
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [Paxlovid – PF-07321332 et ritonavir]

Rapport n° 3 Période du 21 janvier 2022 au 6 mai 2022

1- Introduction

Le 20/01/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament PAXLOVID, PF-07321332 et ritonavir, comprimés pelliculés de 150 mg et 100 mg respectivement dans l'indication : traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 04/02/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 28/01/2022.

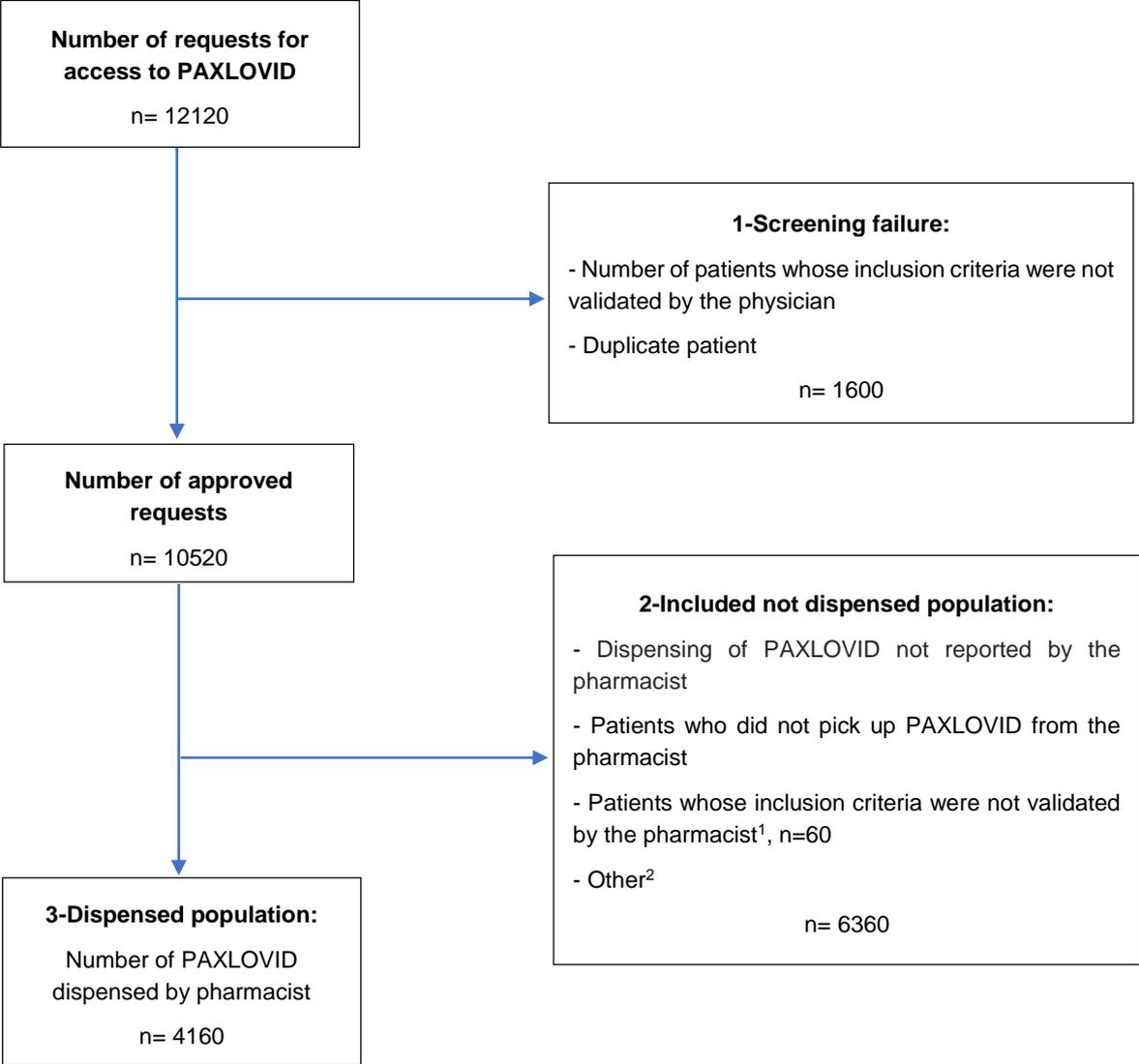
2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 21 janvier 2022 et le 6 mai 2022, 12120 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues dans le cadre de cet accès précoce (AP), entraînant 10520 (86,8%) prescriptions médicales de PAXLOVID et 1600 (13,2%) refus, principalement parce que les critères d'inclusion n'étaient pas respectés. Parmi les 10520 prescriptions médicales générées, la dispensation de PAXLOVID a été documentée pour 4160 (39,5%) patients (« dispensed population »). Pour 6360 (60,5%) patients l'information sur la dispensation n'était donc pas disponible (« included not dispensed population »). Il n'est pas exclu cependant qu'une part importante de la « included not dispensed population » ait été traitée par PAXLOVID mais que la dispensation n'ait pas été systématiquement rapportée par le pharmacien dans la plateforme.

Figure 1. Flow chart des inclusions, période totale



¹ Number of patients who presented contraindication to PAXLOVID or a risk of drug interaction that had not been identified before OR went to the pharmacist to pick up PAXLOVID more than 5 days after first Covid-19 symptoms
² Duplicate patient and other coding related errors

Figure 2. Inclusion cumulative, période totale

Cumulative inclusion : Included population & Dispensed Population

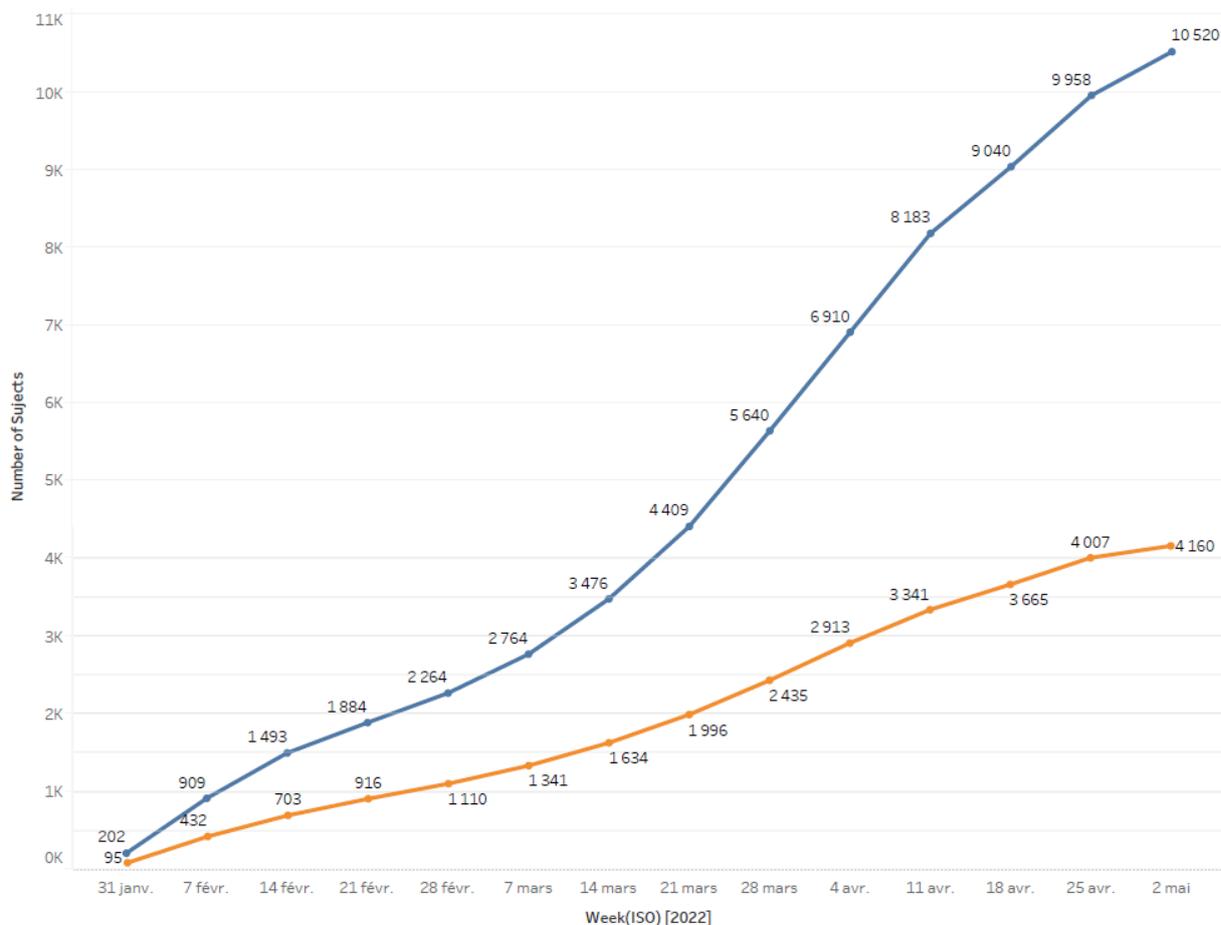


Tableau 1. Inclusion par région, période totale

	2-Included not dispensed (N=6360)	3-Dispensed (N=4160)	Total (N=10520)
Region from Physician			
ILE-DE-FRANCE	1183	674	1857
OCCITANIE	744	511	1255
NOUVELLE-AQUITAINE	691	499	1190
AUVERGNE-RHONE-ALPES	665	460	1125
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	558	281	839
GRAND EST	437	272	709
PAYS-DE-LA-LOIRE	332	308	640
BRETAGNE	402	237	639
HAUTS-DE-FRANCE	380	232	612
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	287	268	555
NORMANDIE	247	135	382
CENTRE-VAL-DE-LOIRE	131	76	207
LA REUNION	107	76	183
MARTINIQUE	51	76	127
GUADELOUPE	82	32	114

CORSE	62	23	85
GUYANE	1		1

Parmi les 10520 fiches de suivi téléphonique à J28 attendues sur la période totale de l'AP, seulement 655 (6.2%) ont été complétées, malgré un effort particulier de relance des médecins prescripteurs.

Caractéristiques démographiques

La médiane d'âge à l'inclusion dans l'AP était de 70 ans et 47% étaient des hommes (sexe ratio = 0,89). Le BMI (kg/m²) médian était de 25.6, 30% des patients étaient en surpoids (BMI > 25) et 24.8% étaient obèses (BMI > 30).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques, période totale

Baseline Characteristic	Full period (21/01/2022-6/05/2022)		
	Included not dispensed population (N=6360)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
Age (years)			
Mean (SD)	66.3 (17.0)	69.3 (17.5)	67.5 (17.3)
Median	69.0	73.0	70.0
Q1 - Q3	56.0 - 78.0	58.0 - 83.0	56.0 - 80.0
Range	18.0 - 107.0	18.0 - 102.0	18.0 - 107.0
Gender			
n	6360	4160	10520
M	2956 (46.5%)	1990 (47.8%)	4946 (47.0%)
F	3404 (53.5%)	2170 (52.2%)	5574 (53.0%)
BMI (kg/m²)			
Mean (SD)	27.0 (6.3)	26.3 (6.4)	26.7 (6.3)
Median	25.8	25.1	25.6
Q1 - Q3	22.9 - 30.1	22.1 - 29.3	22.5 - 29.8
Range	11.3 - 88.7	12.6 - 77.2	11.3 - 88.7
BMI (kg/m²)			
1-Normal: <25	2720 (42.8%)	2035 (48.9%)	4755 (45.2%)
2-Overweight: [25;30[1969 (31.0%)	1187 (28.5%)	3156 (30.0%)
3-Obese: 30 and More	1670 (26.3%)	938 (22.5%)	2608 (24.8%)

Traitements préalablement reçus par les patients

Quatre-vingts pour cent (80.4%) des patients avaient un statut vaccinal complet au moment de l'inclusion, 6.8% avaient un statut vaccinal incomplet et 12.8% n'avaient pas reçu de vaccination contre la Covid-19. Seul 3.9% des patients avaient reçu un traitement de la Covid-19 par anticorps monoclonaux à l'inclusion.

Tableau 3. Traitements préalablement reçus par les patients, période totale

Baseline Characteristic	Full period		
	Included not dispensed population (N=6360)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
Covid-19 vaccinal status			
Complete	5248 (82.5%)	3211 (77.2%)	8459 (80.4%)
Incomplete	365 (5.7%)	352 (8.5%)	717 (6.8%)
Not vaccinated	747 (11.7%)	597 (14.4%)	1344 (12.8%)
Treatment with monoclonal antibodies			
Yes	232 (3.6%)	178 (4.3%)	410 (3.9%)

Caractéristiques virologiques et cliniques

Environ la moitié des patients a été diagnostiquée via une RT-PCR (54.7%) et l'autre moitié via un test antigénique (44.3%). L'information sur le type de variant n'était disponible que pour 10.5% (n=1133) des patients inclus. Le variant Omicron représentait 96.8% (n=1097) des variants détectés.

Le délai médian entre le début des symptômes de la Covid-19 et l'inclusion dans l'AP (et donc la prescription médicale de PAXLOVID) était de 2 jours et le délai médian entre les premiers symptômes de la Covid-19 et la dispensation du PAXLOVID par le pharmacien était de 3 jours (3.2 jours pour les pharmacies de ville et 2,4 jours pour les pharmacies hospitalières, en moyenne).

Tableau 4. Caractéristiques virologiques et cliniques des patients, période totale

Baseline Characteristic	Full period		
	Included not dispensed population (N=6360)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
PCR Screening Test			
RT-PCR	3068 (48.2%)	2691 (64.7%)	5759 (54.7%)
Antigenic	3209 (50.5%)	1449 (34.8%)	4658 (44.3%)
Not done	83 (1.3%)	20 (0.5%)	103 (1.0%)
Covid-19 variant if Positive results			
Not available	5611 (89.4%)	3667 (88.6%)	9278 (89.1%)

Baseline Characteristic	Full period		
	Included not dispensed population (N=6360)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
Beta	3 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)
Delta	5 (0.1%)	5 (0.1%)	10 (0.1%)
Gamma	0 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)
Omicron	641 (10.2%)	456 (11.0%)	1097 (10.5%)
Other	13 (0.2%)	9 (0.2%)	22 (0.2%)
Duration of Covid-19 symptoms before PAXLOVID prescription (days)			
0	458 (7.2%)	303 (7.3%)	761 (7.2%)
1	1877 (29.5%)	1259 (30.3%)	3136 (29.8%)
2	2018 (31.7%)	1254 (30.1%)	3272 (31.1%)
3	1385 (21.8%)	854 (20.5%)	2239 (21.3%)
4	530 (8.3%)	391 (9.4%)	921 (8.8%)
5	85 (1.3%)	96 (2.3%)	181 (1.7%)
6	3 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)
Duration of Covid-19 symptoms before PAXLOVID prescription (days)			
Mean (SD)	2.0 (1.2)	2.0 (1.6)	2.0 (1.4)
Median	2.0	2.0	2.0
Q1 - Q3	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
Range	0.0 - 32.0	0.0 - 53.0	0.0 - 53.0
Hospitalisation (excluding hospitalization for Covid-19)			
Yes	411 (6.5%)	1131 (27.3%)	1542 (14.7%)

Les antécédents du patient

Une large majorité des patients (91.5%) avait au moins un facteur de risque de développer une forme grave de Covid-19 (maladies cardiaques (34.1%), immunodépression (39.2%), cancer actif (17.1%), etc.). Près de quinze pourcents des patients (14.6%) avaient une insuffisance rénale modérée à l'inclusion, nécessitant une réduction des doses journalières de PF-07321332 (soit 150 mg de PF-07321332 au lieu de 300 mg par prise).

Tableau 5. Antécédents du patient, période totale

Baseline Characteristic	Full period		
	Included not dispensed population (N=6360)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
Renal Insufficiency			
No, no renal failure	4470 (70.3%)	2699 (64.9%)	7169 (68.2%)
Yes, mild (DFGe from 60 to 89 ml/min)	1075 (16.9%)	737 (17.7%)	1812 (17.2%)
Yes, moderate (DFGe from 30 to 59 ml/min)	814 (12.8%)	724 (17.4%)	1538 (14.6%)
Dose (number of PF-07321332 tablets prescribed per intake)			
1	815 (12.8%)	724 (17.4%)	1539 (14.6%)
2	5545 (87.2%)	3436 (82.6%)	8981 (85.4%)
Hepatic Insufficiency			
No, no liver failure	6297 (99.0%)	4102 (98.6%)	10399 (98.9%)
Mild (Child-Pugh Class A)	51 (0.8%)	43 (1.0%)	94 (0.9%)
Moderate (Child-Pugh Class B)	11 (0.2%)	15 (0.4%)	26 (0.2%)
Other Risk Factors			
Yes	5757 (90.5%)	3869 (93.0%)	9626 (91.5%)
Active smoking			
YES	288 (5.0%)	182 (4.7%)	470 (4.9%)
Diabetes			
YES	1056 (18.3%)	706 (18.2%)	1762 (18.3%)
Immunodepressive			
YES	2307 (40.1%)	1464 (37.8%)	3771 (39.2%)
Cardiac Disease			
YES	1912 (33.2%)	1366 (35.3%)	3278 (34.1%)
Respiratory Disease			
YES	1094 (19.0%)	676 (17.5%)	1770 (18.4%)
Drepanocytosis			
YES	9 (0.2%)	11 (0.3%)	20 (0.2%)
Neurological Disease			
YES	346 (6.0%)	412 (10.6%)	758 (7.9%)
Active cancer			
YES	936 (16.3%)	708 (18.3%)	1644 (17.1%)
Down Syndrom			
YES	19 (0.3%)	4 (0.1%)	23 (0.2%)
Genetic/Orphan Disease			
YES	85 (1.5%)	58 (1.5%)	143 (1.5%)
Medical Device			
YES	56 (1.0%)	57 (1.5%)	113 (1.2%)

Caractéristiques des prescripteurs

PAXLOVID a été prescrit autant par les médecins de ville (52.1%) que par les médecins hospitaliers (47.9%). Parmi les 10520 prescriptions médicales de PAXLOVID, 6727 (64.0%) ont été présentées en pharmacies de ville, 2479 (23.5%) en pharmacies hospitalières et pour 1314 (12.5%) prescriptions, l'information n'est pas disponible. Parmi les 6727 prescriptions de PAXLOVID présentées en pharmacies de ville, la dispensation n'a été rapporté que pour 1882 (28.0%) patients. En revanche, pour les pharmacies hospitalières la dispensation a été rapportée pour 2278 (91.9%) des 2479 prescriptions de PAXLOVID reçues.

Tableau 6. Caractéristiques des prescripteurs, période totale

	Included dispensed (N=6360)	not population (N=4160)	Dispensed population (N=4160)	Total (N=10520)
Type of physician				
Office-based physicians	4002 (62.9%)		1484 (35.7%)	5486 (52.1%)
Hospital physicians	2358 (37.1%)		2676 (64.3%)	5034 (47.9%)
Type of Pharmacist				
Dispensary	4845 (96.0%)		1882 (45.2%)	6727 (64%)
Hospital pharmacy	201 (4.0%)		2278 (54.8%)	2479 (23.5 %)
Missing data	1314		0	1314 (12.5%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie recommandée de PAXLOVID correspondait à une prise simultanée 2 fois par jour (à 12 heures d'intervalle) de 300 mg de PF-07321332, soit 2 comprimés dosés à 150 mg et 100 mg de ritonavir, soit 1 comprimé dosé à 100 mg, pendant 5 jours. Les conditions d'utilisation n'ont pu être récupérées que pour les 655 patients ayant effectué la visite de suivi téléphonique à J28. Parmi cette population, 578 (89.5%) patients ont rapporté une prise complète de traitement, 38 (5.9%) une prise partielle et 30 (4.6%) ne pas avoir pris le traitement. Une dose réduite (soit 150 mg de PF-07321332 au lieu de 300 mg par prise) a été prescrite pour 15.9% des patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée à l'inclusion.

c. Données d'efficacité

Les données d'efficacité ont été recueillies pour seulement 655 (6%) patients ayant effectué la visite de suivi téléphonique à J28, parmi les 10520 fiches de suivi attendues. Ces données d'efficacité comportent donc 94 % de données manquantes, ce qui limite fortement la

représentativité des résultats. Aucune analyse sur l'efficacité en vie réelle du PAXLOVID (primary and secondary endpoints) ne semble donc possible à date.

Les caractéristiques générales à l'inclusion de ces patients étaient cependant similaires au reste de la population de l'AP.

Tableau 7. Caractéristiques générales, patients ayant effectué la visite de suivi téléphonique, période totale

Baseline Characteristic	Follow-up population (N=655)	All included population (N=10520)
Age (years)		
Mean (SD)	67.8 (17.7)	67.5 (17.3)
Median	72.0	70.0
Q1 - Q3	56.0 - 82.0	56.0 - 80.0
Range	19.0 - 101.0	18.0 - 107.0
Gender		
M	301 (46.0%)	4946 (47.0%)
F	354 (54.0%)	5574 (53.0%)
BMI (kg/m²)		
Mean (SD)	26.7 (6.4)	26.7 (6.3)
Median	25.7	25.6
Q1 - Q3	22.5 - 29.7	22.5 - 29.8
Range	14.8 - 62.0	11.3 - 88.7
Covid-19 vaccinal status		
Complete	514 (78.5%)	8459 (80.4%)
Incomplete	48 (7.3%)	717 (6.8%)
Not vaccinated	93 (14.2%)	1344 (12.8%)
Treatment with monoclonal antibodies		
No	630 (96.2%)	10110 (96.1%)
Yes	25 (3.8%)	410 (3.9%)
Duration of Covid-19 symptoms before PAXLOVID prescription (days)		
Mean (SD)	1.9 (1.1)	2.0 (1.4)
Median	2.0	2.0
Q1 - Q3	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
Range	0.0 - 5.0	0.0 - 53.0
Renal Insufficiency		
No, no renal failure	423 (64.6%)	7169 (68.2%)
Yes, mild (DFGe from 60 to 89 ml/min)	128 (19.5%)	1812 (17.2%)
Yes, moderate (DFGe from 30 to 59 ml/min)	104 (15.9%)	1538 (14.6%)
Dose (number of PF-07321332 tablets prescribed per intake)		

Baseline Characteristic	Follow-up population (N=655)	All included population (N=10520)
1	104 (15.9%)	1539 (14.6%)
2	551 (84.1%)	8981 (85.4%)
Hepatic Insufficiency		
No, no liver failure	646 (98.6%)	10399 (98.9%)
Mild (Child-Pugh Class A)	6 (0.9%)	94 (0.9%)
Moderate (Child-Pugh Class B)	3 (0.5%)	26 (0.2%)
Other Risk Factors		
Yes	615 (93.9%)	9626 (91.5%)
Hospitalisation (excluding hospitalization for Covid-19)		
Yes	94 (14.4%)	1542 (14.7%)

Selon les données recueillies via les 655 fiches de suivi à J28, 38 (5.9%) patients ont présenté le critère de jugement principal, hospitalisation ou décès toutes causes (29 hospitalisations et 15 décès, avec 6 patients qui ont eu les deux). Quarante-neuf (7.6%) patients présentaient toujours des symptômes de Covid-19 au moment de la visite de suivi téléphonique, dont 8 qui ont également présentés le critère de jugement principal. Soixante-quatre (9.9%) patients ont rapporté des effets secondaires, dont 4 patients hospitalisés et 5 décédés (1 patient ayant eu les deux).

Tableau 8. Données d'efficacité, patients ayant effectué la visite de suivi téléphonique, période totale

	Follow-up population (N=655)
Primary endpoint: Hospitalization or death from any cause	
Yes	38 (5.9%)
95% CI (Yes)	[4.3%;8.0%]
Missing data	10
Hospitalization	
Yes	29 (4.5%)
95% CI (Yes)	[3.2%;6.4%]
Missing data	12
Death	
Yes	15 (2.3%)
95% CI (Yes)	[1.4%;3.8%]
Missing data	10

	Follow-up population (N=655)
Persistent Covid-19 symptoms at the time of the telephone follow-up visit	
Yes	49 (7.6%)
95% CI (Yes)	[5.8%;9.9%]
Missing data	10
Adverse Event	
Yes	64 (9.9%)
95% CI (Yes)	[7.9%;12.5%]
Missing data	11

Les patients ayant présenté le critère de jugement principal (hospitalisation ou décès toutes causes) ou secondaire (persistance des symptômes de la Covid-19) avaient des caractéristiques générales similaires au reste de la population ayant effectué la visite de suivi téléphonique excepté pour le statut vaccinal et la prise de PAXLOVID. En effet, seulement 55.3% (n=21) de la population ayant présenté le critère de jugement principal avait une vaccination complète contre la Covid-19 et 73.7% (28) ont rapporté une prise complète du traitement par PAXLOVID contre 80.2% (n=487) et 90.9% (549) pour les patients n'ayant pas présenté le critère de jugement principal, respectivement.

Tableau 9. Description des caractéristiques générales des patients selon le critère de jugement principal et secondaire.

	Hospitalisation or death from any cause (N=645)		Persistent symptoms (N=645)	
	No (607)	Yes (N=38)	No (596)	Yes (49)
PAXLOVID treatment status				
Yes, totally	549 (90.9%)	28 (73.7%)	538 (90.6%)	39 (81.3%)
Yes, partially	29 (4.8%)	9 (23.7%)	32 (5.4%)	6 (12.5%)
No	26 (4.3%)	1 (2.6%)	24 (4.0%)	3 (6.3%)
95% CI (Yes, totally)	[88.3%;92.9%]	[58.0%;85.0%]	NA	NA
Primary endpoint: Hospitalization or death from any cause				
Yes	NA	NA	30 (5.0%)	8 (16.3%)
95% CI (Yes)	NA	NA	[3.5%;7.1%]	[8.5%;29.0%]
Persistent Covid-19 symptoms at the time of the telephone follow-up visit				
Yes	41 (6.8%)	8 (21.1%)	NA	NA
95% CI (Yes)	[5.0%;9.0%]	[11.1%;36.3%]	NA	NA
Covid-19 vaccinal status				
Complete	487 (80.2%)	21 (55.3%)	470 (78.9%)	38 (77.6%)

	Hospitalisation or death from any cause (N=645)		Persistent symptoms (N=645)	
	No (607)	Yes (N=38)	No (596)	Yes (49)
Incomplete	46 (7.6%)	1 (2.6%)	44 (7.4%)	3 (6.1%)
Not vaccinated	74 (12.2%)	16 (42.1%)	82 (13.8%)	8 (16.3%)
Treatment with monoclonal antibodies				
Yes	23 (3.8%)	2 (5.3%)	24 (4.0%)	1 (2.0%)
Duration of Covid-19 symptoms before PAXLOVID prescription (days)				
Mean (SD)	1.9 (1.1)	2.0 (1.4)	1.9 (1.1)	2.1 (1.1)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 - Q3	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
Range	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0
Age (years)				
Mean (SD)	67.2 (17.8)	74.8 (15.4)	68.1 (17.7)	62.5 (17.8)
Median	71.0	78.0	72.0	65.0
Q1 - Q3	55.0 - 82.0	63.0 - 86.0	56.0 - 82.0	54.0 - 75.0
Range	19.0 - 101.0	26.0 - 99.0	19.0 - 101.0	23.0 - 89.0
Gender				
M	277 (45.6%)	21 (55.3%)	277 (46.5%)	21 (42.9%)
F	330 (54.4%)	17 (44.7%)	319 (53.5%)	28 (57.1%)
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	26.8 (6.5)	26.4 (6.3)	26.6 (6.3)	28.9 (7.3)
Median	25.8	24.7	25.7	27.7
Q1 - Q3	22.5 - 29.7	22.6 - 29.4	22.5 - 29.4	23.9 - 32.9
Range	14.8 - 62.0	18.1 - 42.9	14.8 - 62.0	18.6 - 51.1
Renal Insufficiency				
No, no renal failure	399 (65.7%)	18 (47.4%)	385 (64.6%)	32 (65.3%)
Yes, mild (DFGe from 60 to 89 ml/min)	115 (18.9%)	11 (28.9%)	117 (19.6%)	9 (18.4%)
Yes, moderate (DFGe from 30 to 59 ml/min)	93 (15.3%)	9 (23.7%)	94 (15.8%)	8 (16.3%)
Hepatic Insufficiency				
No, no liver failure	598 (98.5%)	38 (100%)	588 (98.7%)	48 (98.0%)
Mild (Child-Pugh Class A)	6 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)	0 (0.0%)
Moderate (Child-Pugh Class B)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	1 (2.0%)
Other Risk Factors				
Yes	568 (93.6%)	38 (100%)	562 (94.3%)	44 (89.8%)
Active smoking				
YES	15 (2.6%)	2 (5.3%)	14 (2.5%)	3 (6.8%)
Diabetes				
YES	113 (19.9%)	4 (10.5%)	111 (19.8%)	6 (13.6%)

	Hospitalisation or death from any cause (N=645)		Persistent symptoms (N=645)	
	No (607)	Yes (N=38)	No (596)	Yes (49)
Immunodepressive				
YES	235 (41.4%)	12 (31.6%)	226 (40.2%)	21 (47.7%)
Cardiac Disease				
YES	204 (35.9%)	13 (34.2%)	202 (35.9%)	15 (34.1%)
Respiratory Disease				
YES	99 (17.4%)	11 (28.9%)	97 (17.3%)	13 (29.5%)
Drepanocytosis				
YES	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Neurological Disease				
YES	59 (10.4%)	7 (18.4%)	65 (11.6%)	1 (2.3%)
Active cancer				
YES	76 (13.4%)	14 (36.8%)	84 (14.9%)	6 (13.6%)
Down Syndrom				
YES	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
Genetic/Orphan Disease				
YES	5 (0.9%)	1 (2.6%)	5 (0.9%)	1 (2.3%)
Medical Device				
YES	14 (2.5%)	1 (2.6%)	11 (2.0%)	4 (9.1%)

d. Données nationales de pharmacovigilance

Depuis le début de l'AP, 170 cas de pharmacovigilance reliés au traitement par Paxlovid® ont été rapportés. Parmi eux, 61 étaient considérés comme graves parmi lesquels 14 avaient une issue fatale.

Un total de 404 événements indésirables (EI) et/ou situations spéciales a été rapporté : 187 EI attendus (143 non graves et 44 graves), 215 EI inattendus (113 non graves et 102 graves) et 2 EI non graves dont le caractère attendu ou non n'était pas déterminé.

Le détail des EI inattendus est présenté dans le tableau suivant.

SOC MedDRA	PT	EI inattendu non grave	EI inattendu grave
Gastrointestinal disorders		35	9
	Abdominal distension	1	
	Abdominal pain	5	1
	Abdominal pain upper	2	
	Abdominal wall haemorrhage		1
	Constipation	1	

SOC MedDRA	PT	El inattendu non grave	El inattendu grave
	Dry mouth	2	
	Dyspepsia	1	
	Dysphagia	3	
	Gastrointestinal disorder	2	1
	Intra-abdominal haematoma		1
	Melaena		1
	Nausea	10	1
	Oral discomfort	1	
	Oral disorder	1	
	Paraesthesia oral	1	
	Proctitis	1	
	Rectal haemorrhage		2
	Salivary hypersecretion	1	
	Small intestinal obstruction		1
	Swollen tongue	1	
	Tongue discolouration	1	
	Tongue discomfort	1	
Injury, poisoning and procedural complications		2	4
	Fall		2
	Femur fracture		1
	Off label use		1
	Toxicity to various agents	2	
General disorders and administration site conditions		16	15
	Asthenia	2	1
	Chest discomfort	1	1
	Condition aggravated		2
	Death		6
	Disease recurrence	2	
	Drug ineffective		2
	Drug ineffective for unapproved indication		1
	Drug interaction	4	
	Face oedema	1	
	Fatigue	1	
	General physical health deterioration	1	
	Influenza like illness	1	
	Malaise	2	
	Multiple organ dysfunction syndrome		2
	Pyrexia	1	
Nervous system disorders		11	11
	Acute polyneuropathy		1
	Altered state of consciousness		1
	Burning sensation	1	
	Cognitive disorder	1	
	Disturbance in attention	1	
	Guillain-Barre syndrome		1
	Headache		1
	Head discomfort	1	
	Hemiplegia		1
	Ischaemic stroke		2
	Loss of consciousness		1
	Migraine	1	
	Movement disorder	1	

SOC MedDRA	PT	El inattendu non grave	El inattendu grave
	Nervous system disorder		1
	Neuralgia	1	
	Paraesthesia	1	1
	Paresis cranial nerve	1	
	Seizure		1
	Somnolence	1	
	Taste disorder	1	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		5	15
	Acute respiratory distress syndrome		1
	Chronic obstructive pulmonary disease		2
	Dysphonia	1	
	Dyspnoea	1	2
	Dyspnoea exertional	1	
	Epistaxis	1	
	Haemoptysis	1	
	Hypercapnia		1
	Hypoxia		2
	Laryngeal oedema		1
	Lung disorder		1
	Pneumonitis		1
	Pulmonary embolism		1
	Respiratory alkalosis		1
	Respiratory disorder		1
	Respiratory distress		1
Infections and infestations		4	7
	Bronchitis		1
	COVID-19	1	4
	Folliculitis	1	
	Furuncle	1	
	Infected cyst	1	
	Pneumonia aspiration		1
	Pneumonia pseudomonal		1
Investigations		7	4
	Bleeding time prolonged		1
	C-reactive protein increased	2	
	Drug level increased	1	
	Ejection fraction decreased		2
	Immunosuppressant drug level increased	1	
	International normalised ratio decreased	1	
	International normalised ratio increased	1	
	Renal function test abnormal	1	
	Troponin increased		1
Vascular disorders		4	8
	Blood pressure fluctuation		1
	Deep vein thrombosis		1
	Haematoma	1	
	Haemorrhage		1
	Hypertension	3	
	Hypertensive crisis		1*
	Hypotension		1
	Malignant hypertension		1*
	Shock		1

SOC MedDRA	PT	El inattendu non grave	El inattendu grave
	Shock haemorrhagic		1
Skin and subcutaneous tissue disorders		9	2
	Angioedema		1
	Cold sweat	1	
	Ecchymosis	2	
	Erythema	1	
	Rash erythematous	1	
	Rash papular	1	
	Urticaria	3	1
Renal and urinary disorders		3	7
	Acute kidney injury		1
	Glycosuria	1	
	Micturition frequency decreased	1	
	Prerenal failure		1
	Renal failure		4
	Renal pain	1	
	Urinary retention		1
Cardiac disorders		1	8
	Acute coronary syndrome		2
	Bradycardia		2
	Cardiac failure		1
	Cardio-respiratory arrest		1
	Cardiovascular disorder		2
	Tachycardia	1	
Metabolism and nutrition disorders		2	4
	Acidosis		1
	Dehydration	2	
	Hyperglycaemia		1
	Hyperlactacidaemia		1
	Hyponatraemia		1
Blood and lymphatic system disorders			4
	Anaemia		2
	Neutropenia		1
	Thrombotic microangiopathy		1
Ear and labyrinth disorders		4	
	Ear pain	1	
	Tinnitus	1	
	Vertigo	2	
Psychiatric disorders		3	1
	Confusional state		1
	Insomnia	2	
	Middle insomnia	1	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		3	
	Musculoskeletal stiffness	1	
	Myalgia	1	
	Pain in extremity	1	
Eye disorders		2	
	Eye pain	1	
	Photophobia	1	
Hepatobiliary disorders			2
	Hepatic cytolysis		1
	Ischaemic hepatitis		1

SOC MedDRA	PT	EI inattendu non grave	EI inattendu grave
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		1	1
	Neoplasm	1	
	Transitional cell carcinoma metastatic		1
Immune system disorders		1	
	Drug hypersensitivity	1	
Total		113	102

*Ces cas ont été identifiés comme des doublons

Arrêt définitif du traitement

Neuf cas graves ont rapporté un arrêt définitif de traitement. Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement sont les suivants : dyspnée, diarrhée et asthénie / bradycardie / diarrhée / microangiopathie thrombotique, hypertension maligne et fraction d'éjection diminuée / état confusionnel / troubles gastrointestinaux / nausée et diarrhée / hyponatrémie et vomissement / œdème laryngé.

Décès

Au total 14 cas de décès ont été rapportés dont 3 cas ont finalement été considérés comme 'non reliés' par le médecin notificateur. Dans trois cas (sur 14), les causes des décès ne sont pas précisées. Une aggravation de l'infection COVID-19 ou un manque d'efficacité sont décrits dans trois autres cas. Dans deux cas, la cause du décès est multifactorielle dont un cas concernant un patient de 99 ans. Les autres décès interviennent dans des situations complexes : syndrome de Guillain-barré/polyradiculonévrite aiguë, arrêt cardiorespiratoire, carcinome urothélial métastatique évolutif, AVC ischémique, œdème aigu du poumon, détresse respiratoire aiguë/choc. La revue de ces cas, souvent difficiles d'interprétation compte-tenu des pathologies sous-jacentes du patient et de l'infection COVID en elle-même, ne met pas en évidence de signal particulier pour le Paxlovid®.

Cas d'intérêt :

Depuis la mise à disposition du Paxlovid, il y a eu en cumulé 4 cas rapportant des effets indésirables en lien avec une augmentation de la pression artérielle (tous inattendus selon le RCP). Ces cas sont brièvement résumés dans le tableau ci-dessous :

Patient	Médicaments suspects autre que Paxlovid	EI, Evolution, gravité
F, 69	Aucun	Hypertension, Guérison en 2 jours, non grave
F, 71	Aucun	Hypertension, Guérison en 7 jours, non grave

F, 55	Aucun	Hypertension, Guérison en cours, non grave
H, 73	Carfilzomib	Hypertension maligne, guérison, Hospitalisation

Le cas grave d'hypertension artérielle maligne est survenu chez un homme de 73 ans traité par carfilzomib dans un contexte de myélome multiple et ayant débuté Paxlovid pour une infection à COVID-19. Lors de l'hospitalisation, sont découvertes une dysfonction ventriculaire gauche, une insuffisance rénale oligo-anurique et une micro-angiopathie thrombotique. Le rôle du Paxlovid paraît moins probable que celle du traitement concomitant carfilzomib.

Parmi les cas non graves, la chronologie semble être cependant évocatrice dans deux cas. De plus, dans les essais cliniques, une disproportionnalité était observée pour le cas d'hypertension artérielle entre le bras traité (0,6%) et le bras placebo (0,2%). Tenant compte de ces éléments, les cas d'augmentation de la pression artérielle constituent un signal potentiel à investiguer.

Situations particulières

Trente-cinq cas ont rapporté des situations particulières. Parmi, eux 11 rapportaient des interactions médicamenteuses. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Patient	Interaction suspectée avec PAXLOVID	EI	Gravité	Evolution	Attendu
H, 61 Insuffisance rénale chronique	Tacrolimus	Augmentation du taux de tacrolimus	Non	Guérison	Oui
H, 59	Warfarin	Augmentation de l'INR	Non	Guérison en cours	Oui
F, 82	Digoxine	Augmentation du taux de Digoxine	Médicalement important	Guérison	Oui
F, 37	Ciclosporine Prednisone	-Hyperglycemie -Augmentation du taux de médicament	Médicalement important	Guérison	Oui
H, 71 Insuffisance rénale	Fluindione	Fluctuation de l'INR	Non	Guérison	Non
H, Age inconnu	Carfilzomib	-Insuffisance cardiaque,	Médicalement important +	Inconnu	Non

Hypertension instable depuis 1.5 mois et relié à carfilzomib		rénale et hématologique -Crise hypertensive	Mise en jeu du pronostic vital		
F, 58 Insuffisance rénale chronique, Transplantation hépatique	Tacrolimus	Aggravation de l'insuffisance rénale	Hospitalisation	Non guérie	Oui
F, 36 Transplantation Rénale, Néphrite lupique	Tacrolimus	Augmentation du taux de médicament	Non	Guérison	Oui
F, 53 Dialyse péritonéale, Transplantation Rénale	Tacrolimus	Augmentation du taux de tacrolimus	Non	Guérison	Oui
F, 49 Transplantation rénale	Tacrolimus	Overdose accidentelle	Hospitalisation	Guérison	Oui
H, 54	Fentanyl, Mirtazapine, Sertraline	Bradycardie	Hospitalisation	Guérison	Oui, sauf pour mirtazapine

La majorité de ces interactions était attendue et bien décrite dans le RCP. Il n'y a pas eu de nouveau signal concernant les interactions.

3- Conclusion

Sur la période totale de l'AP PAXLOVID, du 21 janvier 2022 au 6 mai 2022, 10520 patients ont été inclus. Le nombre d'inclusions reste faible au regard de la population de patients qui

aurait pu bénéficier du PAXLOVID. Cette situation pouvant en partie s'expliquer par un manque d'information des médecins prescripteurs quant à la disponibilité du PAXLOVID, notamment en ville.

Parmi ces 10520 patients inclus, l'information sur la dispensation du PAXLOVID n'était disponible que pour 4160 patients. Il semblerait qu'une part importante des dispensations n'ait pas été signalée par le pharmacien sur la plateforme de l'AP. Des informations plus précises sur la dispensation du PAXLOVID pourraient être obtenues auprès de Santé Publique France qui a assuré la gestion du stock et la distribution du PAXLOVID aux pharmacies dans le cadre de cet AP.

Malgré un effort particulier de relance des médecins prescripteurs, très peu de fiches de suivi téléphonique à J28 ont été complétées, limitant fortement l'évaluation de l'efficacité en vie réelle du PAXLOVID. Cependant, les données recueillies dans le cadre de cet AP ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du PAXLOVID dans cette indication.

Ce rapport couvre les données collectées sur la période du 21 janvier 2022 au 9 juin 2022.

Les données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité d'emploi du Paxlovid® essentiellement marqué par des dysgueusies et des troubles gastro-intestinaux. Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés sans constituer un nouveau signal, ces interactions étant attendues selon le RCP.

Quelques cas d'élévations de la pression artérielle, essentiellement non graves et de façon transitoire, ont été notifiés au cours du suivi. Compte-tenu qu'une disproportion a été observée sur les 'hypertensions artérielles' dans les essais cliniques en défaveur du bras traité, ces cas sont considérés comme un signal potentiel à investiguer.

Au niveau international, un signal correspondant à des phénomènes de « réinfection au COVID-19 » ou de « phénomène rebond » est également en cours d'investigation par le laboratoire. Il n'y a pas eu de tels signalements dans le cadre du suivi en France à la date de clôture de ce rapport.

En conclusion, les données recueillies dans le cadre de l'AAP ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du Paxlovid®. Ce médicament est dorénavant disponible dans le cadre de son AMM.