

N/Réf. CIS : 63493909

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

LAGEVRIO 200 mg gélules

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 11 novembre 2021 complété le 26 novembre, 30 novembre et le 2 décembre 2021

Nom du demandeur : MSD France

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : LAGEVRIO 200 mg gélules

DCI/nom de code : Molnupiravir

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Traitement des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-COV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie.

Considérant :

- le contexte épidémique actuel de la 5^{ème} vague de la COVID-19,
- le potentiel impact du variant omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de COVID-19,

Et tenant compte qu'il demeure des questions sur cet antiviral au mécanisme d'action de mutagénicité létale sur le virus et sur la robustesse de l'étude MOVE-OUT pour lesquels le laboratoire doit apporter des éléments complémentaires,

L'ANSM atteste d'une présomption d'efficacité et de sécurité du médicament LAGEVRIO **dans un cadre d'utilisation restreint, dans l'attente de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et de la disponibilité de nouvelles données** dans l'indication thérapeutique :

Lagevrio est indiqué dans le traitement de la COVID-19 en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- **Les patients de 80 ans et plus,**
- **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - o Chimiothérapie en cours ;
 - o Transplantation d'organe solide ;
 - o Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
 - o Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur ;

- o Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines ;
- o Traitement immunosuppresseur incluant rituximab.

- Les patients à risque de complications :

- o Obèse (IMC>30) ;
- o BPCO et insuffisance respiratoire chronique ;
- o Hypertension artérielle compliquée ;
- o Insuffisance cardiaque ;
- o Diabète (de type 1 et de type 2) ;
- o Insuffisance rénale chronique ;
- o Autres pathologies chroniques .

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique.

Cet avis sera ainsi réévalué à tout moment.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 03/12/2021

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexes :

- Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2: Projet de RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été évalué et autorisé dans le cadre des essais cliniques. De plus, dans le cadre de l'évaluation européenne prévue par l'article 5(3) du Règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP a émis une recommandation concernant l'utilisation de molnupiravir pour le traitement de la COVID-19, cette recommandation faisant suite notamment à l'évaluation de l'ensemble des données pharmaceutiques disponibles à ce jour pour ce médicament. Enfin, une demande d'AMM européenne a été déposée auprès de l'EMA incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les données pharmaceutiques sont estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Les études de pharmacologie primaire ont montré que molnupiravir et son métabolite NHC inhibent la réplication virale de plusieurs familles de virus à ARN, y compris les coronavirus (MERS, SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2), virus de la grippe, des togavirus/alphavirus, filovirus dans les tests *in vitro*. L'activité antivirale a été démontrée dans des modèles animaux de coronavirus, de grippe, infections par les virus VEEV et Ebola.

In vitro, molnupiravir/ NHC se sont révélés actifs contre les coronavirus porteurs de mutations (associées à des substitutions d'acides aminés dans NSP12 et NSP14). Une efficacité contre des variants du SRAS-CoV-2 a été testée et démontrée *in vitro* (Alpha, Beta, Gamma, Delta). Une efficacité contre des variants du SRAS-CoV-2 a été testée et démontrée *in vivo* (Alpha, Beta, Gamma et Delta n'ont pas été testés). Aucune donnée n'est disponible pour la variante britannique récente du variant Delta, appelée Delta Plus (AY.4.2).

Le molnupiravir est dépourvu d'effets sur le système nerveux central, les fonctions respiratoires ou cardiovasculaires dans les études de pharmacologie de sécurité. Les effets hors-cible du NHC et molnupiravir ont été exclus pour des concentrations cliniquement pertinentes. Aucune cytotoxicité *in vitro*/mitochondrio-toxicité du NHC pour divers tissus humains n'a été observée à des concentrations cliniquement pertinentes.

Le molnupiravir a été évalué dans des études BPL de toxicité à doses répétées ; études allant jusqu'à 3 mois chez le rat et 1 mois chez la souris et le chien adultes. Les rongeurs et le chien sont des espèces pertinentes puisque les profils pharmacocinétique et métabolique du molnupiravir *in vitro* et *in vivo* sont compatibles avec ceux de l'humain, avec la formation du métabolite NHC et de l'anabolite NHC-TP dans chaque espèce. Selon ICHM3, la fréquence et durée d'administration dans ces études, ainsi que la voie d'administration orale mimant la voie clinique, supportent l'utilisation journalière chez l'homme du molnupiravir pendant 5 jours par voie orale. Du fait de l'hydrolyse rapide en NHC, les multiples d'exposition au NHC ont été logiquement calculés.

Les organes cibles de toxicité identifiés dans les études de toxicité à doses répétées étaient la moelle osseuse chez le chien, et les os et cartilage chez le rat seulement.

La toxicité des os et du cartilage, consistait en l'augmentation de la densité du cartilage de croissance de la physe et de l'épiphyse avec des diminutions de l'os trabéculaire a été observée dans le fémur et le tibia de rats en croissance rapide dans une étude de toxicité pour une exposition en NHC de 5,4 fois celle à la dose humaine recommandée. Cependant comme le cartilage de croissance n'est pas présent dans les squelettes matures, il est plausible que ces effets sur les os et le cartilage ne soient pas pertinents chez les humains adultes. Le risque est cependant bien reporté dans le RCP (rubrique 5.3).

La toxicité de la moelle osseuse concomitante d'une pancytopenie a été observée chez les chiens traités pendant un mois dès une exposition au NHC de 0,4 fois l'exposition à la dose humaine recommandée de molnupiravir. Ces modifications sont réversibles, et elles affectent toutes les lignées cellulaires

hématopoiétiques, et provoquent des anomalies hématologiques légères à court terme et progressivement plus sévères après 14 à 21 jours d'administration continue. Comme ces toxicités hématologiques surviennent dès des expositions en NHC 0,5 fois - 2,2 fois l'exposition humaine, un risque hématologique/médullaire ne peut être formellement exclu chez l'humain à la dose clinique. Le risque est bien reporté dans le RCP (rubrique 5.3).

Les toxicités gastro-intestinales et hépatiques observées sont considérées comme de faible pertinence clinique étant donné les multiples d'exposition élevés dans les études animales comparativement à l'exposition humaine à la dose humaine de molnupiravir.

En l'absence d'études de toxicité juvénile, le molnupiravir ne pourra donc être administré à des malades âgés de moins de 18 ans.

Le programme de toxicologie génétique comprend une batterie de tests de génotoxicité élargie : 2 tests *in vitro* (le test d'Ames et le test du micronoyau sur cellules TK6) et 3 tests *in vivo* (le test du micronoyau sur cellules de moelle osseuse, le test Pig-a et le test de mutations géniques sur les cellules somatiques d'animaux transgéniques Big Blue®). Deux tests peuvent être considérés positifs : positivité dans le test d'Ames sur les souches TA102 et E.coli WP2 uvrA en absence et en présence d'activation métabolique; résultats équivoques dans le test Pig-a de mutagénicité *in vivo* sur les érythrocytes circulant chez le rat mâle. Sur la base de l'ensemble des données disponibles, le test d'Ames indique un potentiel mutagène *in vitro* du parent et de métabolites. Mais *in vivo*, il demeure des incertitudes quant à la translation d'un potentiel génotoxique mutagène du molnupiravir. En effet, l'absence d'augmentation des mutations dans le foie et la moelle osseuse dans le test de mutations géniques sur cellules somatiques utilisant des animaux transgéniques Big Blue® ne permet pas de totalement dédouaner la réponse équivoque observée dans le test Pig-a. L'augmentation du taux de mutations dans les reticulocytes et les globules rouges dans ce dernier test peut être considérée cependant comme faible car l'ensemble des données des mutations des globules rouges sont dans les 95% percentiles des données historiques, et les données des reticulocytes mutants pour un seul des groupes de dose sont justes à la limite des 95% de percentiles. Ces effets sont survenus pour une marge de sécurité de 14 fois. Au regard des résultats obtenus, le risque mutagène ne peut être exclu, le molnupiravir pourrait être considéré comme un faible mutagène.

Le programme de repro-toxicologie BPL comprend les études de fertilité chez des rats mâles et femelles, et des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin selon les recommandations ICHS5 et ICHM3.

Dans les études de fertilité chez le rat, il n'y a eu aucun effet adverse lié au molnupiravir sur la fertilité des femelles ou des mâles, ou sur développement embryonnaire précoce jusqu'à la dose orale la plus élevée testé correspondant à une exposition en NHC de 2,1/6,1 fois (femme/homme) l'exposition à la dose humaine recommandée de molnupiravir. Les études de développement embryo-fœtales dans les deux espèces réglementaires ont été conduites. Chez les rates gravides ayant reçu molnupiravir pendant la période d'organogenèse, une toxicité pour le développement, y compris embryo-létalité (pertes post-implantation) et une tératogénicité a été observée à 7,5 fois l'exposition humaine, et une diminution de la croissance fœtale a été notée à 2,9 fois l'exposition humaine en NHC. Chez les lapines gravides, la toxicité pour le développement se confirme à 8 fois l'exposition humaine en NHC. En conclusion de ces études, un risque tératogène ne peut être exclu chez l'humain à la dose recommandée du fait d'une marge de sécurité inférieure à 25 fois (selon ICHS5). Les effets observés ont bien été inclus dans le RCP (rubriques 4.6 et 5.3). Les études de développement prénatal et postnatal et de transfert au lait maternel ne sont pas réalisées, cependant les informations mentionnées dans le RCP (rubrique 4.6) sont considérées appropriées.

Il est conclu que les risques identifiés dans le programme non clinique sont bien reportés dans le RCP :

- un risque foetotoxique/tératogène ;
- un risque mutagène*
- des toxicités au niveau médullaire/hématologique, sur les os et cartilage.

** L'analyse non-clinique conduite à l'ANSM avait conclu qu'il n'était pas possible d'exclure un potentiel mutagène sur la base des résultats équivoques au test Pig-a et de la positivité au test d'Ames, et que les informations mentionnées dans le RCP initial proposé par la firme ne reflétaient pas suffisamment ce risque potentiel. La firme en a été informée et elle a modifié le RCP pour mentionner la possibilité d'un risque mutagène.*

L'avis est donc favorable au plan non-clinique.

- Au plan clinique :

Données de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase 3 MOVE-OUT

Les données cliniques reposent principalement sur les résultats d'une analyse intermédiaire de 775 patients randomisés dans l'étude MOVE-OUT de phase 3, essai clinique randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle chez des patients adultes non hospitalisés atteints de COVID-19 confirmée biologiquement.

Les patients éligibles n'étaient pas vaccinés contre le SARS-CoV-2 et leurs symptômes étaient apparus dans les 5 jours précédant l'inclusion.

A l'entrée dans l'étude, les patients ne recevaient pas d'oxygénothérapie et présentaient au moins un facteur de risque prédéfinis dans le protocole de progression vers une forme sévère de la maladie (âge de 60 ans ou plus, diabète, obésité (IMC >30), insuffisance rénale chronique, affections cardiaques sévères, bronchopneumopathie chronique obstructive ou cancer actif). Les patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit 800 mg de Lagevrio soit un placebo deux fois par jour pendant 5 jours.

A l'inclusion, l'âge médian était de 41 ans (intervalle : 18 à 88 ans) ; 14% des patients étaient âgés de 60 ans ou plus et 3% avaient plus de 75 ans ; 52% étaient des hommes ; 52% étaient Blancs, 6% étaient Noirs ou Afro-américains, 2% Asiatiques ; 58% étaient Hispaniques ou Latinos. Quarante-neuf pourcent des sujets ont reçu Lagevrio ou le placebo dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient l'obésité (77%), l'âge de 60 ou plus (14%) et le diabète (14%).

De manière générale, les paramètres démographiques à l'inclusion et les caractéristiques de la maladie étaient équilibrés entre les bras de traitement.

Le tableau ci-après présente les résultats du critère d'évaluation principal (le pourcentage de sujets ayant été hospitalisés ou décédés au Jour 29 toutes causes confondues).

	Molnupiravir 800mgx2/jr (N=385)	Placebo (N=377)	Différence du risque*	Valeur p
	n (%)	n (%)	(95% CI)	
Hospitalisation ou décès toutes causes confondues à J29[†]	28 (7,3%)	53 (14,1%)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0012
Hospitalisation	28 (7,3%)	52 (13,8%)		
Décès	0 (0%)	8 (2,1%)		
Inconnu [‡]	0 (0%)	1 (0,3%)		

* Différence du risque entre le molnupiravir et le placebo basée sur la méthode Miettinen et Nurminen stratifiée en fonction du moment de l'apparition des symptômes de la COVID-19 (≤3 jours vs. >3 [4-5] jours).

[†] Défini comme ≥24 heures de soins actifs dans un hôpital ou un établissement de soins actifs (par exemple : les urgences).

[‡] Les sujets dont le statut est inconnu à J29 sont comptés comme ayant un résultat d'hospitalisation ou de décès toutes causes confondues dans l'analyse d'efficacité.

Remarque : tous les sujets décédés à J29 ont été hospitalisés avant leur décès.

Il est important de noter qu'aucun patient à l'entrée dans l'étude ne recevait d'oxygénothérapie. Ce critère a ainsi été retenu pour refléter la population pour laquelle un bénéfice a pu être observé dans l'étude.

A noter, qu'une absence de bénéfice du molnupiravir a été observée chez les patients hospitalisés (résultats préliminaires négatifs d'une autre étude (MK 4482-001) chez ces patients ayant dû être arrêtée prématurément en raison de cette absence de bénéfice).

Dans la mesure où les données préliminaires de l'analyse finale ont été très récemment rendues disponibles, l'avis de l'ANSM a été complété pour les prendre en compte.

Données préliminaires de l'analyse finale :

L'analyse finale de l'étude porte sur 1433 patients (pour rappel, les patients ne devaient pas être vaccinés et ne pas recevoir d'anticorps monoclonaux). Les résultats sur le critère de jugement principal (hospitalisation ou décès toutes causes confondues à J29) sont présentés dans le tableau ci-après : 6.8% (48/709) dans le bras molnupiravir versus 9.7% (68/699) dans le bras placebo soit une différence significative de 3% en faveur du bras molnupiravir (p-value 0.0218) avec une diminution du risque relatif d'hospitalisation ou décès d'environ 30%. Cette diminution est plus faible que celle observée lors de l'analyse intermédiaire (réduction du risque de 50%) sans qu'il soit possible à ce stade d'en clarifier les raisons. Le laboratoire doit revenir vers l'ANSM sur les investigations en cours sur ce point.

Table 1
Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 (Protocol 002 – Full Population)

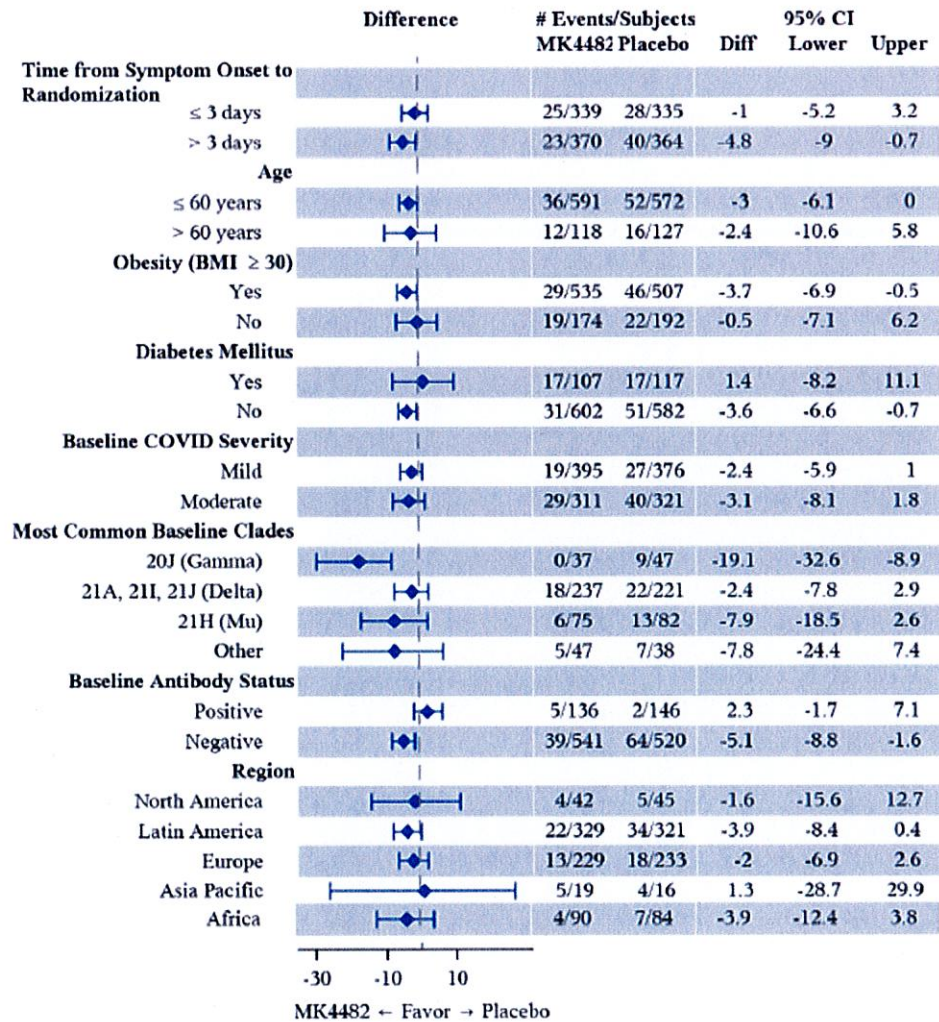
	Molnupiravir (N=709)	Placebo (N=699)	Risk Difference* (95% CI)	p-value[†]
	n (%)	n (%)		
All-cause hospitalization or death through Day 29	48 (6.8)	68 (9.7)	-3.0 (-5.9, -0.1)	0.0218
Hospitalization [‡]	48 (6.8)	67 (9.6)		
Death	1 (0.1)	9 (1.3)		
Unknown [§]	0 (0.0)	1 (0.1)		

* Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time from COVID-19 symptom onset (≤ 3 days vs. > 3 [4-5] days).
[†] 1-sided nominal p-value. (Definitive hypothesis test occurred at the prospectively defined interim analysis when the efficacy boundary was crossed and efficacy was formally demonstrated.)
[‡] Defined as ≥ 24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room).
[§] Participants with unknown survival status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalization or death in the efficacy analysis.
 Note: All participants who died through Day 29 were hospitalized prior to death.

Le gain apparent en termes de mortalité semble être maintenu entre l'analyse intermédiaire (0 décès dans le bras molnupiravir versus 8 dans le bras placebo) et l'analyse finale (1 décès dans le bras molnupiravir versus 9 dans le bras placebo).

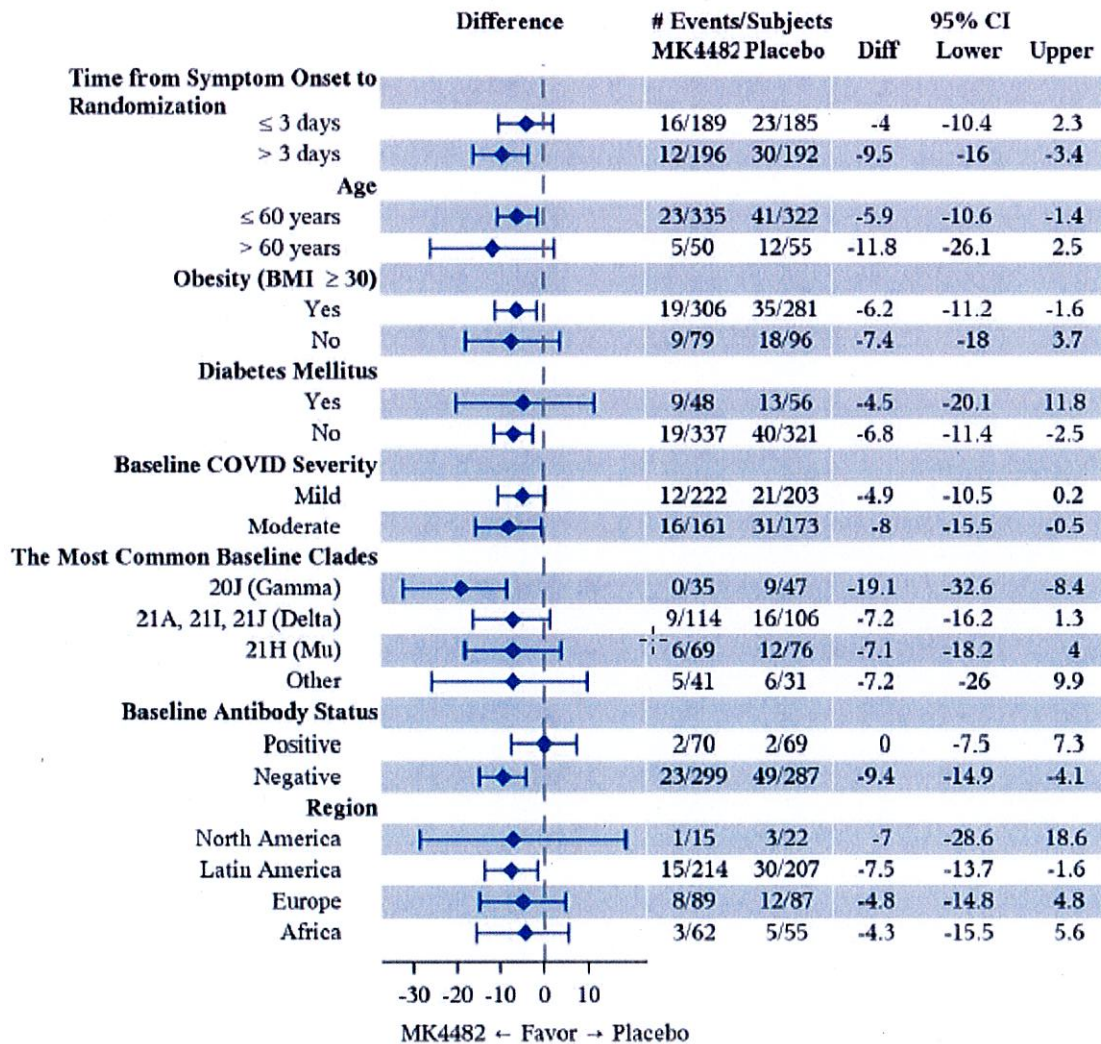
Une analyse en sous-groupe de l'analyse finale est également fournie et figure ci-après (figure 1)

Figure 1
Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup (Protocol 002 – Full Population)



Ces données sur l'analyse finale peuvent être mises en perspectives avec les résultats en sous groupes de l'analyse intermédiaire ci après :

Figure 2. Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup, MK-4482-002 Part 2 (interim analysis)



La baisse de la taille de l'effet du molnupiravir entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale, pour les sous populations majoritaires de l'essai (patients obèses et patients infectés par un variant delta), est du même ordre que la diminution importante de la taille de l'effet observée sur les résultats globaux entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale (soit respectivement -6.8% par rapport à -3 % en termes de différence de pourcentages de répondeurs entre le bras molnupiravir et le bras placebo).

Alors que dans les analyses en sous groupes de l'analyse intermédiaire, l'estimation ponctuelle de la différence entre le bras molnupiravir et le placebo était toujours en faveur du bras molnupiravir ce n'est plus le cas dans les résultats d'analyse finale. A noter que pour les patients séropositifs pour le SARS-CoV-2, aucun gain n'a été observé ni dans l'analyse intermédiaire ni dans l'analyse finale (la taille de la population des séropositifs étant limitée).

Bien que sur la base de l'analyse finale disponible, le résultat global soit statistiquement significatif, il est difficile de prédire la taille de l'effet dans l'ensemble de la population et a fortiori dans les sous groupes, incluant notamment les sous populations d'intérêt.

Données virologiques

Concernant le « Variant Of Concern/VOC » omicron porteur de plusieurs mutations sur le gène de la protéine spike du SARS-CoV-2

Le laboratoire en réponse à la demande de L'ANSM a considéré que le VOC omicron ne devrait pas impacter l'activité du molnupiravir compte tenu de son mécanisme d'action impliquant l'ARN polymérase virale.

Il est rappelé ici que le molnupiravir agit par un mécanisme appelé mutagenèse létale du virus. L'incorporation de la NHC-TP (métabolite actif du molnupiravir) dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale entraîne une accumulation d'erreurs dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication. L'ANSM a demandé au laboratoire d'objectiver cette absence d'impact par une expérimentation dédiée (comme cela a été le cas sur les autres VOC avec mutations sur le gène codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2, et absence d'impact observé).

Concernant le risque d'émergence de variants au niveau du gène codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2 sous traitement par molnupiravir.

Molnupiravir agit en créant des mutations au hasard sur l'ensemble du génome viral et ainsi pouvant en partie inclure des mutations sur le gène codant pour la protéine spike, ce qui pourrait faire émerger de nouveaux variants. Ce risque pourrait n'être que théorique dans la mesure où le mécanisme d'action de cet antiviral repose sur une accumulation de mutations conduisant à un génome défectif pour la réplication virale.

Cependant, ceci reste à surveiller au plan clinique, dans la mesure où sur la base de données limitées à ce stade, on observe une tendance à plus de mutations sur le gène codant pour la protéine spike dans le bras molnupiravir par rapport au bras placebo et il est difficile d'en apprécier l'impact. L'adhérence à ce traitement court est un élément essentiel pour minimiser l'émergence de variants du SARS-CoV-2.

Au total sur le plan virologique et clinique

Le bénéfice clinique du molnupiravir observé dans l'analyse finale est inférieur à celui observé dans l'analyse intermédiaire (30% de diminution du risque relatif d'hospitalisation ou décès versus 50% dans l'analyse intermédiaire).

En particulier, si le taux observé dans le bras molnupiravir reste presque identique de l'analyse intermédiaire à l'analyse finale (de 7.3% à 6.8% respectivement), il n'en est pas de même pour le bras placebo (14.1% à 9,7%). La population de patients ajoutée à l'analyse intermédiaire est manifestement différente de la population de l'analyse intermédiaire, faisant supposer l'existence d'un biais d'ordre épidémiologique et/ou d'évolution de la prise en charge thérapeutique de la COVID-19. Or, ces patients inclus dans la deuxième partie sont plus proches en temporalité de la population française avec notamment l'émergence du variant delta devenu majoritaire.

Au regard de ces données, des éléments complémentaires concernant la **robustesse** de l'étude doivent être fournis par le laboratoire.

Les analyses en sous-groupe laissent également émerger des incertitudes quant à l'efficacité du molnupiravir dans certaines catégories de patients (patients infectés par le variant delta ou omicron, diabétiques ou séropositifs pour le SARS-CoV-2).

L'exclusion des patients vaccinés symptomatiques de l'étude ne permet pas d'extrapoler le bénéfice clinique observé déjà modeste à cette population. Cette extrapolation est d'autant plus difficile au regard de l'absence de différence significative entre les deux bras de traitement (environ 25 et 28% respectivement des bras molnupiravir et placebo) dans le sous groupe limité des patients séropositifs pour le SARS-CoV-2 de l'essai.

Enfin l'ANSM est en faveur de la mise en place d'une étude académique permettant de documenter au plan clinique le risque d'émergence de variants sur le gène codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2.

Sécurité clinique

L'évaluation de la sécurité de molnupiravir repose essentiellement sur les données de sécurité préliminaires issues de la 2^{ème} partie (phase 3) de l'étude MOVE-OUT où les patients ont reçu molnupiravir (MOL) 800mg ou du placebo toutes les 12 h pendant 5 jours.

Des données additionnelles également préliminaires proviennent :

- de la 1^{ère} partie (phase 2) de l'étude MOVE-OUT de recherche de dose conduite dans la même population cible (MOL 200 mg, 400 mg ou 800 mg x2 par jour pendant 5 jours) (n=225),
- de la première partie de l'étude de phase 2 MOVE-IN conduite chez des patients hospitalisés (MOL 200 mg, 400 mg, 600 mg ou placebo) (n=218)
- de l'étude P006 (phase 2) conduite chez des patients COVID-19 non hospitalisés (n=140) (MOL 200 mg, 800 mg ou placebo)
- de l'étude P004 (n=100) chez des volontaires sains.

Au total 1069 sujets ont reçu au moins une dose de molnupiravir dans le cadre de ces essais et 593 patients ont reçu au moins une dose de molnupiravir à la posologie recommandée de 800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours.

Dans l'étude MOVE-OUT, des données de sécurité d'emploi sont disponibles pour 765 participants ayant reçu molnupiravir ou le placebo. Au moment du gel des données, plus de 95% des sujets ont eu un suivi jusque J29.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des événements indésirables (EI) rapportés au cours de cette étude.

	MOL 800 mg N=386 (%)	Placebo N=379 (%)
Participants avec 1 EI ou plus	135 (35)	150 (39,6)
Participants sans EI	251 (65)	229 (60,4)
Participants avec 1 EI ou plus considéré relié au traitement à l'étude	48 (12,4)	42 (11,4)
Participants avec un EI grave	28 (7,3)	53 (14)
Participants avec un EI grave considéré comme relié au traitement à l'étude	0 (0)	0 (0)
Participants décédés	0 (0)	10 (2,6)
Participants avec un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude	5 (1,3)	13 (3,4)
Participants avec un EI possiblement reliés au traitement à l'étude ayant entraîné l'arrêt du traitement	3 (0,8)	3 (0,8)
Participants ayant arrêté le traitement à l'étude à cause d'un EI grave	1 (0,3)	9 (2,4)
Participants ayant arrêté le traitement à l'étude à cause d'un EI grave possiblement relié au traitement	0 (0)	0 (0)

Dix décès ont été rapportés dans l'essai. Aucun décès n'a été rapporté dans le bras molnupiravir. Dans le bras placebo, la majorité des décès sont attribués à la maladie COVID-19. Les autres causes de décès sont des métastases pulmonaires (n=1), une insuffisance respiratoire (n=2) et une insuffisance respiratoire aigüe (n=1).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'essai ($\geq 5\%$) quel que soit leur lien de causalité avec le traitement ont été le COVID-19 (MOL 8%, placebo 14,8%) et les pneumonies COVID-19 (MOL 4,9%, placebo 9%). La proportion de participants ayant présenté un EI ou plus a été comparable chez les moins de 65 et les 65 ans et plus. La majorité des EI rapportés dans l'essai ont été de sévérité légère ou modérée.

La distribution des EI ayant été considérés comme reliés au traitement par l'investigateur est comparable dans les 2 bras (MOL 12,4%, placebo 11,1%). Les EI reliés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$) sont résumés dans le tableau ci-dessous:

	Molnupiravir (n=386)	Placebo (n= 379)
Diarrhée	3,1%	3,2%
Nausées	2,3%	1,1%
Céphalée	1%	0%
Etourdissements	1,3%	0,3%

Aucun effet indésirable grave rapporté au cours de l'essai n'a été considéré comme possiblement lié au traitement à l'étude par les investigateurs.

En ce qui concerne les arrêts de traitement liés à la survenue d'un événement indésirable, le pourcentage de patients concernés est plus élevé dans le bras placebo (3,4%) que dans le bras MOL (1,3%). Les arrêts de traitement dus à un EI relié au traitement à l'étude ont été rapportés à une fréquence similaire dans les 2 bras (0,8%) : nausées (n=1), fatigue (n=1) et vision trouble (n=1) dans le bras MOL et diarrhée (n=2), douleur abdominales hautes (n=2) et inconfort thoracique (n=1) dans le bras placebo, les sujets ayant pu présenter plusieurs EI. L'analyse des données de sécurité issues des essais P004, P006 et MOVE-IN n'a pas mis en évidence de signal de sécurité. Quelques cas de rash et urticaire considérés comme reliés au molnupiravir ont été rapportés. Chez un participant la survenue du rash prurigineux a conduit à l'arrêt de MOL. Il n'y a pas eu de réaction de type allergique grave rapporté avec MOL dans les essais à ce stade.

Compte tenu de la toxicité du molnupiravir à forte dose sur la moelle osseuse observée chez l'animal, une surveillance hématologique des participants a été faite et n'a pas identifié d'anomalies hématologiques en particulier de thrombopénie.

Des données préliminaires de sécurité issues de l'analyse finale de l'essai MOVE-OUT ont été transmises. Ces données de sécurité portent sur un total de 1411 sujets ayant reçu molnupiravir (n=710) ou du placebo (n=701) c'est-à-dire 324 sujets supplémentaires dans le bras MOL et 322 dans le bras placebo par rapport à l'analyse intermédiaire.

Des événements indésirables graves supplémentaires ont été rapportés chez 19 sujets du bras MOL et 14 sujets du bras placebo. Aucun n'a été considéré comme relié au médicament expérimental sauf pour un sujet dans le bras placebo. Les événements indésirables graves seraient majoritairement en rapport avec le COVID-19.

Quatre nouveaux cas d'événements indésirables fatals ont été rapportés : 2 cas dans le bras MOL et 2 cas dans le bras placebo. Aucun n'a été considéré comme relié au médicament expérimental. L'incidence des événements indésirables reliés au traitement, le taux d'arrêt de traitement en raison d'un EI et les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les 2 bras de traitement semblent similaires à ce qui a été observé dans l'analyse intermédiaire de l'étude. Au total, les données de sécurité transmises semblent similaires à ce qui a été observé lors de l'analyse intermédiaire de l'étude MOVE-OUT.

Au total l'analyse des données versées n'a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier mais les données portent sur un nombre très limité de patients ayant reçu molnupiravir (n=593). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec molnupiravir ont été les diarrhées, les nausées, les céphalées et les sensations de malaise et de façon non fréquente les rashes. Les données préliminaires de l'étude MOVE-OUT, ont montré un pourcentage faible d'arrêt de traitement liés à la survenue d'un effet indésirable ce qui peut laisser présager que l'adhérence au traitement molnupiravir sera correcte.

Grossesse/Allaitement

Les études portant sur la toxicité de la reproduction ont montré des malformations et une mortalité embryo-fœtale chez les rats à une dose de 7,5 fois l'exposition clinique. De plus, une diminution de la croissance fœtale chez les rats et les lapins ont été observés à respectivement 2,9 et 18 fois l'exposition clinique. Concernant le développement embryo-fœtal, à la NOAEL[1], il est à noter l'absence de marge de sécurité chez le rat (rapport d'exposition de 0,8) alors que celle-ci est faible chez le lapin (6,5). Bien que ces effets indésirables sur le développement aient été rapportés en présence d'une toxicité maternelle, il convient également de tenir compte qu'un potentiel génotoxique ne peut être exclu pour le molnupiravir (sur la base de résultats positifs dans les tests d'Ames et équivoques sur Pig-a).

Par conséquent, compte tenu de ces éléments, le molnupiravir ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Pour éviter toute exposition fœtale accidentelle au molnupiravir (en particulier dans les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de **contraception efficace** au moment de l'instauration du traitement), **un test de grossesse** (soit urinaire, soit sanguin) devra être effectué en amont de la dispensation du traitement. De plus, une contraception efficace devra être mise en place pendant la durée du traitement et poursuivi jusqu'à 4 jours après la dernière prise de molnupiravir.

Enfin, chez la femme allaitante, en l'absence de données sur le passage dans le lait et au regard du potentiel génotoxique de la molécule, l'allaitement devra être interrompu pendant la durée du traitement et poursuivi jusqu'à 4 jours après la dernière prise de molnupiravir.

Conclusion sur le rapport bénéfice/risque :

Ainsi, considérant :

- le contexte épidémique actuel de la 5^{ème} vague de la COVID-19,
- le potentiel impact du variant omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de COVID-19,

Et tenant compte qu'il demeure des questions sur cet antiviral au mécanisme d'action de mutagénicité létale sur le virus et sur la robustesse de l'étude MOVE-OUT pour lesquels le laboratoire doit apporter des éléments complémentaires,

L'ANSM atteste d'une présomption d'efficacité et de sécurité du médicament LAGEVRIO dans un cadre d'utilisation restreint, dans l'attente de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et de la disponibilité de nouvelles données. Cet avis sera ainsi réévalué à tout moment.

L'ANSM souligne le caractère essentiel d'une bonne adhérence au traitement en vue d'assurer son efficacité et de minimiser l'émergence de variants du SARS-CoV-2.

Selon ces considérations l'indication thérapeutique proposée est la suivante :

Lagevrio est indiqué dans le traitement de la COVID-19 en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Les patients de 80 ans et plus :

- Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :

- o Chimiothérapie en cours ;
- o Transplantation d'organe solide ;
- o Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- o Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur ;
- o Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines ;
- o Traitement immunosuppresseur incluant rituximab.

- Les patients à risque de complications :

- o Obèse (IMC>30) ;
- o BPCO et insuffisance respiratoire chronique ;
- o Hypertension artérielle compliquée ;
- o Insuffisance cardiaque ;
- o Diabète (de type 1 et de type 2) ;
- o Insuffisance rénale chronique ;
- o Autres pathologies chroniques

Le LAGEVRIO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM sont joints en annexe 2. Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, afin de disposer du médicament dans des délais compatibles avec les besoins actuels, une dérogation d'étiquetage est octroyée à ce stade, pour les premières unités (étiquetage en langue anglaise, absence des mentions non essentielles). Ce médicament étant destiné à être délivré directement au patient, le conditionnement précité sera placé dans un autre conditionnement comportant certaines mentions essentielles en français et incluant une notice rédigée en français.

Annexe 2 : Projet de RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAGEVRIO 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de molnupiravir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule orange, opaque, de taille 0 (environ 21,7 mm sur 7,6 mm), avec le logo de l'entreprise MSD imprimé sur la coiffe et « 82 » imprimé sur le corps à l'encre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lagevrio est indiqué dans le traitement de la COVID-19 en cas d'impossibilité de recours aux anticorps monoclonaux chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- **Les patients de 80 ans et plus :**
- **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - o Chimiothérapie en cours ;
 - o Transplantation d'organe solide ;
 - o Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
 - o Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur ;
 - o Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines ;
 - o Traitement immunosuppresseur incluant rituximab.
- **Les patients à risque de complications :**
 - o Obèse (IMC>30) ;
 - o BPCO et insuffisance respiratoire chronique ;
 - o Hypertension artérielle compliquée ;
 - o Insuffisance cardiaque ;
 - o Diabète (de type 1 et de type 2) ;
 - o Insuffisance rénale chronique ;
 - o Autres pathologies chroniques.

Voir les rubriques 4.2 et 5.1 du RCP pour les informations sur la posologie et sur les caractéristiques de la population dans les essais cliniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée de Lagevrio est de 800 mg (quatre gélules de 200 mg) à prendre par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Lagevrio doit être administré dès que possible après qu'un diagnostic de la COVID-19 ait été établi et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique de Lagevrio n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lagevrio chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Lagevrio 200 mg gélules peut être pris avec ou sans nourriture.

Les gélules doivent être avalées en entier avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Les gélules ne doivent pas être ouvertes, cassées ou écrasées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suivi virologique

Un suivi virologique rapproché est recommandé en cas d'échec thérapeutique.

Insuffisance rénale et hépatique

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère ont été exclus des essais cliniques. L'expérience de l'utilisation du molnupiravir chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique, quel que soit le degré, est limitée.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par prise de 4 gélules, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée avec le molnupiravir. Aucun risque substantiel d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes lors de l'administration de 800 mg de molnupiravir toutes les 12 heures pendant 5 jours n'a été identifié sur la base des données *in vitro* limitées disponibles.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant les 4 jours suivant la dernière dose de Lagevrio (molnupiravir).

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Lagevrio chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Compte-tenu des données chez l'animal et du potentiel génotoxique (voir rubrique 5.3), Lagevrio ne doit pas être utilisé pendant

la grossesse. Afin d'exclure l'exposition chez une femme enceinte, un test de grossesse devra être effectué avant la délivrance de Lagevrio.

Allaitement

Il n'est pas connu si le molnupiravir ou l'un de ses composants sont présents dans le lait maternel ou affectent la production de lait maternel ou ont un effet sur le nourrisson allaité. Les études chez l'animal allaitant exposé au molnupiravir n'ont pas été menées.

Sur la base des éventuels effets indésirables chez le nourrisson avec Lagevrio et de son potentiel génotoxique (voir rubrique 5.3), l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant les 4 jours suivant la dernière dose de Lagevrio.

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité chez le rat femelle ou mâle à des doses d'exposition à la NHC, approximativement et respectivement, 2 et 6 fois plus élevées que l'exposition à la dose humaine recommandée (DHR) (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont été réalisées.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une analyse intermédiaire d'un essai de phase 3 avec des sujets atteints de formes légères à modérées de la COVID-19 traitées avec du molnupiravir (n=386), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$ des sujets) rapportés pendant le traitement et pendant les 14 jours suivant la dernière dose étaient des diarrhées (3%), des nausées (2%), des étourdissements (1%) et des céphalées (1%), chacun d'entre eux étant de Grade 1 (léger) ou Grade 2 (modéré).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	étourdissements, céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	diarrhée, nausées
Peu fréquent	vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	éruption cutanée, urticaire

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'expérience de surdosage chez l'homme avec Lagevrio. En cas de surdosage avec Lagevrio, il convient de mettre en place des mesures générales de surveillance, y compris de l'état clinique du patient. L'hémodialyse ne devrait pas entraîner une élimination efficace de la NHC.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Le molnupiravir est une prodrogue métabolisée en N-hydroxycytidine (NHC) analogue ribonucléosidique. Le NHC est distribué dans les cellules où il est phosphorylé pour constituer le ribonucléoside triphosphate (NHC-TP) pharmacologiquement actif. L'incorporation de la NHC-TP dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale entraîne une accumulation d'erreurs dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication.

Activité antivirale

La NHC est active contre le SARS-CoV-2 d'après des essais menés en culture cellulaire avec des concentrations efficaces entraînant 50% de l'effet maximum (CE₅₀) comprises entre 0,67 et 2,66 µM dans des cellules A-549 et entre 0,32 et 2,03 µM dans des cellules Vero E6. La NHC avait une activité similaire contre les variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) et B.1.617.2 (Delta) du SARS-CoV-2 avec des valeurs de CE₅₀ de 1,59, 1,77 et 1,32 et 1,68 µM, respectivement.

Résistance

Les études pour évaluer la sélection de résistance à la NHC avec le SARS-CoV-2 dans des cultures cellulaires et les études cliniques n'ont pas été réalisées.

Des études de sélection de la résistance *in vitro* ont été menées avec d'autres coronavirus (virus de l'hépatite murine (MHV) et MERS-CoV) et ont montré une faible probabilité de développement de la résistance à la NHC. Après 30 passages en culture cellulaire, seule une diminution d'un facteur 2 de la sensibilité a été observée et aucune substitution d'acide aminé associée à la résistance à la NHC n'a été identifiée. La NHC a conservé une activité *in vitro* contre les virus [préciser quel virus] présentant des substitutions de la polymérase (par exemple, F480L, V557L et E802D) associées à une diminution de la sensibilité au remdesivir, ce qui indique une absence de résistance croisée.

Efficacité clinique et sécurité

Les données cliniques reposent sur les résultats de l'étude de phase 3 MOVE-OUT chez 1433 patients, essai clinique randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle chez des patients adultes non hospitalisés atteints de COVID-19 confirmée biologiquement.

Les patients éligibles n'étaient pas vaccinés contre le SARS-CoV-2 et leurs symptômes étaient apparus dans les 5 jours précédant l'inclusion.

A l'entrée dans l'étude, les patients ne recevaient pas d'oxygénothérapie et présentaient au moins un facteur de risque prédéfinis dans le protocole de progression vers une forme sévère de la maladie (âge de 60 ans ou plus, diabète, obésité (IMC >30), insuffisance rénale chronique, affections cardiaques sévères, bronchopneumopathie chronique obstructive ou cancer actif). Les patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir soit 800 mg de Lagevrio soit un placebo deux fois par jour pendant 5 jours.

A l'inclusion, l'âge médian était de 43 ans (intervalle : 18 à 90 ans) ; 49% étaient des hommes ; 57% étaient Blancs, 5% étaient Noirs ou Afro-américains, 3% Asiatiques ; 50% étaient Hispaniques ou Latinos. Quarante-sept pourcent des sujets ont reçu Lagevrio ou le placebo dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient l'obésité (74%), l'âge de 60 ou plus (17%) et le diabète (16%).

Le Tableau 2 présente les résultats du critère d'évaluation principal (le pourcentage de sujets ayant été hospitalisés ou décédés au Jour 29 toutes causes confondues).

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité chez les patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19

	Lagevrio (N=709)	Placebo (N=699)	<i>Différence du risque*</i>	<i>Valeur p</i>
	n (%)	n (%)	(95% CI)	
Hospitalisation ou décès toutes causes confondues à J29[†]	48 (6.8)	68 (9.7)	-3.0 (-5.9,-0.1)	0.0218
Hospitalisation	48 (6.8)	67 (9.6)		
Décès	1 (0.1)	9 (1.3)		
Inconnu [‡]	0 (0%)	1 (0,1)		

* Différence du risque entre le molnupiravir et le placebo basée sur la méthode Miettinen et Nurminen stratifiée en fonction du moment de l'apparition des symptômes de la COVID-19 (≤ 3 jours vs. >3 [4-5] jours).

[†] Défini comme ≥ 24 heures de soins actifs dans un hôpital ou un établissement de soins actifs (par exemple : les urgences).

[‡] Les sujets dont le statut est inconnu à J29 sont comptés comme ayant un résultat d'hospitalisation ou de décès toutes causes confondues dans l'analyse d'efficacité.

Remarque : tous les sujets décédés à J29 ont été hospitalisés avant leur décès.

Ces résultats correspondent à une diminution du risque relatif d'hospitalisation ou de décès de 30% dans la population de l'essai.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le molnupiravir est une prodrogue de la 5'-isobutyrate qui est hydrolysée en NHC avant d'atteindre la circulation systémique. La pharmacocinétique de la NHC est similaire chez les sujets sains et chez les sujets atteints de la COVID-19.

La pharmacocinétique de la NHC à l'état d'équilibre après l'administration de 800 mg de molnupiravir toutes les 12 heures est indiquée ci-dessous dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Pharmacocinétique de la NHC après administration de 800 mg de Lagevrio toutes les 12 heures

Moyenne géométrique de la NHC (%CV)		
ASC_{0-12h} (ng×h/mL)*	C_{max} (ng/mL)[†]	C_{12h} (ng/mL)*
8260 (41,0)	2970 (16,8)	31,1 (124)

%CV: Coefficient géométrique de variation.
*Les valeurs ont été obtenues à partir d'une analyse pharmacocinétique de population.
[†]Les valeurs ont été obtenues à partir d'une étude de Phase 1 sur des sujets sains.

Absorption

Après administration orale de deux prises quotidiennes de 800 mg de molnupiravir, le délai médian pour atteindre le pic de concentration plasmatique de la NHC (T_{max}) était de 1,5 heure.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale

Chez les sujets sains, l'administration d'une dose unique de 200 mg de molnupiravir avec un repas riche en graisses a conduit à une réduction de 35% de la concentration maximale (C_{max}) de la NHC, l'ASC n'a pas été significativement affectée.

Distribution

La NHC ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Élimination

La demi-vie d'élimination de la NHC est d'environ 3,3 heures. La fraction de la dose excrétée de la NHC dans les urines était $\leq 3\%$ chez les sujets sains.

Autres populations spéciales

Sexe, Origine ethnique, Age

Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que l'âge, le genre, la race et l'ethnie n'influencent pas significativement la pharmacocinétique de la NHC.

Patients pédiatriques

Lagevrio n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

La clairance rénale n'est pas une voie d'élimination significative pour la NHC. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un quelconque degré d'insuffisance rénale. Dans une analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère à modérée n'a pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique de la NHC. La pharmacocinétique du molnupiravir et de la NHC n'a pas été évaluée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 30 mL/min ou en dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du molnupiravir et de la NHC n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données précliniques indiquent que l'élimination hépatique ne devrait pas être une voie majeure d'élimination de la NHC, par conséquent il est peu probable que l'insuffisance hépatique affecte l'exposition à la NHC. Aucune adaptation posologique chez les patients avec une insuffisance hépatique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Une toxicité médullaire liée à la dose, réversible, affectant toutes les lignées cellulaires hématopoïétiques a été observée chez le chien à des doses ≥ 17 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 0,4 fois la dose humaine recommandée (DHR)). Une légère diminution du nombre de cellules sanguines périphériques et de plaquettes a été observée après 7 jours de traitement par le molnupiravir, évoluant vers des modifications hématologiques plus sévères après 14 jours de traitement. Aucune toxicité médullaire ou hématologique n'a été observée dans une étude de toxicité d'une durée de 1 mois chez la souris à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 19 fois la DHR) et dans une étude de toxicité d'une durée de 3 mois chez le rat à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 9,3 fois et 15 fois la DHR chez les femelles et les mâles, respectivement).

Une toxicité des os et du cartilage, consistant en l'augmentation de la densité du cartilage de croissance de la physe et de l'épiphyse avec des diminutions de l'os trabéculaire a été observée dans le fémur et le tibia de rats en croissance rapide dans une étude de toxicité d'une durée de 3 mois à une dose ≥ 500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 5,4 fois la DHR). Il n'y pas eu de toxicité des os ou du cartilage dans une étude de toxicité de 1 mois chez des rats en croissance rapide à des doses allant jusqu'à ≥ 500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 4,2 et 7,8 fois la DHR chez les femelles et les mâles, respectivement), chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour pendant 14 jours (une exposition à la NHC de 1,6 fois la DHR), ou dans une étude de toxicité d'une durée de 1 mois chez la souris à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 19 fois la DHR). Le cartilage de croissance n'est pas présent dans les squelettes matures ; par conséquent les résultats sur les os et le cartilage ne sont pas pertinents chez les humains adultes. La signification clinique de ces résultats pour les patients pédiatriques est inconnue.

Carcinogénèse

Les études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec le molnupiravir.

Mutagénèse

Le molnupiravir et la NHC se sont révélés positifs dans les tests *in vitro* de mutation inverse sur des bactéries (test d'Ames) avec et sans activation métabolique. Dans le test sur des rongeurs transgéniques Big Blue® (cII Locus), le molnupiravir n'a pas induit d'augmentation du taux de mutations. Par contre dans le test de mutagénicité *in vivo* Pig-a, les résultats ont été considérés comme équivoques. Le molnupiravir était négatif dans l'induction de lésions chromosomiques dans le test des micronoyaux *in vitro* (avec et sans activation métabolique) et des tests de micronoyaux *in vivo* chez le rat. Basé sur la totalité des données de génotoxicité, le molnupiravir est à faible risque de

généotoxicité mais un risque mutagène ne peut être exclu sur la base des résultats dans le modèle Pig-a et test d'Ames.

Altérations sur la fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité, la capacité à s'accoupler ou sur le développement embryonnaire précoce lorsque le molnupiravir a été administré à des rats femelles ou mâles à des doses d'exposition à la NHC approximativement et respectivement 2 et 6 fois plus élevées que l'exposition à la DHR.

Développement

Dans une étude de développement embryo-foetal (DEF) chez le rat, le molnupiravir était administré par voie orale à des femelles gestantes à 0, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour du 6^e au 17^e jour de gestation (JG). Le molnupiravir a également été administré par voie orale à des femelles rates gestantes à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour du 6^e au 17^e JG dans une étude préliminaire de DEF. Les toxicités sur le développement comprenaient des pertes post-implantatoires, des malformations de l'œil, du rein et du squelette axial, et des variations des côtes à la dose de 1000 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 8 fois la DHR), une diminution du poids des fœtus et un retard de l'ossification à une dose \geq 500 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 2,9 fois la DHR). Il n'y a pas eu de toxicité sur le développement à des doses \leq 250 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 0,8 fois la DHR). Des toxicités maternelles incluaient une diminution de la consommation d'aliments et des pertes de poids, conduisant à des sacrifices précoces d'animaux individuels à la dose de 1000 mg/kg/jour, et une diminution du gain de poids corporel à la dose de 500 mg/kg/jour.

Dans une étude de DEF chez le lapin, le molnupiravir était administré par voie orale à des femelles gestantes à 0, 125, 400 ou 750 mg/kg/jour du 7^e au 19^e JG. La toxicité sur le développement était limitée à une réduction du poids des fœtus à la dose de 750 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 18 fois la DHR). Il n'y a pas eu de toxicité sur le développement à des doses \leq 400 mg/kg/jour (une exposition à la NHC de 7 fois la DHR). Des toxicités maternelles incluaient une réduction de la consommation d'aliments et du gain de poids, et une production anormale de fèces à la dose de 750 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule:

Croscarmellose sodique (E468)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460)

Enveloppe de la gélule:

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression:

Alcool butylique
Alcool déshydraté
Alcool isopropylique
Hydroxyde de potassium
Propylène glycol (E1520)
Eau purifiée
Gomme laque
Solution forte d'ammoniaque
Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation spéciales. A conserver dans son emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon en polypropylène contenant 40 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

MSD FRANCE

10-12 COURS MICHELET

92800 PUTEAUX

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

[code CIP dédié ou code CIP de l'AMM en vigueur]

- CIP 34009 302 418 7 5 : Flacon en polyéthylène contenant 40 gélules - Boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAGEVRIO 200 mg gélules

Molnupiravir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 200 mg de molnupiravir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

40 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Exploitant

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAGEVRIO 200 mg gélules

Molnupiravir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 200 mg de molnupiravir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

40 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Exploitant

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LAGEVRIO 200 mg gélules

Molnupiravir

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lagevrio 200 mg gélules et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lagevrio 200 mg gélules ?
3. Comment prendre Lagevrio 200 mg gélules ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lagevrio 200 mg gélules ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LAGEVRIO 200 mg gélules ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Lagevrio contient la substance active molnupiravir. Lagevrio est un médicament antiviral utilisé pour traiter certaines formes de la COVID-19 chez les adultes qui sont à risque de développer une forme sévère de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LAGEVRIO 200 mg gélules ?

Ne prenez jamais Lagevrio :

- si vous êtes allergique au molnupiravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre du molnupiravir.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Lagevrio chez les personnes âgées de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Autres médicaments et Lagevrio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lagevrio avec des aliments

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Lagevrio ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il pourrait nuire au bébé.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant que vous prenez Lagevrio et pendant les 4 jours suivant la dernière dose de Lagevrio et un test de grossesse devra être réalisé avant la délivrance de Lagevrio.

Si vous allaitez ou planifiez un allaitement, informez votre médecin avant de prendre ce médicament, **vous devez interrompre l'allaitement pendant le traitement et pendant les 4 jours suivant la dernière dose de Lagevrio.** Ceci s'explique car il n'est pas connu si Lagevrio pourrait se retrouver dans le lait maternel et être transmis au bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont été réalisées.

Lagevrio contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par prise de 4 gélules, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE LAGEVRIO 200 mg gélules ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez commencer le traitement par Lagevrio dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

Combien en prendre

La dose recommandée de Lagevrio est de quatre gélules de 200 mg, toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Comment les prendre

- Avalez la gélule en entier avec beaucoup de liquide (par exemple un verre d'eau)
- Ne pas ouvrir, casser ou écraser les gélules.
- Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments.

Si vous avez pris plus de Lagevrio que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Lagevrio que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Lagevrio

N'arrêtez pas de prendre Lagevrio sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Vous risqueriez de diminuer l'efficacité de votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquent : peut affecter de 1 à 10 personnes

- diarrhée,
- nausées,
- sensation d'étourdissements,
- maux de tête.

Peu fréquent : peut affecter de 1 à 100 personnes

- vomissements,
- éruption cutanée,
- urticaire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER Lagevrio ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation spéciales de température. Conservez-le dans son emballage d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Lagevrio

- La substance active est molnupiravir. Chaque gélule contient 200 mg de molnupiravir.
- Les autres composants excipients sont :
Contenu de la gélule : Croscarmellose sodique (E468), hydroxypropyl cellulose (E463), stéarate de magnésium (E470b), cellulose microcristalline (E460).

Enveloppe de la gélule : Hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression : Alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylène glycol (E1520), eau purifiée, gomme laque, solution forte d'ammoniaque et dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que Lagevrio et contenu de l'emballage extérieur

Lagevrio 200 mg gélules est une gélule orange, opaque, de taille 0 (environ 21,7 mm sur 7,6 mm) avec le logo de l'entreprise MSD imprimé sur la coiffe et « 82 » imprimé sur le corps à l'encre blanche.

Lagevrio 200 mg gélules est disponible dans des flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec un bouchon en polypropylène contenant 40 gélules.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Fabricant

MERCK SHARP & DOHME B.V.
WAARDERWEG 39
2031 BN HAARLEM
PAYS-BAS

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{mois AAAA}

PROJET