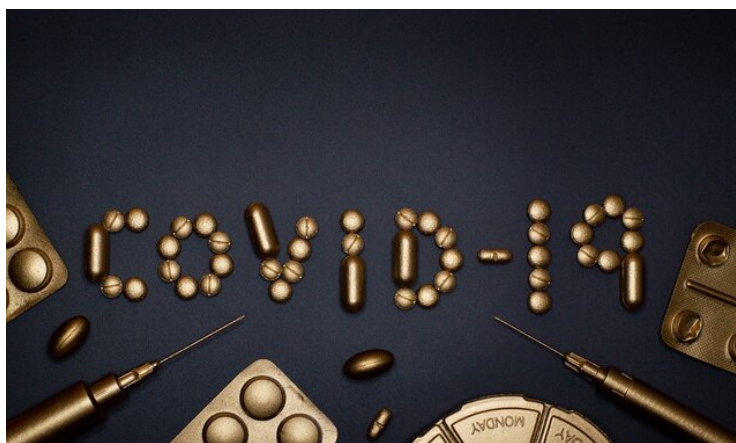




Molnupiravir: ce qu'on sait sur la future pilule de Merck contre le Covid-19

par Yvan Pandelé



Pixabay: Miguel Á. Padriñán

Enfin une pilule efficace contre Covid-19? Le 1er octobre, Merck a annoncé la réussite des essais de phase 3 de son antiviral en développement, le molnupiravir. D'après le laboratoire américain, celui-ci a permis de diviser par deux le risque d'hospitalisation ou de décès chez des patients Covid-19. Des demandes d'autorisation ont déjà été déposées et les attentes sont très élevées.

Pourquoi c'est prometteur. Les données scientifiques ne sont pas encore publiques, mais les signaux sont au vert pour un futur blockbuster contre toute pandémie à coronavirus. Les essais semblent avoir été un franc succès, et les Etats-Unis ont déjà misé sur le médicament, signant un contrat de 1,2 milliard de dollars en cas d'homologation – laquelle ne fait aucun doute. Merck a pris les devants en vue d'une production massive, y compris en Inde.

Une histoire américaine. Le molnupiravir a été développé par l'Université Emory, à Atlanta (Géorgie). Ces travaux, initiés en 2013 par le biochimiste et pharmacologue George Painter, ont mené à la découverte d'un composé prometteur, alors baptisé EIDD-2801. Après six ans d'essais *in vitro*, et face à l'impossibilité de mener le développement clinique en interne, Emory a vendu les droits à la société Ridgeback Biotherapeutics en mars 2020.

L'opération a été très commentée, Ridgeback étant une petite entreprise de biotechnologie locale, sans grande expérience dans le développement de médicaments. De fait, deux mois plus tard et après avoir échoué dans sa demande de fonds, Ridgeback vendait les droits exclusifs de sa licence au géant pharmaceutique américain Merck. Pour porter la molécule jusqu'au marché.

En parallèle, le molnupiravir a été rapidement repéré par les autorités américaines comme un candidat de choix, initialement contre la grippe A. L'arrivée de la pandémie de Covid-19 a accéléré son intégration dans le programme Investigational New Drug de la FDA, qui permet au régulateur américain d'accompagner et accélérer le développement d'un médicament jugé prometteur.

Un puissant mutagène. Le molnupiravir est un antiviral à large spectre, développé par l'université américaine d'Emory, à Atlanta. Initialement développé contre le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, il s'est montré efficace contre quantité de virus à ARN testés in vitro, d'*influenza* au virus de l'hépatite C en passant par le virus Ebola.

Son mécanisme d'action repose sur sa ressemblance avec les bases (nucléotides) utilisées pour synthétiser l'ARN. La molécule entre en compétition avec les «briques» habituelles de l'ARN et induit des mutations au cours du cycle réplcatif. Lesquelles s'accumulent et finissent par enrayer la réplication, et donc la diffusion dans l'organisme.

Le molnupiravir n'a pas été développé spécifiquement contre les coronavirus mais il s'est avéré extrêmement puissant, *in vitro*, contre Sars-CoV-2 et les autres virus de la même famille (Sars-CoV-1 et Mers-CoV notamment). Le mécanisme très efficace de contrôle des erreurs de réplication présent chez les coronavirus s'avère inefficace dans ce cas.

Point crucial: les essais *in vitro* suggèrent par ailleurs que la capacité de mutation des coronavirus ne permet pas d'échapper au molnupiravir, ce qui réduit le risque d'apparition d'un mutant résistant.

Des résultats prometteurs. Un des tournants pour le molnupiravir a eu lieu en avril 2020, avec la démonstration par les virologues de Chapel Hill de sa capacité à enrayer la réplication de Sars-CoV-2 dans les voies aériennes de souris. Cette démonstration fut ensuite confirmée sur le furet, qui constitue l'animal modèle de choix pour les infections respiratoires.

Le premier essai chez l'homme, de phase 1, a débuté en juillet 2020 au Royaume-Uni auprès de 18 volontaires recrutés après un

dépistage Covid-19 positif. Les résultats, rendus publics en mai 2021 (et publiés depuis), ont confirmé que le molnupiravir, administré par voie orale pendant cinq jours, était très bien toléré et diminuait la charge virale.

Le dernier tournant majeur date du 1er octobre 2021. Avec l'annonce par Merck des principaux résultats du grand essai contrôlé randomisé de phase 2-3, sur une population d'étude composée de 1550 patients atteints d'un Covid-19 bénin ou modéré et d'un facteur de risque de sévérité. D'après le laboratoire (données non encore publiées):

le molnupiravir a permis de réduire de 50% le risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients (7% vs 12% dans le groupe placebo);

la molécule a notamment permis d'empêcher les décès (8 dans le groupe placebo);

les effets indésirables déclarés (35% vs 40% dans le groupe placebo, trois fois moins en ne retenant que les effets plausibles) et le taux d'arrêt des traitements (1,3% vs 3,4%) suggèrent un excellent profil de sécurité.

Deux points à noter. Un élément mérite d'être noté à l'issue des résultats de phase 3:

L'essai a été interrompu prématurément, après avoir recruté 1550 patients sur 1850 prévus. Cette décision découle du fait qu'il est jugé non éthique de fournir des placebos aux patients, alors que les données suffisent à établir l'efficacité.

L'arrêt prématuré, en l'espèce, révèle ainsi le fait que le comité de supervision de l'essai – ainsi que la FDA, consultée dans le processus – estiment que l'intérêt de la molécule a été démontré.

Le sort de la demande d'homologation déposée pour le molnupiravir auprès de la FDA ne fait ainsi guère de doute.

Le choix d'une population d'étude avec un facteur de risque est aussi remarquable:

Ce choix est guidé par la nécessité de mettre en évidence rapidement un bénéfice en prévention des Covid-19 graves, ce qui nécessite d'étudier une population à risque.

Mais il pourrait aussi préfigurer le périmètre de futures recommandations d'emploi, pour un médicament dont la production sera, dans les premiers temps, contrainte.

Une production déjà lancée. Merck s'apprête à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) urgente à l'agence réglementaire américaine (FDA), sésame avant une commercialisation partout dans le monde.

Le 5 octobre, l'Agence européenne du médicament (EMA) a aussi indiqué être sur le point d'examiner le dossier du molnupiravir.

Le laboratoire Merck a d'ores et déjà annoncé qu'il serait en mesure de produire sa molécule en très grande quantité, ce qui tranche avec les autres médicaments efficaces contre Sars-CoV-2 – des anticorps complexes à produire.

10 millions de traitements sont prévus d'ici la fin de 2021, dont 1,7 million pour les Etats-Unis.

Des contrats de licence volontaire ont été noués avec plusieurs génériqueurs indiens, afin de fournir le médicament dans les pays à faibles et moyens revenus.

L'agence Unitaid, en charge d'acquérir des traitements pour les pays pauvres via l'initiative Covax, a annoncé le 1er octobre être sur la brèche pour se procurer le futur médicament.

Plusieurs pays d'Asie et d'Océanie – Australie, Singapour, Corée du Sud, Thaïlande, Philippines, Taïwan... – ont déjà annoncé être en pourparlers ou avoir signé un contrat d'approvisionnement avec Merck.

Et un prix sans complexe. Comme de juste pour un nouveau médicament aussi attendu, la question du prix fait déjà polémique. D'après le contrat dévoilé dans la presse, Merck a facturé 712 dollars le traitement unitaire aux Etats-Unis.

Un prix très élevé pour une molécule «chimique», et non biologique, dont les coûts de production par synthèse sont en général assez modiques.

Les coûts de l'industrie pharmaceutique ne sont jamais rendus publics. Cela conduit les acteurs de la santé publique à tenter des calculs de boutiquiers, et Merck n'échappe pas à la règle:

D'après l'estimation de deux chercheurs en santé publique de Harvard Public Health et King's College, le prix de vente américain du molnupiravir est 40 fois plus élevé que le coût réel de production.

Ce calcul, basé sur le prix dans les pays-tiers, permet de fixer les idées. Mais il ne prend pas en compte les investissements initiaux de recherche et développement et de production, sans compter l'achat de la licence.

Comme souvent, un tassement des prix pourrait résulter de l'entrée en scène de la concurrence. Pfizer, Roche and Atea Pharmaceuticals sont aussi en phase finale de développement pour leurs propres antiviraux.

[Recherche Clinique](#) [Antiviral](#) [Sars-CoV-2](#) [Covid-19](#) [Merck](#)
