



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



BaladoCritique : club de lecture médical

## Chez les adultes atteints de la COVID-19 d'intensité légère à modérée, non vaccinés et à risque de complications, est-ce que le nirmatrelvir/ritonavir diminue le risque d'hospitalisation reliée à la COVID-19 ou la mortalité toute cause tout en étant sécuritaire ?



*In symptomatic, nonhospitalized unvaccinated adults with mild to moderate COVID-19 at risk for progression to severe disease, does nirmatrelvir/ritonavir decrease the risk of COVID-19-related hospitalization or all-cause mortality while being safe?*

### 1. Mise en contexte

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) continue de faire des ravages dans le monde, deux ans après le début de la pandémie, avec près de 6 millions de décès (en date de février 2022) [1]. De plus en plus de médicaments efficaces contre la maladie sont disponibles, aussi bien pour le traitement ambulatoire [2,3] que pour le traitement intra-hospitalier [4–9]. Deux agents antiviraux oraux ont récemment fait l'objet d'études, le molnupiravir [10] et le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). L'essai clinique EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients) évalue l'efficacité et la sécurité du nirmatrelvir/ritonavir en ambulatoire [11].

### 2. Que démontre l'étude EPIC-HR ?

Dans cet essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique, 2246 adultes non vaccinés, sans antécédent d'infection à la COVID-19, non hospitalisés, présentant des symptômes de la COVID-19 d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins et à risque élevé de complications (c'est-à-dire avec au moins une condition à risque : âge  $\geq$  60 ans, embonpoint/obésité, tabagisme, hypertension, diabète, maladie cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, etc.) ont été assignés de façon aléatoire soit dans le groupe nirmatrelvir/ritonavir (nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg deux fois par jour pour 5 jours), soit dans le groupe placebo.

Les critères d'exclusion principaux étaient un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $<$  45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, une maladie hépatique active, une infection à VIH avec charge virale importante ou une autre infection systémique, l'utilisation de médicament métabolisé ou inducteur du CYP3A4, une grossesse ou l'allaitement.

Le critère d'efficacité primaire était une combinaison d'hospitalisation reliée à la COVID-19 ou de décès toute cause à 28 jours (dans la cohorte où le traitement a été débuté  $\leq$  3 jours depuis l'apparition des symptômes).

Les sujets inclus dans l'essai clinique étaient principalement des hommes (51 %), d'un âge médian de 46 ans (22 % avaient 60 ans et plus) ; 81 % avaient de l'obésité ou de l'obésité, 39 % étaient fumeurs actifs, 33 % étaient hypertendus, 12 % étaient diabétiques, 12 % avaient une maladie cardiaque grave et  $<$  1 % étaient

immunosupprimés. La durée des symptômes était  $\leq$  3 jours chez 66 % des sujets étudiés. Le variant responsable de la COVID-19 était le Delta dans 98 % (aucun Omicron). Les sujets inclus provenaient principalement des États-Unis (45 %) et d'Europe (17 %; Bulgarie, Ukraine, Russie, etc.).

Après 28 jours de suivi, dans la cohorte des patients traités dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes ( $n = 1379$ ), un événement du critère d'efficacité primaire a été rapporté chez 5 sujets (0,7 %) dans le groupe nirmatrelvir comparativement à 44 sujets (6,5 %) dans le groupe placebo, pour un rapport de risque instantané (RRI) de 0,11 (IC 95 % : 0,04–0,28 ;  $p < 0,001$ ). Cela correspond à un nombre de sujets à traiter (NST) pour éviter un événement d'environ 18 (IC 95 % : 13–26). Il y a eu 9 décès, tous dans le groupe placebo.

Dans la cohorte des patients traités dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes ( $n = 2085$ ), un événement du critère d'efficacité primaire a été rapporté chez 8 sujets (0,8 %) dans le groupe nirmatrelvir comparativement à 6,3 % des sujets dans le groupe placebo, pour un rapport de risque instantané (RRI) de 0,12 (IC 95 % : 0,06–0,25 ;  $p < 0,001$ ) à 28 jours de suivi. Il y a eu 12 décès, tous dans le groupe placebo.

Les analyses de sous-groupes pré-spécifiées ont démontré une efficacité possiblement supérieure chez les sujets de 65 ans et plus (NST = 7). Cependant, chez les sujets avec statut sérologique positif au départ, le traitement, bien qu'aussi efficace en terme de réduction du risque relatif (RRR), nécessitait de traiter un plus grand nombre de sujets afin d'éviter une complication vu le risque moindre de ceux-ci (NST 76 vs 10). À noter que l'essai clinique a été cessé prématurément, à la suite de la première analyse intérimaire par le comité de surveillance et de suivi (DSMB).

Pour ce qui est des effets indésirables, la fréquence de survenue de tout effet indésirable a été semblable dans les deux groupes de traitement (23 % comparativement à 24 %). Parmi les effets indésirables les plus fréquents, la dysgueusie (5,6 % contre 0,3 %) et la diarrhée (3 % contre 2 %) ont été retrouvées plus souvent dans le groupe nirmatrelvir.

L'essai clinique a été commandité par la compagnie Pfizer, qui a conçu et réalisé l'étude, a procédé à la collecte, l'analyse et l'interprétation des données et la rédaction du manuscrit. Onze des 12 co-auteurs de l'essai clinique étaient d'ailleurs employés par la compagnie.

### 3. Critique

L'essai clinique EPIC-HR porte sur un enjeu clinique important. Le grand nombre de sujets inclus lui procure une puissance statistique intéressante. Les résultats sont cliniquement significatifs avec un nombre de sujets à traiter relativement faible pour éviter un événement. L'efficacité du traitement semble comparable au sotrovimab et au remdésivir (avec une RRR de 85–87 %), mais bien plus facile à gérer par sa prise orale. De plus, l'efficacité du

traitement semble supérieure au molnupiravir (RRR de 30 % dans l'essai clinique MOVE-OUT).

Comme limitations de cette étude, le critère d'efficacité primaire était un composite de deux éléments d'importance différente (mortalité et hospitalisation). Le critère « hospitalisation reliée à la COVID-19 » est moins solide car les indications d'hospitalisation peuvent varier selon les pays, d'autant plus qu'une hospitalisation pour une autre raison, par exemple pour un effet indésirable du médicament, n'est pas comptabilisée dans le critère d'efficacité primaire. L'arrêt prématuré d'un essai clinique a tendance à surestimer le bénéfice d'un traitement. Enfin, la validité externe (ou généralisation des résultats) est limitée par l'inclusion de patients non vaccinés et principalement infectés avec le variant Delta, avec relativement peu de sujets âgés ou immunosupprimés. Les bénéfices procurés par le traitement dans le contexte épidémiologique actuel où prédomine le variant Omicron seront fort probablement moins importants que dans l'essai clinique étant donné le risque moindre d'être hospitalisé avec ce dernier.

#### Commentaires

L'essai clinique EPIC-HR démontre clairement qu'un traitement précoce au nirmatrelvir/ritonavir diminue de façon importante le risque d'hospitalisation et de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints de la COVID-19. Cependant, le besoin de traiter à l'intérieur de 5 jours de la survenue des symptômes, l'approvisionnement limitée, les interactions médicamenteuses nombreuses et le coût du médicament sont tous des obstacles qui limiteront l'utilisation du médicament [12]. Il n'en reste pas moins que le développement de ce traitement est une étape importante pour élargir notre arsenal afin de combattre la COVID-19 [13].

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les Pr Lanthier, Plourde et Cauchon déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Si vous voulez entendre une description plus détaillée de l'essai clinique, vous pouvez écouter l'épisode 46 de « Balado-Critique : club de lecture médical », sur iTunes, Stitcher ou au [www.baladocritique.com](http://www.baladocritique.com)

Vous pouvez aussi nous suivre sur Twitter à @baladocritique.

#### Annexe A. Flash code

Accédez à la description de l'étude en utilisant le lien (ou le code Flash) suivant :

[https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Infographie\\_EPIC-HR.png](https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Infographie_EPIC-HR.png)



#### Références

- [1] <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
- [2] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385(21):1941–50.
- [3] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022;386(4):305–15.
- [4] Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2022;386(8):693–704.
- [5] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
- [6] The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–502.
- [7] Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(9):790–802.
- [8] Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Resp Med* 2021;9(12):1407–18.
- [9] Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2022, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.211698>. Epub.
- [10] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386(6):509–20.
- [11] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
- [12] Heskin J, Pallett SJ, Mughal N, Davies GW, Moore LSP, Rayment M, et al. Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management. *Lancet* 2022;399(10319):21–2.
- [13] Rubin EJ, Baden LR. The potential of intentional drug development. *N Engl J Med* 2022, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2202160>.

L. Lanthier<sup>a</sup>

M.-É. Plourde<sup>b</sup>

M. Cauchon<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Département de médecine spécialisée, service de médecine interne générale, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

<sup>b</sup> Département de médecine nucléaire et radiobiologie, service de radio-oncologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

<sup>c</sup> Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval, Québec, QC, Canada  
Adresses e-mail : [luc.lanthier@usherbrooke.ca](mailto:luc.lanthier@usherbrooke.ca), [lanthier01@videotron.ca](mailto:lanthier01@videotron.ca) (L. Lanthier)

Disponible sur Internet le 28 février 2022