

Avis du groupe AvATher sur ENSITRELVIR (Xocova®)

Réponse à la demande de la Direction générale de la Santé (DGS) concernant l'évaluation de la place potentielle d'ensitrelvir dans l'arsenal thérapeutique et prophylactique de la Covid-19

13 Novembre 2025

Demande :

La DGS a sollicité le groupe AvATher afin d'évaluer l'intérêt potentiel de l'ensitrelvir dans le traitement et la prévention de la Covid-19 en France. Cette demande intervient alors que le propriétaire japonais de la molécule envisage d'examiner la pertinence de son produit dans plusieurs pays européens avant de déposer une demande d'Autorisation de mise sur le marché au niveau européen. Il a ainsi été demandé au groupe AvATher d'évaluer si les résultats cliniques disponibles sont suffisamment robustes et reposent sur un niveau de preuve élevé, et dans quelles indications un bénéfice pourrait être démontré, tant en prophylaxie post-exposition qu'en traitement des formes légères à modérées. La DGS a également souhaité clarifier l'existence éventuelle d'un besoin médical justifiant la mise à disposition de ce médicament en France, au regard des options thérapeutiques déjà autorisées et utilisées en pratique courante.

A. Situation épidémiologique du SARS-CoV-2 en France

En France, la circulation du SARS-CoV-2 est restée faible durant le premier semestre 2025, avec un nombre limité de détections virologiques et un impact hospitalier modéré. Les données les plus récentes issues de la surveillance ERVISS indiquent toutefois une reprise progressive des détections à partir de la fin de l'été 2025, dans un contexte où le dépistage demeure fortement réduit, ce qui implique que les données disponibles reflètent davantage les tendances que l'ampleur réelle de la transmission. Malgré cette hausse, les hospitalisations liées à la Covid-19 restent faibles et stables, sans pression notable sur les services d'urgence ou de soins critique. La caractérisation génomique confirme la prédominance du sous-lignage **XFG**, associée à la circulation persistante du sous-lignage **NB.1.8.1**, sans indication d'une sévérité accrue ou d'un échappement immunitaire marqué^{1,2}.

Les données de surveillance syndromique en médecine générale pour la semaine 45 de l'année 2025 confirment un niveau d'activité faible, avec une incidence estimée à **10** cas de Covid-19 pour **100 000** habitants parmi les consultations pour infections respiratoires aiguës. La proportion d'échantillons positifs pour le SARS-CoV-2 dans le réseau virologique était de 7% (8/114), en baisse par rapport à la semaine précédente. Les sujets atteints de Covid-19, pris en charge en soins primaires, présentaient un âge médian de 49 ans, allant de 6 mois à

¹ <https://erviss.org/>

² <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/769667/4858458?version=1>

94 ans. La majorité des patients ne présentait pas de comorbidités identifiées, et l'hospitalisation demeurait rare, survenant dans seulement **0,6 %** des cas. Dans l'ensemble, les indicateurs convergent vers une circulation virale modérée et stable, associée à un impact clinique limité, dans un contexte d'immunité populationnelle élevée et d'une pression sanitaire faible³.

B. ENSITRELVIR (Xocova®)

Ensitrelvir est un antiviral administré par voie orale, ciblant la protéase 3C-like du SARS-CoV-2, une enzyme clé pour la maturation des polyprotéines virales pp1a et pp1ab⁴. Il se distingue notamment du nirmatrelvir par l'absence de nécessité d'une co-administration de ritonavir. Cependant, ensitrelvir est lui-même un inhibiteur puissant du CYP3A4, ce qui expose également les patients à des interactions médicamenteuses importantes, en particulier lorsqu'ils sont polymédiqués⁵. La posologie consiste en une prise quotidienne pendant cinq jours⁶. En 2022, ensitrelvir a fait l'objet d'une autorisation d'urgence au Japon pour le traitement des formes légères à modérées de Covid-19⁷, indépendamment du statut vaccinal ou du risque de forme grave. Cette autorisation d'urgence a été accordée sur la base de l'efficacité attendue de Xocova® et de l'acceptabilité de son profil de sécurité, à partir des résultats obtenus lors de la partie de Phase 2 de l'étude de Phase 2/3 (497 participants, regroupant les volets Phase 2a et Phase 2b) ainsi que des résultats d'une étude de Phase 3 (1821 participants).

Les études cliniques menées chez des patients présentant une forme légère à modérée de Covid-19 (**SCORPIO-SR, phase 3**)⁸ ont montré que l'ensitrelvir, administré dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes, réduisait le délai de résolution de ceux-ci d'environ une journée par rapport au placebo, tout en entraînant une diminution rapide et significative de la charge virale dans les voies respiratoires supérieures. Ces résultats s'accompagnent d'un profil de tolérance globalement acceptable. Dans l'essai adaptatif **PLATCOV**⁹, ensitrelvir a été comparé directement au nirmatrelvir/ritonavir sur la vitesse de clairance virale. Les deux traitements ont accéléré la décroissance de la charge virale, avec un effet légèrement plus marqué pour nirmatrelvir/ritonavir. Des données observationnelles japonaises portant sur une population de patients à risque accru suggèrent en outre une réduction du risque d'hospitalisation chez les sujets traités par ensitrelvir comparativement à ceux n'ayant reçu aucun antiviral¹⁰.

³ <https://www.sentiweb.fr/document/6697>

⁴ Ullrich S, Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020 Sep 1;30(17):127377. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127377.

⁵ https://www.covid19-druginteractions.org/site_news/43

⁶ <https://www.fda.gov/media/155050/download>

⁷ <https://www.shionogi.com/global/en/news/2022/11/e20221122.html>

⁸ Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Yamato M, Bac NH, Cha BK, Imamura T, Sonoyama T, Ichihashi G, Sanaki T, Tsuge Y, Uehara T, Mukae H. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5;7(2):e2354991. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54991.

⁹ Schilling WHK, Jittamala P, Wongnak P, Watson JA, Boyd S, Luvira V, Siripoon T, Ngamprasertchai T, Batty EM, Beer E, Singh S, Asawasriworanan T, Seers T, Phommason K, Evans TJ, Kruabkontho V, Ngernseng T, Tubprasert J, Abdad MY, Madmanee W, Kouhathong J, Suwannasin K, Pagornrat W, Piteekan T, Hanboonkunupakarn B, Poovorawan K, Potaporn M, Srisubatt A, Loharjun B, Chotivanich K, Imwong M, Pukrittayakamee S, Dondorp AM, Day NPJ, Piyaphanee W, Phumratanaprapin W, White NJ; PLATCOV Collaborative Group. Antiviral efficacy of oral ensitrelvir versus oral ritonavir-boosted nirmatrelvir in COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. *Lancet Infect Dis*. 2025 Oct 10:S1473-3099(25)00482-7. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00482-7.

¹⁰ Takazono T, Fujita S, Komeda T, Miyazawa S, Yoshida Y, Kitanishi Y, Kinoshita M, Kojima S, Shen H, Uehara T, Hosogaya N, Iwanaga N, Mukae H. Real-World Effectiveness of Ensitrelvir in Reducing Severe Outcomes in Outpatients at High Risk for COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2024 Aug;13(8):1821-1833. doi: 10.1007/s40121-024-01010-4.

Concernant l'usage en prévention post-exposition, l'essai **SCORPIO-PEP**¹¹ a évalué ensitrelvir chez les contacts familiaux d'un cas index symptomatique, dans les 72 heures suivant le début des symptômes de ce dernier. Chez les sujets confirmés négatifs à l'inclusion, le traitement a permis de réduire de 67% le risque de survenue d'infection symptomatique dans les dix jours suivant l'exposition, avec un effet plus marqué lorsque le traitement était débuté dans un délai rapproché après l'exposition. Le profil de tolérance observé en prophylaxie est similaire à celui rapporté en traitement. Ces résultats suggèrent une efficacité dans la réduction de la transmission intrafamiliale, tout en soulignant que le bénéfice dépend étroitement de la précocité d'instauration, ce qui limite la transposabilité pratique hors de situations très contrôlées.

La question de la place potentielle d'ensitrelvir dans l'arsenal thérapeutique disponible en France a donc été examinée à la lumière de ces éléments, en tenant compte notamment de la disponibilité du nirmatrelvir/ritonavir, de ses limites liées aux interactions médicamenteuses, de la diminution de l'efficacité des anticorps monoclonaux contre les sous-lignages actuellement en circulation, et des besoins particuliers de certaines populations à risque.

C. Recommandation du groupe AvATher concernant ENSITRELVIR dans la population cible pour la prophylaxie de la COVID-19

Au vu des données disponibles et des échanges au sein du groupe, AvATher considère que l'usage d'ensitrelvir en prophylaxie post-exposition (PEP) ne peut pas être recommandé dans le contexte épidémiologique actuel.

Bien que l'essai **SCORPIO-PEP** rapporte une réduction relative de 67% des infections symptomatiques, le groupe souligne que l'impact réel attendu en santé publique serait faible, pour plusieurs raisons :

- La population étudiée était jeune, avec peu de comorbidités et peu représentative des populations qui seraient considérés comme prioritaires en France ;
- L'étude porte uniquement sur les infections symptomatiques, sans démonstration d'un effet sur les hospitalisations ;
- La circulation virale actuelle et les taux d'hospitalisation étant très bas, le nombre de cas graves évitables serait extrêmement limité ;
- La mise en œuvre pratique de la PEP nécessiterait d'identifier des contacts éligibles très précocement (≤ 72 heures), ce qui est difficile ;
- La molécule présente elle aussi des interactions médicamenteuses importantes (CYP3A), ce qui exclurait une part importante des patients à très haut risque, notamment les transplantés.

¹¹ <https://shionogimedical.com/s3fs/s3fs-public/2025-03/Oral%20Presentation%20-%20SCORPIO-PEP%20CROI%202025.pdf?VersionId=KbQ4yJis8foCkR0Kgn89tPOld6dYIu54>

Le groupe s'accorde toutefois sur le fait qu'ensitrelvir pourrait avoir une place potentielle en PEP dans un scénario futur distinct, notamment :

- **En cas d'émergence d'un variant d'échappement provoquant une vague épidémique importante et/ou affecté d'une gravité particulière**, notamment en cas de résistance accrue à l'immunité acquise, qu'elle provienne d'une infection antérieure ou de la vaccination ;
- **Ou dans le cadre d'une stratégie de préparation au scénario précédent, avec un stockage en complément du Paxlovid**, le médicament pouvant être utile pour prévenir la transmission au sein d'un foyer ou d'un cluster.

À ce stade, aucune recommandation positive pour une utilisation en prophylaxie post-exposition ne peut être formulée. L'intérêt potentiel ne pourrait être envisagé qu'en situation exceptionnelle, dans un cadre de préparation à une résurgence virale plus sévère et accompagné d'une surveillance renforcée de la sensibilité aux antiviraux.

D. Recommandation du groupe AvAther concernant ENSITRELVIR dans la population cible pour le traitement de la COVID-19

Pour le traitement des formes légères à modérées de COVID-19, AvAther considère que les données disponibles ne justifient pas l'intégration d'ensitrelvir dans la stratégie nationale à l'heure actuelle.

Les résultats du programme **SCORPIO-SR** montrent un bénéfice clinique modeste, limité à une réduction d'environ **0,6 jour** dans le délai de résolution des symptômes, sans diminution documentée du risque d'hospitalisation ou d'évolution vers une forme sévère. Les experts rappellent que l'essai inclut principalement des adultes jeunes, souvent vaccinés, avec peu de patients réellement à haut risque, ce qui limite fortement la transposabilité aux populations prioritaires en France.

En outre, les interactions médicamenteuses liées à l'inhibition de CYP3A, comparables à celles observées avec le nirmatrelvir/ritonavir, constituent un frein majeur pour les patients polymédiqués, notamment les sujets immunodéprimés et transplantés, qui sont précisément les personnes chez lesquelles une efficacité clinique serait la plus attendue.

Le groupe souligne néanmoins que, dans le cadre d'un plan de préparation à une éventuelle vague future, ensitrelvir pourrait être intégré comme antiviral complémentaire, dû notamment :

- A son mécanisme d'action comparable à celui du nirmatrelvir, les deux molécules occupant globalement une place comparable dans la prise en charge ;
- A la complémentarité de leurs profils de résistance, les mutants échappant à l'un restant en principe sensibles à l'autre ;

- Au fait qu’aucun de ces deux antiviraux ne comblerait un besoin clinique que l’autre ne pourrait satisfaire, ce qui plaide pour une approche intégrée dans une stratégie de préparation plus large ;

Avec la possibilité de mener à l’avenir des essais comparatifs en conditions réelles (clusters, EHPAD, patients à risque), afin de préciser leur positionnement relatif et leur utilité respective en contexte épidémique évolutif.

Dans le contexte épidémiologique actuel, faible sévérité, faible taux d’hospitalisation, immunité populationnelle élevée, le groupe ne recommande pas l’utilisation d’ensitrelvir en traitement curatif de la COVID-19.

CONCLUSIONS

- Au vu de l’ensemble des données disponibles, **le groupe AvATher ne considère pas qu’ensitrelvir ait, à ce jour, une place dans la stratégie nationale de prise en charge de la COVID-19, ni en prophylaxie post-exposition ni en traitement des formes légères à modérées et a fortiori graves.**

L’efficacité clinique observée dans les essais reste modeste, les populations étudiées sont peu représentatives des patients prioritaires en France, et les contraintes liées aux interactions médicamenteuses limitent fortement son utilisation chez les sujets les plus à risque. Dans le contexte actuel de faible circulation virale, d’impact hospitalier limité et d’immunité élevée au sein de la population, l’introduction d’ensitrelvir ne répond pas à un besoin de santé publique.

- Le groupe estime toutefois qu’une **réévaluation pourrait être envisagée dans un contexte épidémiologique différent, notamment en cas d’émergence d’un variant plus sévère ou échappant à l’immunité et provoquant une vague épidémique**, ou dans une perspective de préparation limitée, en raison de la complémentarité virologique potentielle entre ensitrelvir et nirmatrelvir.
- Toute future intégration du médicament devrait néanmoins s’appuyer sur des **données actualisées de sensibilité antivirale et sur des essais cliniques réalisés dans les populations véritablement à haut risque.**

Membres du groupe AvATher :

Coordinateurs : **Lionel PIROTH** (CHU Dijon), **Laurence WEISS** (Université Paris Cité)

Alban DHANANI (ANSM), **Alexandre DUVIGNAUD** (CHU Bordeaux), **Astrid VABRET** (CHU Caen), **Claire ANDREJAK** (CHU Amiens), **Delphine PLANAS** (Pasteur Institute, Paris), **François GOERINGER** (CHU Nancy), **Franck TOURET** (IRD), **Guillaume MARTIN-BLONDEL** (CHU Toulouse), **Hervé WATIER** (Université de Tours), **Jérémy GUEDJ** (Inserm), **Mathieu MOLIMARD** (Université de Bordeaux), **Robert MANFREDI** (MSP/Sous-direction Santé des Populations), **Slim FOURATI** (APHP), **Thomas MAITRE** (APHP Paris), **Yvanie CAILLE** (Renaloo).

Soutien de l’ANRS Maladies infectieuses émergentes : **Meena MURMU**