

Paxlovid : Pour en venir à bout avec l'essoufflement populationnel face à la COVID-19



Simon Frédéric Richard, 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 randomisé de bonne qualité méthodologique démontre l'efficacité et l'innocuité du Paxlovid chez les adultes atteints de la COVID-19 symptomatique légère à modérée, non hospitalisés, non vaccinés et à risque de complications.

Référence de l'article

Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W. et coll. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med., avril 2022; 386 : 1397-1408.

Adresse de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172054/>

Résumé structuré

Objectifs

Chez les adultes atteints de la COVID-19 symptomatique légère à modérée, non hospitalisés, non vaccinés et à risque de complications, est-ce que le Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) diminue le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou la mortalité, et ce, tout en étant sécuritaire ?

Conception

Essai clinique randomisé à double insu de phase II/III.

Contexte de soins

343 sites répartis dans 20 pays différents.

Participants

Patients majeurs, non vaccinés et sans antécédent d'infection au SRAS-Cov-2 documenté, ayant un diagnostic d'infection à la COVID-19 confirmé par un test PCR depuis moins de 5 jours, présentant des symptômes légers à modérés et ayant au moins un facteur de risque d'évolution défavorable.

Les principaux facteurs de risques sont d'avoir plus de 60 ans, une hémoglobinopathie, une insuffisance rénale chronique ou une hépatite chronique, un embonpoint ou obésité, de l'hypertension artérielle, une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, une insuffisance cardiaque (NYHA II à IV), une maladie pulmonaire obstructive ou un asthme modéré à sévère, un tabagisme actif, un état d'immunosuppression, un cancer, un VIH, un trouble neuro développemental ou une dépendance à un appareillage médical.

Les participants vaccinés ou ayant reçu du plasma de convalescent ou étant hospitalisés ou ayant un besoin d'hospitalisation anticipé d'ici 48h, les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les participants prenant des médicaments ayant un potentiel d'interaction avec le Paxlovid (métabolisé ou inducteur du cytochrome 3A4) ont été exclus de l'étude. À ceux-ci s'ajoutent ceux ayant un débit de filtration glomérulaire estimé à moins de 45ml/min/1,73m², une maladie hépatique active, une infection à VIH avec charge virale importante ou une autre infection systémique, toute comorbidité ayant requis une hospitalisation, de même qu'une chirurgie dans la dernière semaine ou toute autre condition de santé ayant menacé la vie du patient dans le dernier mois.

Interventions

Les participants ont été assignés aléatoirement selon un ratio de 1 pour 1 dans le groupe Nirmatrelvir 300 mg PO BID + Ritonavir 100 mg PO BID x 5 jours ou dans le groupe témoin placebo.

Dans le groupe traitement, 1 120 patients ont été randomisés et 1 053 ont complété le suivi de 34 jours alors que dans le groupe témoin placebo, 1 126 patients ont été randomisés et 1 049 ont complété le suivi de 34 jours.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement principal était l'incidence d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès toute cause au jour 28 dans le groupe ayant débuté le Paxlovid dans les 3 jours suivant le début des symptômes.

Le critère de jugement secondaire était l'incidence d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès toute cause au jour 28 dans le groupe ayant débuté le Paxlovid dans les 5 jours suivant le début des symptômes.

Résultats

Il y a eu une réduction significative du risque de 89% des hospitalisations liées à la Covid-19 et de décès toute cause au jour 28 dans le groupe ayant initié le traitement dans les trois premiers jours suivant l'apparition des symptômes (IC 95% - 72 à - 96%). La réduction du risque en valeur absolue a été de 5,8% (0,7% dans le groupe Paxlovid comparativement à 6,5% dans le groupe témoin placebo).

Les participants ayant initié la médication dans les cinq premiers jours suivant les symptômes ont eu une réduction du risque de 88% des hospitalisations liées à la Covid-19 décès et de décès toute cause au jour 28 (IC 95% : - 75 à - 94%). La réduction du risque en valeur absolue a été de 5,5% (0,8% dans le groupe Paxlovid comparativement à 6,3% dans le groupe témoin placebo). Il y a eu 9 décès, tous dans le groupe placebo.

Pour ceux qui est de l'innocuité du traitement, l'incidence d'effets indésirables a été de 7,8% pour le groupe Paxlovid comparativement à 3,8% pour le groupe témoin placebo. La dysgueusie (5,6 % contre 0,3 %) et la diarrhée (3 % contre 2 %) ont été retrouvées plus fréquemment dans les groupes traitements en comparaison avec le groupe placebo.

Néanmoins, on a rapporté moins d'effets secondaires toute causes confondues dans les groupes traitements (22.6%) que placebo (23,9%) durant la période d'observation. La fréquence d'effets indésirables graves est de 1,6% dans les groupes expérimentaux contre 6.6% dans le groupe placebo.

Conclusion des auteurs

Le traitement précoce d'adultes non vaccinés, atteints de la COVID-19 et symptomatiques, avec le Paxlovid a entraîné une diminution du risque de progression vers une COVID-19 grave de 89 % comparativement au placebo, et ce, tout en étant sécuritaire.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Après plus de deux ans de pandémie et de nombreuses vagues, la COVID-19 est toujours un sujet d'actualité. Jusqu'à il y a de cela quelques mois, uniquement des traitements de support étaient offerts, puis sont apparus des traitements avec des anticorps monoclonaux intra-veineux et enfin, des antiviraux intra-veineux ont été développés. Néanmoins, il persistait un besoin réel pour le développement d'un médicament oral réduisant la progression de la maladie vers les formes graves.

Sachant qu'il est démontré dans la littérature que certains facteurs de risque prédisposent à une probabilité deux fois plus grande de progression vers un COVID grave ainsi qu'un taux de mortalité cinq fois plus élevé, l'utilisation d'antiviraux oraux efficaces et sécuritaires pour le traitement ambulatoire sont d'une utilité clinique avérée.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé de bonne qualité méthodologique. Le processus de randomisation et d'assignation est avec ratio 1 :1 et a été stratifié par région géographique. De plus, les groupes sont comparables.

Il s'agit principalement de patients âgés en moyenne de 46 ans (18 à 88 ans) ayant de l'embonpoint (80,5%), un tabagisme actif (39%), de l'hypertension artérielle (32,9%), du diabète (12,2%), une maladie pulmonaire chronique (4,6%) et une pathologie cardiovasculaire (4,1%). Uniquement 21,7% de la population avait plus de 60 ans, 61% d'entre eux avaient au moins deux facteurs de risques tandis que moins d'un pourcent en avait quatre. Finalement, 71,4% des participants étaient d'origine caucasienne.

La perte au suivi est négligeable et symétrique avec un suivi de plus de 99% des patients randomisés dont 93% jusqu'à la fin de l'étude.

L'essai clinique a été cessé prématurément à la suite de la première analyse intérimaire planifiée. L'analyse des résultats a été réalisée selon le respect d'une méthode de Kaplan-Meier pour l'issue principale (taux d'hospitalisation et décès).

Les résultats sont importants et démontrent un impact significatif sur les taux d'hospitalisation ou de décès. Cette étude a démontré un nombre de sujets à traiter afin de prévenir une hospitalisation ou un décès (NNT) de 18 avec le Paxlovid dans les 3 premiers jours suivant l'apparition des symptômes et de 19 avec le Paxlovid dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

L'aspect multicentrique avec une bonne diversité géographique se révèle une force de l'étude. Toutefois les critères d'hospitalisation sont hétérogènes d'un pays à l'autre. La généralisation des résultats est limitée aux patients non vaccinés, ayant été exposé à la souche delta. De plus, l'exclusion de nombreux médicaments pouvant créer de l'interaction avec le Paxlovid est à considérer.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par Pfizer et 11 des 12 co-auteurs ont été rémunérés par celle-ci.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Bien qu'il n'existe pas, à ce jour, d'étude comparative entre les antiviraux intraveineux et le Paxlovid, l'utilisation précoce de Remdesivir a démontré une réduction du risque des hospitalisations de 87% en comparaison avec le placebo [1].

Néanmoins, la comparaison entre ces études est imprécise car celles-ci n'ont pas été complétées en présence des mêmes variants, qui sont en constante évolution. À titre informatif, 98% des participants à l'étude Paxlovid ont contracté la souche Delta, tandis que celle d'Omicron et de ses variants secondaires n'était pas représentée.

Pfizer a mis fin prématurément à l'étude « Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR) » en raison d'une absence d'efficacité de ce traitement chez les patients sans facteur de risque [2].

En avril 2022, l'INESS a rédigé une ordonnance individuelle préimprimée entourant le Paxlovid [3] afin de soutenir les cliniciens concernant les indications et contre-indications de cette molécule. Depuis, le Paxlovid a été ajouté sur leur algorithme de traitement contre la Covid-19 en ambulatoire pour les personnes à risque élevé de complications [4].

Références

1. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med 2021;386:305-315.
2. <https://www.businesswire.com/news/home/20220613005755/en/>
3. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/INESSS_OIPI_Paxlovid_VF.pdf
4. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Algorithme_traitement_COVID_ambulatoire_VF.pdf

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.

