV	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)
Chronic obstructive pulmonary disease	14 (5)	10 (3)	24 (4)
Moderate-to-severe asthma	46 (16)	46 (16)	92 (16)
No. of concurrent risk factors for Covid-19 progression — no. (%)			
0	0	2 (<1)	2 (<1)
1	170 (58)	168 (58)	338 (58)
2	91 (31)	86 (29)	177 (30)
≥3	30 (10)	36 (12)	66 (11)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab

Tableau 2. Principaux résultats de l'étude COMET-ICE (population ITT)

	Sotrovimab (N = 528)	Placebo (N = 529)	RR [$IC_{95\%}$]	p-value	RRR [$IC_{95\%}$]
Critère de jugement principal					
Hospitalisation > 24 heures pour COVID-19 ou décès, n (%)	6 (1,1)	30 (5,7)	0,21 [0,09 ; 0,50]	<0,001	0,79 [0,50 ; 0,91]
– Hospitalisation > 24 heures	6 (1,1)	29 (5,5)	-	-	-
– Décès	0 (0,0)	2 (0,4)	-	-	-
Critères de jugement secondaires hiérarchisés					
Admission aux urgences ou hospitalisations ou décès toutes causes, n (%)	13 (2,5)	39 (7,4)	0,34 [0,19 ; 0,63]	<0,001	-
– Hospitalisations[e]	7 (1,3)	29 (5,5)	-	-	-
– Admission aux urgences	6 (1,1)	10 (1,9)	-	-	-

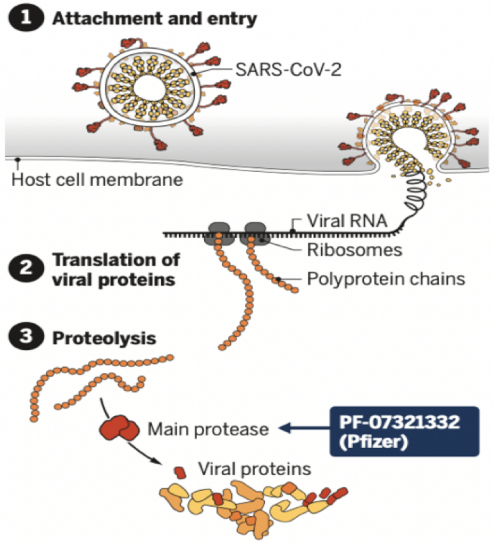
Charge virale (CV en log_{10} copies/mL) dans les sécrétions nasales mesurée par RT-qPCR entre J1 et J8					
A l'inclusion, n[d]	369	385			
CV moyenne (ET) à l'inclusion	6,535 (1,6331)	6,645 (1,6632)			
A J8, n[d]	316	323			
Variation moyenne (ET) de la CV à J8	-2,610 (0,0593)	-2,358 (0,0589)	-0,251[a] [-0,415 ; -0,087]	0,003	-
Forme respiratoire sévère ou critique de la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie à J29, n (%)	7 (1,3)	28 (5,3)	0,26 [0,12 ; 0,59]	0,002	-
– Forme critique[c]	0 (0,0)	4 (<1)	-	-	-
Variation moyenne (EC) du score total FLU-Pro Plus[b] jusqu'à J7					
A l'inclusion, n[d]	412	399			
	-3,05 (0,111)	-1,98 (0,112)	-1,07[a] [-1,38 ; -0,76]	<0,001	-
Mortalité toute cause à J29, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)	-	-	-

NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID)

- Antiviral par voie orale :
  - Nirmatrelvir = **anti-protéase** des coronavirus (protéase 3CL)
  - Ritonavir = antirétroviral mais aussi **inhibiteur du cytochrome P450 hépatique**, présent ici pour augmenter la biodisponibilité du nirmatrelvir (ralentit la dégradation hépatique)

- Activité similaire :
  - Variant Alpha (B.1.1.7)
  - Variant Beta (B.1.351) : testé le moins sensible (3X plus faible que USA-WA1/2020
  - Variant Gamme (P.1)
  - Variant Delta (B.1.617.2)
  - Variant Lambda (C.37)

- 2cp de nirmatrelvir + 1 cp de ritonavir en même temps x 2 par jour pendant 5 jours



protéase 3CL non présente dans les cell. humaines

EPIC-HR: STUDY OF ORAL PF-07321332/RITONAVIR COMPARED WITH PLACEBO IN NON HOSPITALIZED HIGH RISK ADULTS WITH COVID-19

Phase 3, randomisée 1:1, double aveugle, multicentrique (Amérique N et S, Europe, Afrique, Asie)

- Objectif principal :
  - Proportion de patients présentant une hospitalisation ou un décès lié à COVID-19, quelle qu'en soit la cause (J1 à J28)

- Objectifs sec :
  - Incidence EI et EIG du ttt/placebo (J1 à J34)
  - Incidence EI apparus pdt ttt (J1 à J34)
  - Durée signes/symptômes covid 19 (J1 à J28)
  - Gravité signes/symptômes covid 19 (J1 à J28)
  - Patients Dcd (J1 à S24)
  - PK plasma et sang total non hospitalisé et risque forme grave (J1 à J5)
  - CV nasale (J1 à J14)
  - Nb de cs liées au covid (J1 à J34)
  - Nb jours H° et jours en réa (J1 à J34)

Critères inclusions :

- Infection à Covid-19 confirmée 5 j précédant randomisation
- Signes/symptômes covid-19 dans les 5j précedent rando ET présence au moins 1 signe de covid-19 le jour de la rando
- Contraception obligatoire
- Au moins 1 critère associée à un risque de forme grave

Durée TTT : 5 j soit 10 doses
Nb de patients : 3 000

Critères exclusions :

- H° pour covid
- ATCDT d'infection à covid 19
- ATCDT hépatopathie active
- Dialyse, IR modérée ou grave connue
- Infection à VIH avec CV > 400 copies ou TTT interdit pour le VIH
- Infection systémique active suspectée ou confirmée
- ATCDT hypersensibilité
- Ttt inducteurs du CYP3A4
- Ttt par plasma Covid 19 convalescent
- Vaccination anti covid
- Participation à un autre essai
- Sat < 92% AA ou support en O2 à domicile
- Grossesse/allaitement

1361 patients soit 45% pop totale (45 % des USA)
(678 groupe ttt – 683 groupe placebo)

Tableau 1. Résultats du critère de jugement principal et secondaire – analyse intermédiaire

	PAXLOVID	Placebo	Différence de risque [IC95%]*	P-value
Critère de jugement principal (population mITT)	N = 389	N = 385		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (0,8)	27 (7,0)	-6,32 [-9,04 ; -3,59]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (0,8)	27 (7,0)	-	-
➔ Décès	0 (0)	7 (1,8)	-	-

TTT dans les 3 j suivants l'apparition des symptômes : Réduction 89 % risque H° ou DC

Critère de jugement secondaire (population mITT1)	N" = 607	N" = 612		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	6 (1,0)	41 (6,7)	-5,77 [-7,92 ; -3,61]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	6 (1,0)	41 (6,7)	-	-
➔ Décès	0	10 (1,6)	-	-

TTT dans les 5 j suivant début des symptômes : Réduction 85 % risque H° ou DC

Analyses en sous-groupes (population mITT)

– **Sérologie anti-SARS-CoV-2 négative**	N' = 168	N' = 175		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (1,8)	24 (13,7)	-12,17 [-17,74 ; -6,60]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (1,8)	24 (13,7)	-	-
➔ Décès	0	7 (4,0)	-	-
– **Sérologie anti-SARS-CoV-2 positive**	N' = 217	N' = 204		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	0	3 (1,5)	-1,48 [-3,14 ; 0,18]	NS
➔ Hospitalisation	0	3 (1,5)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-

Analyses en sous-groupes (population mITT1)

– **Sérologie anti-SARS-CoV-2 négative**	N' = 256	N' = 272		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	5 (2,0)	36 (13,2)	-11,45 [-15,89 ; -7,02]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	5 (2,0)	36 (13,2)	-	-
➔ Décès	0	9 (3,3)	-	-
– **Sérologie anti-SARS-CoV-2 positive**	N' = 344	N' = 332		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	1 (0,3)	5 (1,5)	-1,22 [-2,66 ; 0,21]	NS
➔ Hospitalisation	1 (0,3)	5 (1,5)	-	-
➔ Décès	0	1 (0,3)	-	-

Analyses en sous-groupes (population mITT)				
– **Charge virale < 4 log_{10} copies/mL**	N' = 124	N' = 119		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	0	1 (0,8)	-0,84 [-2,48 ; 0,8]	NS
➔ Hospitalisation	0	1 (0,8)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-
– **Charge virale ≥ 4 log_{10} copies/mL**	N' = 240	N' = 242		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	3 (1,3)	24 (9,9)	-8,81 [-12,89 ; -4,74]	< 0,0001
➔ Hospitalisation	3 (1,3)	24 (9,9)		
➔ Décès	0	7 (2,9)		
Analyses en sous-groupes (population mITT1)				
– **Charge virale < 4 log_{10} copies/mL**	N' = 222	N' = 217		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	1 (0,5)	3 (1,4)	-0,93 [-2,72 ; 0,85]	NS
➔ Hospitalisation	1 (0,5)	3 (1,4)	-	-
➔ Décès	0	0	-	-
– **Charge virale ≥ 4 log_{10} copies/mL**	N' = 348	N' = 355		
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28, n (%)	5 (1,4)	36 (10,1)	-8,83 [-12,25 ; -5,40]	< 0,001
➔ Hospitalisation	5 (1,4)	36 (10,1)	-	-
➔ Décès	0	10 (2,8)	-	-

Tableau 2. 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 – analyse intermédiaire

	PAXLOVID	Placebo	Différence	$IC_{80\%}$
Population mITT				
A l'inclusion, n	179	201		
CV moyenne (ET) à l'inclusion	5,73 (2,25)	5,46 (2,24)		
A J5, n	144	159		
Variation moyenne ajustée (ET) de la CV à J5	-2,99 (0,12)	-1,96 (0,12)	-1,03 (0,16)	[-inf. ; -0,89]

POSOLOGIE

- 300 mg de nirmatrelvir (2 cp) + 100 mg de ritonavir PO X 2 / 24h QSP 5j dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes
- Si ttt oublié < 8h prendre les cp, si > 8h ne pas doubler la dose.
- Cp avalés entiers, sans être mâchés, cassés ou écrasés.

POSOLOGIE (CAS PARTICULIERS)

- Insuffisance rénale :
  - DFG ≥ 60 et < 90 ml/min : pas de modification de posologie
  - DFG ≥ 30 et < 60 ml/min : 150 mg nirmatrelvir et 100 mg ritonavir X 2/24h 5j
  - DFG < 30 ml/min : non recommandé

- Insuffisance hépatique :
  - Légère (classe A Child Pugh) ou modérée (classe B) : aucun ajustement
  - Sévère (classe C Child Pugh) : non recommandé

- Gériatrie :
  - Pas de CI

POSOLOGIE (CAS PARTICULIERS)

- Pédiatrie :
  - Non autorisé enfants < 12 ans ou poids < 40 kg pour les autres ?

- Grossesse : pas de donnée. ➔ diminution poids corporel fœtal 9%
- Allaitement : pas de donnée

- Patients sous ritonavir ou cobicistat : pas d'ajustement

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- L'initiation de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut augmenter ou diminuer les concentrations de PAXLOVID

- Hépatotoxicité : élévations des transaminases hépatiques, des hépatites cliniques et des ictères sont survenus chez des patients recevant du ritonavir.

- Risque de développement d'une résistance du VIH-1 chez les personnes présentant une infection par le VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	alfuzosin	↑ alfuzosin	Co-administration contraindicated due to potential hypotension *[see Contraindications (4)]*.
Analgesics	pethidine, piroxicam, propoxyphene	↑ pethidine ↑ piroxicam ↑ propoxyphene	Co-administration contraindicated due to potential for serious respiratory depression or hematologic abnormalities *[see Contraindications (4)]*.
Antianginal	ranolazine	↑ ranolazine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions *[see Contraindications (4)]*.
Antiarrhythmics	amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmic	Co-administration contraindicated due to potential for cardiac arrhythmias *[see Contraindications (4)]*.
Antiarrhythmics	bepridil, lidocaine (systemic)	↑ antiarrhythmic	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring is recommended for antiarrhythmics if available.
Anticancer drugs	apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.

Anticancer drugs	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drug	Avoid co-administration of encorafenib or ivosidenib due to potential risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Avoid use of neratinib, venetoclax or ibrutinib. Co-administration of vincristine and vinblastine may lead to significant hematologic or gastrointestinal side effects. For further information, refer to individual product label for anticancer drug.
Anticoagulants	warfarin rivaroxaban	↑↓ warfarin ↑ rivaroxaban	Closely monitor INR if co-administration with warfarin is necessary. Increased bleeding risk with rivaroxaban. Avoid concomitant use.
Anticonvulsants	carbamazepine[a], phenobarbital, phenytoin	↓ nirmatrelvir/ritonavir ↑ carbamazepine ↓ phenobarbital ↓ phenytoin	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.
Antidepressants	bupropion trazodone	↓ bupropion and active metabolite hydroxy-bupropion ↑ trazodone	Monitor for an adequate clinical response to bupropion. Adverse reactions of nausea, dizziness, hypotension, and syncope have been observed following co-administration of trazodone and ritonavir. A lower dose of trazodone should be considered. Refer to trazadone product label for further information.
Antifungals	voriconazole, ketoconazole, isavuconazonium sulfate itraconazole[a]	↓ voriconazole ↑ ketoconazole ↑ isavuconazonium sulfate ↑ itraconazole ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Avoid concomitant use of voriconazole. Refer to ketoconazole, isavuconazonium sulfate, and itraconazole product labels for further information.

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anti-gout	colchicine	↑ colchicine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment *[see Contraindications (4)]*.
Anti-HIV protease inhibitors	amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir	↑ protease Inhibitor	For further information, refer to the respective protease inhibitors' prescribing information. Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV regimens should continue their treatment as indicated. Monitor for increased PAXLOVID or protease inhibitor adverse events with concomitant use of these protease inhibitors *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
Anti-HIV	didanosine, delavirdine, efavirenz, maraviroc, nevirapine, raltegravir, zidovudine bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ didanosine ↑ efavirenz ↑ maraviroc ↓ raltegravir ↓ zidovudine ↑ bictegravir ↔ emtricitabine ↑ tenofovir	For further information, refer to the respective anti-HIV drugs prescribing information.
Anti-infective	clarithromycin, erythromycin	↑ clarithromycin ↑ erythromycin	Refer to the respective prescribing information for anti-infective dose adjustment.
Antimycobacterial	rifampin	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance. Alternate antimycobacterial drugs such as rifabutin should be considered *[see Contraindications (4)]*.
Antimycobacterial	bedaquiline rifabutin	↑ bedaquiline ↑ rifabutin	Refer to the bedaquiline product label for further information. Refer to rifabutin product label for further information on rifabutin dose reduction.
Antipsychotics	lurasidone, pimozide, clozapine	↑ lurasidone ↑ pimozide ↑ clozapine	Co-administration contraindicated due to serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias *[see Contraindications (4)]*.

Antipsychotics	quetiapine	↑ quetiapine	If co-administration is necessary, reduce quetiapine dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations.
Calcium channel blockers	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine	↑ calcium channel blocker	Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with PAXLOVID. If co-administered, refer to individual product label for calcium channel blocker for further information.
Cardiac glycosides	digoxin	↑ digoxin	Caution should be exercised when co-administering PAXLOVID with digoxin, with appropriate monitoring of serum digoxin levels. Refer to the digoxin product label for further information.
Endothelin receptor Antagonists	bosentan	↑ bosentan	Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of PAXLOVID. Refer to the bosentan product label for further information.
Ergot derivatives	dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	Co-administration contraindicated due to potential for acute ergot toxicity characterized by vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues including the central nervous system *[see Contraindications (4)]*.

A

Prescribe an alternative COVID-19 therapy for patients who are receiving any of the medications listed.

- Amiodarone
- Apalutamide
- Bosentan
- Carbamazepine
- Cisapride
- Clopidogrel
- Clozapine
- Colchicine in patients with renal and/or hepatic impairment
- Disopyramide
- Dofetilide
- Dronedarone
- Eplerenone
- Ergot derivatives
- Flecainide
- Flibanserin
- Glecaprevir/pibrentasvir
- Ivabradine
- Lumateperone
- Lurasidone
- Mexiletine
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Pimozide
- Propafenone
- Quinidine
- Ranolazine
- Rifampin
- Rifapentine
- Rivaroxaban
- Sildenafil for pulmonary hypertension
- St. John's wort
- Tadalafil for pulmonary hypertension
- Ticagrelor
- Vorapaxar

B

Before prescribing ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid), determine whether the patient is receiving any of the medications listed.

- **If the patient is receiving any of these medications, withhold the medication if clinically appropriate.**
- **If withholding is not clinically appropriate, use an alternative concomitant medication or COVID-19 therapy.[a]**

- Alfuzosin
- Alprazolam
- Atorvastatin
- Avanafil
- Clonazepam
- Codeine
- Cyclosporine[b]
- Diazepam
- Everolimus[b]
- Fentanyl
- Hydrocodone
- Lomitapide
- Lovastatin
- Meperidine (pethidine)
- Midazolam (oral)
- Oxycodone
- Piroxicam
- Propoxyphene
- Rosuvastatin
- Salmeterol
- Sildenafil for erectile dysfunction
- Silodosin
- Simvastatin
- Sirolimus[b]
- Suvorexant
- Tacrolimus[b]
- Tadalafil for erectile dysfunction
- Tamsulosin
- Tramadol
- Triazolam
- Vardenafil

EN COURS

EPIC-SR
(Standard Risk)

- 1140 patients
- Interventionnelle, randomisée
- Début Aout 2021
- Fin étude dec 2021

EPIC-PeP
(Post Exposure Prophylaxis)

- 2634 patients
- Interventionnelle, randomisée
- Fin étude mars 2022