

# Une pilule contre la COVID-19 : Merck en tête de course



Comme évoqué dans [l'article du 30 juin 2021](#), trois compagnies pharmaceutiques se faisaient du coude à coude afin d'être la première à développer une pilule antivirale contre la COVID-19. Mais depuis peu, seule une semble se démarquer des deux autres. La compagnie en question : Merck, qui s'est associée à Ridgeback Biotherapeutics. Le 11 octobre, elles ont annoncé une demande d'autorisation d'urgence à la FDA (Food and Drug Administration) pour le Molnupiravir.

Aussi, l'administration Biden se prépare à une autorisation qui pourrait intervenir dans les semaines à venir ; la pilule serait probablement attribuée aux États, comme ce fut le cas pour les vaccins. Les États pourraient ensuite distribuer les pilules comme ils le souhaitent, par exemple par l'intermédiaire de pharmacies ou de cabinets médicaux.

Le fabricant américain de médicaments Merck a déclaré qu'il prévoyait de produire 10 millions de traitements d'ici à la fin de 2021. La société a un contrat avec le gouvernement américain pour fournir 1,7 million de traitements de Molnupiravir au prix de 700 dollars par traitement.

Selon M. Davis, directeur général et président de la compagnie, Merck a conclu des accords similaires avec d'autres gouvernements et est en pourparlers avec d'autres. Merck a déclaré qu'elle prévoyait une approche de tarification par paliers basée sur des critères de revenu par pays.

Le gouvernement américain a la possibilité d'acheter jusqu'à 3,5 millions de traitements supplémentaires si nécessaire, a déclaré à Reuters un responsable américain de la santé. Le fonctionnaire a demandé à rester anonyme car il n'était pas autorisé à commenter publiquement le contrat.

Merck a également accepté d'accorder une licence pour le médicament à plusieurs fabricants de médicaments génériques basés en Inde, qui seraient en mesure de fournir le traitement aux pays à revenu faible ou intermédiaire.

## **Une pilule qui bloque la capacité du virus à se répliquer et efficace contre les variants**

Dans l'essai clinique, le Molnupiravir a été administré aux participants sous forme de quatre gélules et ce deux fois par jour pendant cinq jours - en commençant dans les cinq jours suivant l'apparition des premiers symptômes du COVID-19.

Une fois que le médicament pénètre dans la circulation sanguine, il bloque la capacité du virus SRAS-CoV-2 à se répliquer, explique le Dr Shaw, spécialiste des maladies infectieuses à l'université de médecine de Yale.

Le virus utilise l'ARN comme matériel génétique. La structure du Molnupiravir ressemble aux nucléosides (ou blocs de construction chimique) utilisés pour fabriquer l'ARN du virus. Le médicament agit en s'incorporant à l'ARN au moment de sa synthèse. « Cela entraîne de nombreuses mutations, ou modifications du code génétique de l'ARN, introduites dans l'ARN viral », explique le Dr Shaw. « Et lorsque cet ARN est traduit en protéines virales, ces protéines contiennent trop de mutations pour que le virus puisse fonctionner ».

D'après les données figurant dans le communiqué de la société, le médicament semble avoir un profil de sécurité sans faille, ce qui signifie qu'aucun effet

secondaire grave n'a été observé chez les volontaires participant à l'essai.

Cependant, dans son essai clinique, Merck n'a pas testé le médicament sur les femmes enceintes. « Non seulement l'entreprise a exclu les femmes enceintes, qui allaitent ou qui prévoient de l'être, mais elle a également interdit aux hommes participant à l'essai d'avoir des rapports sexuels non protégés avec des femmes pendant une semaine après la fin de leur traitement », a expliqué Jaimie Meyer, une autre spécialiste des maladies infectieuses à l'université de médecine de Yale

Comme le Molnupiravir agit en perturbant la façon dont le coronavirus réplique l'ARN, on pourrait craindre un effet similaire sur l'ADN ou l'ARN humain. Merck disposerait de données issues d'études de laboratoire indiquant que le Molnupiravir ne provoque pas de mutations chez l'homme, mais « la FDA devra évidemment voir et évaluer ces données de sécurité dans le cadre du processus d'approbation », déclare le Dr Shaw.

Un autre point important, et rassurant : la recherche, qui a été menée aux États-Unis et dans d'autres pays, suggère également que le médicament serait efficace contre les variants du virus que les Centers for Disease Control & Prevention (CDC) classent comme « variants préoccupants », notamment les variants Delta, Gamma et Mu.

### **Qui pourra bénéficier d'un tel traitement ?**

L'objectif de développer une telle pilule est d'éviter que les gens ne soient hospitalisés, explique le Dr. Meyer. « Nous voulons prévenir la maladie grave et le décès chez les personnes qui sont infectées par un COVID léger à modéré, mais qui ne sont pas encore hospitalisées », ajoute-t-elle. L'étude de Merck suggère que le Molnupiravir aiderait les patients non vaccinés présentant au moins un facteur de risque de COVID-19 grave à éviter l'hospitalisation.

Merck cherche à obtenir une autorisation européenne de mise sur le marché pour sa pilule destinée aux adultes à haut risque. Dans l'essai clinique, le Molnupiravir a été administré principalement à des personnes âgées de plus de 60 ans ou à des

personnes plus jeunes mais souffrant d'autres pathologies qui les exposaient à un risque élevé de mauvais résultats avec le COVID-19, comme le diabète, les maladies cardiaques ou l'obésité. La FDA décidera également s'il doit être administré aux personnes vaccinées - seules des personnes non vaccinées ayant été incluses dans l'essai.

### **Est-il alors toujours nécessaire de se faire vacciner ?**

Les deux médecins ont souligné que même si le Molnupiravir est autorisé, la vaccination restera essentielle pour prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 et ralentir sa propagation. Les personnes vaccinées ont beaucoup moins de chances de tomber malades et de nécessiter un traitement, affirment-ils.

« Le vaccin est notre outil de première ligne pour prévenir les hospitalisations, et je crains un peu que l'attention portée au Molnupiravir ne détourne l'attention de la vaccination », déclare le Dr Meyer. "Si vous ne l'avez pas encore fait, le plus important est encore de vous faire vacciner. »

### **Et qu'en est-il des deux autres concurrents dans cette course ?**

Le comprimé PF-07321332 de Pfizer est un inhibiteur de protéases, conçu pour empêcher le SRAS-CoV-2 de se répliquer. Les données de la phase I montrent que le PF-07321332 a conduit à plus de cinq fois la concentration efficace de 90% (EC90) nécessaire à l'activité antivirale sur l'ensemble de la période de traitement de cinq jours, selon une présentation du 28 juillet.

Il y a actuellement trois essais en cours sur le PF-07321332. Parmi les trois, le plus pertinent est l'essai de phase II/III (NCT04960202) associant le PF-07321332 à la capsule antirétrovirale du ritonavir chez des personnes infectées ne nécessitant pas d'hospitalisation mais présentant un risque accru de développer une maladie grave. L'essai contrôlé par placebo, qui compte 3 000 patients, a pour critère d'évaluation principal la proportion de participants hospitalisés en raison de Covid-19 ou de décès, quelle qu'en soit la cause. La date de fin de l'essai primaire est fixée au 26

novembre.

Le deuxième essai de phase II/III (NCT05011513) étudie la même combinaison chez des personnes infectées mais présentant un faible risque d'évolution vers une maladie grave. Cet essai, qui porte sur 1 140 patients, a une date d'achèvement primaire fixée au 18 octobre dont les résultats ne devraient pas tarder à sortir.

Dans les deux essais de phase II/III, la combinaison est prise par voie orale toutes les 12 heures pendant cinq jours.

Parallèlement, dans le troisième essai de phase III (NCT05047601), l'association est étudiée dans un contexte post-exposition. En effet l'étude recrute des personnes qui sont des cas contacts familiaux asymptomatiques d'un patient symptomatique. La date d'achèvement de cette étude est fixée au 25 décembre.

Du côté d'Atea Pharmaceuticals et de Roche, quelques obstacles se sont dressés sur leur chemin. En effet, le 19 octobre, on apprenait l'échec de leur essai en phase 2 pour leur candidat nommé AT-527. Atea a déclaré que le traitement n'a pas montré une réduction claire de la charge virale du SRAS-CoV-2 dans la population globale des patients atteints de COVID-19 léger ou modéré par rapport au placebo dans l'étude de stade intermédiaire. Près des deux tiers des patients de l'étude présentaient des symptômes légers et n'avaient pas de problèmes de santé sous-jacents, les patients vaccinés contre le COVID-19 étant également inclus dans la population globale de l'étude, a précisé M. Atea (contrairement à l'essai de Merck).

Toutefois, la charge virale a diminué chez les patients à haut risque présentant des problèmes de santé sous-jacents. « C'est vraiment chez les patients à haut risque que l'on a le plus de chances de voir un impact clinique », a déclaré M. Hammond, responsable du département développement chez Atea.

L'incapacité de l'AT-527 à faire baisser la charge virale dans la population globale a conduit Atea et Roche à repenser la conception de leur étude de phase 3 MORNINGSKY, qui recrute actuellement jusqu'à 1 400 patients atteints de COVID-19 léger à modéré. Aucun des critères d'inclusion n'exige que le patient ait

des comorbidités ou d'autres attributs qui lui font courir un risque élevé de progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal de l'étude est le délai d'atténuation ou d'amélioration des symptômes du COVID-19.

Si, comme le suggèrent les données de la phase 2, l'AT-527 n'a pas d'effet significatif sur la vitesse à laquelle de nombreux patients se débarrassent du SRAS-CoV-2, on peut se demander si le candidat antiviral peut réduire le délai d'atténuation ou d'amélioration des symptômes dans la population générale. Le fait de restreindre le recrutement aux patients présentant un risque élevé de progression de la maladie pourrait augmenter les chances de succès, mais réduire la population visée.

Quelle que soit la décision d'Atea et de Roche, elle semble devoir retarder la publication des données de la phase 3. Atea visait auparavant à fournir des résultats au cours du second semestre de 2021. Maintenant, la biotech vise à obtenir des données dans la seconde moitié de 2022. Ce contretemps a entraîné des fluctuations de plusieurs valeurs, les actions d'Atea chutant de 75 % à 10 dollars, tandis que Merck a bénéficié d'une hausse de 3 %, faisant passer son cours au-dessus de 79 dollars.

Finalement, même si Merck est bel et bien en tête de course, le marché pour une pilule contre la COVID-19 est suffisamment important pour accueillir plus d'un médicament.

## **Rédactrice**

Céline DUCLOS, Attachée adjointe pour la Science et la Technologie - Consulat Général de France à Boston, [deputy-inno@ambascience-usa.org](mailto:deputy-inno@ambascience-usa.org)

## Sources :

<https://www.nytimes.com/2021/10/11/science/merck-antiviral-covid-pill.html>

<https://www.yalemedicine.org/news/9-things-to-know-about-covid-pill>

[https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/mercks-covid-19-pill-cuts-risk-death-hospitalization-by-50-study-2021-10-01/?utm\\_source=morning\\_brew](https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/mercks-covid-19-pill-cuts-risk-death-hospitalization-by-50-study-2021-10-01/?utm_source=morning_brew)

<https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2021-10-04/powerful-new-antivirals-for-covid-are-coming>

<https://www.forbes.com/sites/roberthart/2021/10/01/when-will-we-have-a-pill-to-treat-covid-here-are-three-antiviral-drugs-being-tested/?sh=277af4a44e51>

<https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/oral-covid-19-drugs-molnupiravir/>

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/atea-and-roche-s-covid-19-antiviral-flunks-phase-2-prompting-switch-will-delay-pivotal-data>

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/atea-pharmas-covid-19-treatment-fails-meet-study-goal-2021-10-19/>