

Molnupiravir et COVID-19 : enfin un traitement ambulatoire pour les patients à risque?



Louis Morin, R2

Discipline médicale et milieu de formation :
Médecine Familiale, GMF-U Maizerets

Révisé par :
Dr Michel Cauchon

Contribution à la prise de décision clinique

Cet essai clinique à répartition aléatoire, financé et réalisé par l'industrie, de bonne qualité méthodologique, mais dont les résultats sont fragiles du point de vue statistique, suggère l'efficacité et l'innocuité du molnupiravir pour le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes non vaccinés, à risque et ayant une maladie légère à modérée.

Référence de l'article

Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., et coll. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med., Déc 2021; DOI: 10.1056

Adresse de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914868/>

Résumé structuré

Objectifs

Déterminer l'efficacité et l'innocuité du molnupiravir pour le traitement des patients non hospitalisés de plus de 18 ans avec une maladie légère à modérée ayant au moins un facteur de risque de progression vers une maladie grave.

Conception

Essai clinique randomisé, à double insu

Contexte de soins

Étude multicentrique incluant 107 sites dans 20 pays différents.

Participants

Patients âgés d'au moins 18 ans avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par PCR il y a moins de 5 jours. Les patients inclus présentaient au moins 1 signe ou symptôme de COVID-19 s'étant présenté il y a moins de 5 jours et ayant également au moins 1 facteur de risque de maladie grave.

Les patients vaccinés ainsi que ceux à risque d'hospitalisation dans les 48 heures suivant l'enrôlement ont, entre autres, été exclus de l'étude.

Interventions

Les patients ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe. Les patients du groupe de traitement recevaient 800 mg de molnupiravir PO BID pendant 5 jours alors que les patients du groupe témoin prenaient un placebo identique.

Dans le groupe traité par le molnupiravir, 709 patients ont été admis et 680 ont complété le suivi à 29 jours tandis que dans le groupe témoin, 699 patients ont été admis et 680 ont complété le suivi à 29 jours (au total, 1 433 patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes).

Une analyse intérimaire avait été prévue au protocole et portait sur l'étude des données produites après le suivi de 50 % des participants ayant atteint le 29e jour suivant l'enrôlement. Cette analyse intérimaire comptait 385 patients dont 369 ont complété le suivi à 29 jours pour le groupe de traitement par le molnupiravir alors que 377 patients ont été randomisés et 358 ont complété le suivi à 29 jours pour le groupe placebo.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement principal était l'incidence d'hospitalisation ou le décès au 29^e jour suivant le début du protocole.

Les critères de jugements secondaires incluaient l'incidence d'effets indésirables ainsi qu'une surveillance des signes et symptômes de la COVID-19 à l'aide d'un journal auto-administré.

Résultats

Le recrutement ayant débuté 6 mai 2021, l'analyse intérimaire a été réalisée avec la fin du dernier suivi au 29^e jour le 10 septembre 2021 alors que le recrutement de l'échantillon total s'est terminé le 2 octobre 2021 et le dernier suivi au 29^e jour s'est effectué le 4 novembre 2021.

Les résultats intérimaires font état d'un risque absolu d'hospitalisation ou de décès avec le molnupiravir au 29^e jour suivant le début du protocole de 7,3 % contre 14,1 % pour le groupe placebo soit une réduction de 6,8 % (IC 95 % : -11,3 à -2,4).

Pour les résultats de l'échantillon total, on rapporte 6,8% d'hospitalisation ou de décès pour le groupe molnupiravir comparativement à 9,7 % d'hospitalisation pour le groupe placebo, soit une réduction de 2,9 % (IC 95 % : -5,9 à -0,1).

Lorsque l'on exclut les patients de l'échantillon total ayant été hospitalisés pour une raison autre que la COVID-19, on rapporte 6,3 % d'hospitalisation pour le groupe molnupiravir comparativement à 9,2 % pour le groupe placebo soit une réduction de 2,9 % (IC 95 % : -5,7 à -0,0).

Pour ce qui est de l'amélioration et la résolution des symptômes associés à la COVID-19, l'étude relève une tendance à la résolution plus rapide des symptômes chez les patients traités par le molnupiravir comparativement aux patients recevant le placebo. Pour ce qui est des résultats liés à l'innocuité du traitement, on a rapporté une incidence d'effets indésirables liés à la prise du traitement de 8,0 % dans le groupe traité avec le molnupiravir contre 8,4 % dans le groupe recevant le placebo.

Conclusion des auteurs

Le molnupiravir s'est montré efficace pour le traitement de la COVID-19 tout en étant sécuritaire lorsqu'instauré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients de plus de 18 ans non vaccinés, ayant au moins un facteur de risque et une maladie légère à modérée.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Avec les vagues de variant du SARS-COV-2 se succédant les unes aux autres, dont le plus récent variant Omicron ayant fait son apparition à la fin de l'année 2021, le monde tente d'apprendre à vivre avec le virus de la COVID-19. À ce jour (février 2022), il n'existe que très peu d'avenues de traitement efficaces visant les patientèles à risque de développer une maladie grave.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire et à double insu de bonne qualité méthodologique dans son ensemble. Pour ce qui est des principales caractéristiques des participants, ceux-ci étaient âgés entre 18 et 90 ans avec un âge médian de 43 ans. Ils présentaient tous au moins un facteur de risque de maladie grave parmi ceux-ci : obésité (IMC > 30), âge > 60 ans, maladie cardiaque sévère, insuffisance rénale chronique, maladie pulmonaire obstructive chronique, cancer actif ou diabète sucré. Le facteur de risque le plus prévalent était l'obésité (73,7 % de l'échantillon total). La gravité de la maladie chez les participants était légère dans 54,8 % des cas et modérée dans 44,5 % des cas.

En ce qui concerne la répartition aléatoire des participants, les groupes étudiés sont comparables dans leur ensemble. Toutefois le groupe de traitement compte 6,2 % plus de femme que d'homme au sein de l'échantillon total. Sachant qu'il y a en moyenne 53 % plus d'hommes que de femmes hospitalisées aux soins intensifs dans les hôpitaux Québécois [4], le sexe est un facteur de risque de progresser vers une maladie grave.

L'analyse des résultats a été réalisée selon « l'intention de traitement modifié », c'est-à-dire que les données de tous les patients ayant pris au minimum une dose de molnupiravir ou de placebo ainsi que les patients n'ayant pas été hospitalisés avant le début du protocole ont été analysées.

Pour ce qui est de la qualité du suivi des participants, l'étude rapporte peu d'abandon et peu de perte au suivi. Les participants n'ayant pas complété le protocole semblent également distribués dans chacun des groupes.

Malgré l'aspect prometteur de l'analyse intérimaire des résultats de l'étude, l'ampleur de l'effet et la précision de l'estimé ont été modifiés par l'analyse des résultats de l'échantillonnage total. Alors que l'analyse intérimaire rapportait une réduction du risque (relatif) d'hospitalisation ou de décès de 48 %, l'analyse de l'échantillon total rapporte une réduction du risque (relatif) de 30 %.

Pour ce qui est du nombre de patients à traiter (NNT) afin d'éviter un événement, l'analyse intérimaire suggérait un NNT d'environ 15 (IC 95 % : 9 à 41) alors que l'analyse des données de l'échantillon total rapporte un NNT d'environ 34 (IC 95 % : 17 à 1 156).

La disparité entre ces valeurs peut être attribuée au contexte évolutif de la situation épidémiologique. En effet, il est possible de soupçonner une augmentation de la proportion des cas attribuables au variant « Delta » dans la seconde partie de l'échantillonnage total, non inclus dans l'analyse intérimaire. Étant donné la chronologie de la propagation et la gravité accrue des symptômes secondaires au variant « Delta » dans la population non vaccinée [1] [2] [3], il est plausible que pour la seconde partie de l'échantillon total, une partie considérable des typages viraux non analysés au moment de la publication correspondaient au variant « Delta ». Cette observation expliquerait l'augmentation de la gravité des cas observés dans la seconde partie de l'étude et par conséquent, le nombre d'hospitalisation. Cette différence entre les résultats intérimaires

et les résultats obtenus suite à l'analyse de l'échantillon complet vient contribuer à la fragilité de cette étude.

Notons également le manque de signification statistique du risque d'hospitalisation ou de décès reliée directement à la COVID-19 dans l'échantillon total, l'intervalle de confiance à 95 % recoupant la valeur nulle.

Financement de l'étude

Les études affiliées au groupe d'étude MOVE-OUT ont été financées entièrement par Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD) et la majorité des chercheurs incluant l'auteur-ressources ont reçu du financement de MSD sous forme d'actions boursières et d'employés.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Il n'existe que très peu de données actuellement quant à l'utilisation du molnupiravir. Une revue systématique publiée en octobre 2021 recense seulement deux études de phase 1, une étude de phase 2 ainsi que les résultats intérimaires de l'étude du groupe MOVE-OUT.

Références

1. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern : a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [En ligne]. Août 2021 [cité le 12 fév 2022]. Disponible : [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00475-8)
2. Fisman DN, Tuite AR. medRxiv [En ligne]. Progressive increase in virulence of novel sars-cov-2 variants in ontario, canada ; 4 août 2021 [cité le 1^{er} fév 2022]. Disponible : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.2126050v3>
3. Centers for Disease Control and Prevention [En ligne]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ; [cité le 1^{er} fév 2022]. Disponible : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>
4. INSPQ [En ligne]. Données COVID-19 par vague selon l'âge et le sexe au Québec | INSPQ ; [cité le 1^{er} fév 2022]. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/age-sexe>

Disclaimer:

All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.