

Mesdames, Messieurs,

L'antiviral du laboratoire PFIZER PAXLOVID® (association de PF-07321332 150 mg et de ritonavir 100 mg, comprimés pelliculés) a obtenu une autorisation d'accès précoce le 20 janvier 2022 dans l'indication : « 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 ». Une AMM lui a par ailleurs été octroyée le 28 janvier 2022.

L'administration par voie orale de PAXLOVID® doit être initiée dans les 5 jours suivants l'apparition des symptômes et sa mise en œuvre, ce qui ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.

Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de ce traitement ont démontré une réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 (hospitalisation ou décès) d'environ 85,2 % (étude EPIC-HR) après son administration. De plus, le mécanisme d'action du Paxlovid® laisse espérer une efficacité maintenue sur les différents variants, y compris Omicron. Des données préliminaires in vitro suggèrent en effet que les variants préoccupants qui circulent actuellement sont sensibles au traitement.

Compte tenu du risque majeur de contre-indications et d'interactions médicamenteuses liées au ritonavir chez des patients polymédiqués notamment ceux ayant des facteurs de risque associés à un très haut risque d'évolution vers une forme grave de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique...), les prescripteurs sont invités à être particulièrement attentifs en se reportant aux tableaux figurant en annexe et à se référer au RCP pour une information complète, notamment aux rubriques 4.3 et 4.5. Pour ces patients, le cas échéant, les prescripteurs sont aussi invités à les orienter vers un traitement curatif par anticorps monoclonaux.

Il convient de se référer aux recommandations nationales en vigueur en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

Ce traitement à visée curative ne se substitue pas à la vaccination qui doit rester l'option privilégiée.

I- Mise à disposition de PAXLOVID®, antiviral inhibiteur de la protéase virale de Pfizer

Conformément à la décision d'accès précoce de la HAS, PAXLOVID® comprimés 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 grave de la COVID-19.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

Aussi, il convient de se référer régulièrement au protocole temporaire d'utilisation et de recueil des données (PUT-RD) consultable sur le site de la HAS pour prendre connaissance des mises à jour (voir ci-dessous le lien vers le site internet de la HAS). L'accès précoce implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit notamment les indications, les contre-indications, les conditions de prescription et de dispensation, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-RD: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir.

L'attention des prescripteurs est appelée sur les interactions susceptibles d'apparaître lors de l'utilisation du PAXLOVID®, notamment en raison du profil pharmacologique du ritonavir

L'utilisation concomitante de certains traitements est **contre-indiquée** avec PAXLOVID® (voir section 4.3 du RCP). Les médicaments à faible marge thérapeutique dont la clairance dépend fortement du CYP3A (risque de toxicité importante due à l'augmentation de leur concentration), ainsi que les puissants

inducteurs du CYP3A (risque de perte d'efficacité du PAXLOVID® et d'apparition d'une résistance) sont concernés par cette contre-indication

D'autres interactions médicamenteuses (identifiées dans la section 4.5 du RCP) nécessitent de réaliser un **ajustement posologique** des traitements concomitant pendant la durée du traitement par PAXLOVID®.

II- Eligibilité des patients au traitement par PAXLOVID® et suivi biologique

Le traitement par PAXLOVID® (PF-07321332 150 mg/ ritonavir 100 mg, comprimés pelliculés) doit être initié dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (test RT-PCR nasopharyngé ou antigénique).

Pour être éligible à l'accès précoce, **le patient doit remplir l'ensemble des critères suivants :**

- Age \geq 18 ans
- Test SARS-CoV-2 positif (RT-PCR ou antigénique)
- Apparition des premiers symptômes attribuables à la maladie COVID-19 < 5 jours
- Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19
- Patient à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19[1]
- Absence de contre-indication au traitement
- Risque d'interactions médicamenteuses évalué et instauration du traitement jugée possible par le prescripteur
- Patient clairement informé des modalités de mise en place de ce traitement

III- Prescription et administration du traitement

Modalités de prescription :

PAXLOVID® (PF-07321332 150 mg/ ritonavir 100 m, comprimés pelliculés) peut être prescrit par tout médecin à condition que celui-ci se conforme aux obligations relevant de l'accès précoce. Il est disponible en **pharmacie de ville** et en **pharmacie à usage intérieur**.

Le prescripteur vérifie l'**éligibilité du patient au traitement** et effectue la demande d'accès précoce qui permettra de générer la prescription avec un code barre spécifique à la demande effectuée. Les données sont recueillies via une plateforme Web dédiée www.ap-paxlovid.com. Lorsque le prescripteur souhaite instaurer le traitement, il est invité à **s'authentifier sur la plateforme** via Pro Santé Connect afin d'avoir accès à l'espace sécurisé permettant de saisir les données.

Il est recommandé que le prescripteur, ou le cas échéant le pharmacien, oriente le patient vers le circuit de dispensation le plus optimal, en prenant en compte le délai de 12h à 24h nécessaire pour la réception du traitement en pharmacie (hors dimanche et jours fériés).

Posologie et Mode d'administration

La posologie recommandée pour PAXLOVID® est de 300 mg de PF-07321332 (2 comprimés dosés à 150 mg) et de 100 mg de ritonavir (1 comprimé dosé à 100 mg), qui doivent être pris ensemble (3 comprimés en tout, par voie orale, 2 fois par jour pendant 5 jours). PAXLOVID® peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés. PAXLOVID® doit être **administré** dans les plus brefs délais après l'obtention d'un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du SARS-CoV-2 (PCR ou TAG) et **au plus tard dans les 5 jours** qui suivent l'apparition des symptômes.

Modalités de dispensation :

Paxlovid® peut être dispensé par :

- les **pharmacies d'officine** en ville sur présentation de l'ordonnance mentionnant le code barre qui permettra au pharmacien de s'assurer que l'éligibilité du traitement a été validé par le prescripteur.

La commande est passée par le pharmacien après remise de l'ordonnance par le patient. Ainsi pour tenir compte des délais d'approvisionnement et respecter

la prise du médicament dans les délais de 5 jours après l'apparition des symptômes, il est nécessaire que le patient se rende rapidement chez le pharmacien d'officine après la visite médicale et le début des symptômes.

- les **pharmacies à usage intérieur** des établissements de santé pour tout patient pris en charge au sein de l'établissement au cours d'un séjour ou d'une séance.

Conditions particulières de dispensation pour les patients pris en charge par les urgences d'un établissement de santé

Pour la prise en charge des patients admis dans les services d'urgence, le PAXLOVID® peut être délivré par la pharmacie à usage intérieur de l'établissement et remis au patient pour lui permettre de poursuivre son traitement.

Si la PUI ne dispose pas de stock, la prescription établie dans les conditions décrites supra est remise au patient et les conditions d'approvisionnement sont décrites au V.

Conditions de conservation

Paxlovid® se conserve à température ambiante, sans dépasser 25°C.
Ne pas congeler, ne pas mettre au réfrigérateur.

Populations particulières

Insuffisance rénale :

L'exposition générale au PF-07321332 augmente avec le degré d'insuffisance rénale.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale **légère** (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min).

En cas d'insuffisance rénale **modérée** (DFGe \geq 30 mL/min et $<$ 60 mL/min), il faut réduire la posologie de PAXLOVID® à 150 mg de PF-07321332 et à 100 mg de ritonavir 2 fois par jour pendant 5 jours. Les médecins prescripteurs et pharmaciens doivent expliquer les directives posologiques à suivre en cas d'insuffisance rénale modérée aux patients concernés.

La plaquette alvéolée prévue pour l'administration quotidienne comprend 2 parties distinctes, qui contiennent chacune 2 comprimés roses de PF-07321332 et 1 comprimé blanc de ritonavir soit la dose quotidienne standard de PAXLOVID®. Par conséquent, il faut avertir les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée de prendre seulement 1 comprimé rose de PF-07321332 avec le comprimé blanc de ritonavir toutes les 12 heures.

PAXLOVID® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe $<$ 30 ml/min)., y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique ou l'innocuité du PF-07321332 ou du ritonavir en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); par conséquent, **PAXLOVID® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.**

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de PAXLOVID® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Femmes en âge de procréer :

PAXLOVID® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de

procréer doivent éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par PAXLOVID® et, par mesure de précaution, pendant les 7 jours qui suivent la fin du traitement par PAXLOVID®.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par PAXLOVID® et, par mesure de précaution, pendant 7 jours après la fin du traitement.

L'utilisation de ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Il convient de conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode contraceptive alternative efficace ou une méthode de contraception « barrière » supplémentaire pendant le traitement par PAXLOVID® et jusqu'au cycle menstruel suivant l'arrêt du PAXLOVID®.

IV - Surveillance post-traitement :

> Données attendues dans le cadre de l'AAP

Les données de suivi attendues sont précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique de l'AAP. Ces données sont renseignées par le médecin ayant assuré la prescription sur la plateforme dédiée mise à disposition par le laboratoire Pfizer : www.ap-paxlovid.com.

> Pharmacovigilance

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Tout effet indésirable suspecté ou situation particulière (ex : grossesse) doit être déclaré sans délai via le système national de déclaration sur le site internet www.signalement-sante.gouv.fr ou auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance.

Modalités de distribution

La spécialité **PAXLOVID®** (PF-07321332 150 mg/ ritonavir 100 mg comprimés pelliculés) est distribuée à **titre gratuit** aux établissements de santé et aux officines de pharmacie.

Dans le cadre de la sérialisation, les boîtes de médicaments seront décommissionnées avant la livraison aux pharmacies, aucune opération supplémentaire n'est attendue de la part des pharmaciens.

Le **jeudi 3 février 2022**, une première opération de livraison de **PAXLOVID®** par le laboratoire Pfizer va être effectuée auprès des dépositaires de Santé publique France (SpF) en métropole et en Corse. Il sera donc possible de prescrire **PAXLOVID®**, à partir du **3 février 2022** dans l'hexagone. La réception des premiers traitements sera possible dès le **4 février 2022** dans les pharmacies d'officines. Pour les Outre-Mer, compte tenu des contraintes logistiques, la prescription sera possible à partir du **7 février 2022**.

Les officines seront livrées par les dépositaires de Santé publique France, dans un délai de 12h à 24h suivant la commande sur la plateforme web Paxlovid, du lundi au samedi. Une astreinte sera présente le dimanche.

Pour passer des commandes, les horaires de dernière commande possible seront consultables sur la plateforme. Les livraisons respecteront les horaires d'ouverture des pharmacies (officines et PUI), et le pharmacien sera directement prévenu pour tout retard éventuel.

Nous tenons à vous remercier pour votre implication et votre mobilisation.

Pr. Jérôme Salomon
Directeur Général de la Santé

[1] Voir recommandations de la HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf