



## **Actualización sobre eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes con COVID-19 con alto riesgo de desarrollo de enfermedad grave**

Dres. Maite Inthamoussu, Federico Garafoni, Noelia Speranza

### **Introducción**

Molnupiravir es un antiviral análogo nucleosídico que inhibe la replicación del SARS-CoV-2, aumentando el número de alteraciones genéticas en el ARN.

En junio del 2022, el Centro de Información de Medicamentos (CIM) realizó un informe acerca de la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes COVID-19 leve-moderado hospitalizados no vacunados. Este informe surge a raíz de que en diciembre de 2021, dada la situación de emergencia y en función de los hallazgos del ensayo clínico MOVE-OUT, la Food and Drug Administration (FDA) otorgó una autorización de emergencia en 2021 para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada entidad en mayores de 18 años que presenten alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida hospitalización o muerte, y para quienes las opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 aprobadas no eran accesibles o clínicamente apropiadas <sup>(1)</sup>.

A fines de febrero de 2023, la European Medicines Agency (EMA) emite una nota informando que se rechaza la autorización de comercialización de molnupiravir. Esta conclusión se fundamenta en que la evidencia adjuntada por el laboratorio fabricante no fue suficiente para concluir que molnupiravir reduce el riesgo de hospitalización, muerte, disminución de los días de enfermedad o tiempo de recuperación en pacientes con alto riesgo de enfermedad grave. Asimismo, agrega que no fue posible identificar un perfil de pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico con este tratamiento. Por lo tanto, el beneficio-riesgo de molnupiravir es incierto <sup>(2)</sup>.

En el último informe, se realizó una búsqueda bibliográfica de las principales bases de datos al 1 de junio del 2022. En base a la información relevada, se concluye que la evidencia de uso de molnupiravir en pacientes con COVID-19 leve-moderado, ambulatorios, con riesgo de progresión a enfermedad grave y no vacunados es escasa. Asimismo, se concluye que no existe evidencia suficiente para apoyar el uso de molnupiravir en pacientes con COVID-19 hospitalizados y sería una indicación *off-label*. En caso de uso en este tipo de pacientes debería justificarse por otros motivos <sup>(3)</sup>. El principal estudio hasta esta fecha era el *MOVE-OUT*. Éste es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, multicéntrico que incluyó 1433 adultos (716 recibieron molnupiravir 800 mg c/12 horas por 5 días vs 717 con placebo), con COVID-19 leve a moderado (según criterios de severidad de la OMS), no hospitalizados ni vacunados, en los primeros 5 días del inicio de la enfermedad. La mayoría de los participantes fueron menores de 60 años, en ambos grupos. Entre los factores de riesgo incluidos como predictores de severidad se destacan: obesidad, diabetes mellitus, edad mayor a 60 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal



crónica (ERC), cáncer en actividad. Las primeras tres fueron las más representadas. Se excluyeron aquellos individuos que requerían hospitalización, baja tasa de filtrado glomerular (hemodiálisis), plaquetopenia (menor a 100.000), neutropenia (menor a 500) y aquellos con inmunización para SARS-Cov2. La variable primaria consistió en el porcentaje de participantes hospitalizados (asistencia hospitalaria mayor a 24 horas) o fallecidos a los 29 días desde la aleatorización, es decir una variable combinada de dos eventos. El porcentaje de pacientes hospitalizados o muertos a los 29 días (análisis por intención de tratar modificado) fue 7,3% para molnupiravir vs 14,1 % para placebo (diferencia de riesgo 6,8%, IC 95% [-11,4 a -2,4],  $p=0,001$ ) En análisis por intención de tratar modificado de todos los enrolados, 48 de los 709 participantes con molnupiravir sufrieron el evento a los 29 días (6.8%) comparado con 9.7% (68 de 699 pacientes) en el grupo placebo, con un diferencia porcentual de 3% (IC 95% de -5,1 a -0,1) El beneficio clínico se objetiva principalmente en aquellos con más de 3 días de inicio de sintomatología <sup>(3, 4)</sup>.

## Actualización de la evidencia 2023

Se realizó una nueva búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos (Pubmed, Lilacs, Cochrane, RedETSA, INAHTA), utilizando los términos MeSH de la última consulta ("molnupiravir" AND "efficacy" OR "safety"), restringiendo por fecha (desde 01 de junio de 2022). Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) e informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).

La búsqueda en Pubmed, Lilacs y Cochrane arrojó 51 resultados, de los cuales se seleccionaron 4 ECA, 1 metaanálisis publicado en abril del 2023, el documento de recomendaciones de la OMS y 1 ETS, por responder a la pregunta de investigación planteada.

Se encuentra en realización un revisión sistemática por parte de la Colaboración Cochrane, que evaluará la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes con COVID-19 leve o moderada <sup>(5)</sup>.

## Resultados

### Eficacia

#### Ensayos clínicos controlados

En la tabla 1 se muestran los resultados de los principales hallazgos de los ECA seleccionados.

**Tabla 1. Resultados de los ECA seleccionados.**

	Población	Intervención/comparador	Variable primaria	Resultados
Zou R. y cols. <sup>(6)</sup>  2022  ECA, controlado, 2:1	Mayores de 18 años y menores de 80 años  Hospitalizados por infección leve-moderada por SARS-CoV-2 variante Omicron  Inicio de síntomas < 5 días	Molnupiravir 800 mg c/12 h <i>versus</i> Placebo  Por 5 días	Tiempo hasta resultado de HNF SARS-CoV-2 negativo	n=107  <i>Edad media:</i> - Molnupiravir: 39 años [20-63] - Control: 42 años [22-61]  <i>Vacunación:</i> - Molnupiravir: 29% 2 dosis, 62% 3 dosis - Control: 35% 2 dosis, 58% 3 dosis  <i>Variable primaria:</i> Molnupiravir 9 días (IC 95% 7-9) <i>versus</i> 10 días grupo control (IC 95% 9-11 días); p=0,0092  Sin diferencias estadísticamente significativas en resolución sintomática
Sinha S. y cols. <sup>(7)</sup>  2022  ECA fase III, abierto	Mayores de 18 años y menores de 60 años  Ambulatorios  Con infección leve por SARS-CoV-2  Inicio de síntomas < 5 días	Molnupiravir 800 mg c/12 h <i>versus</i> Tratamiento habitual*  Por 5 días  <i>* Podía incluir ivermectina o hidoxicloroquina</i>	Hospitalización al día 14	n=1218  <i>Edad media:</i> 35 años  <i>Variable primaria:</i> Molnupiravir 1,5% <i>versus</i> control 4,3% (diferencia de riesgo de 2,8%; IC 95% [-4,65 a -0,9]; p=0,0053])
Khoo S. y cols. <sup>(8)</sup>  2023	Mayores de 18 años  Ambulatorios	Molnupiravir 800 mg c/12 h <i>versus</i> Placebo	Tiempo hasta resultado de HNF SARS-CoV-2 negativo	n=180  <i>Edad media:</i> 43 años [28-55]



<i>ECA, controlado, 2:1, fase II</i>	Con infección leve-moderada por SARS-CoV-2  Inicio de síntomas < 5 días	Por 5 días		<i>Vacunación:</i> - Molnupiravir: no 51%, si 49% - Control: no 51%, si 49%  <i>Variable primaria:</i> Molnupiravir 8 días (IC 95% 8-9) versus 11 días grupo control (IC 95% 10-11 días); p=0,032
Butler C. y cols. <sup>(9)</sup>  2023  <i>ECA abierto, adaptativo</i>	Mayores de 50 años o mayores de 18 con comorbilidades relevantes  Ambulatorios  Con infección leve-moderada por SARS-CoV-2  Inicio de síntomas < 5 días	Molnupiravir 800 mg c/12 h <i>versus</i> Tratamiento habitual  Por 5 días	Hospitalización o muerte por todas las causas al día 28	n=26.411  <i>Edad media:</i> 56 años [DE 12]  <i>Vacunación:</i> - 94% 3 dosis  <i>Variable primaria:</i> Sin diferencias entre los grupos en la variable primaria (frecuencia absoluta 1%).  <i>Mortalidad:</i> molnupiravir 3 pacientes versus control 5 pacientes

Se destaca que 3 ECA fueron realizados con participantes no hospitalizados. Asimismo, la edad media de los participantes fue menor a 60 años en todos los casos, la mayoría vacunados contra la COVID-19 (este dato no está descrito en el estudio de Sinha y cols.).

En cuanto a las comorbilidades de la población estudiada, Sinha y cols. reportan una prevalencia de diabetes mellitus y de hipertensión menor a 1% y de obesidad de 3% aproximadamente. En este estudio es llamativa la administración de ivermectina como tratamiento concomitante en un porcentaje considerable de pacientes (molnupiravir 49% versus control 77%), probablemente vinculado al diseño abierto.

Butler y cols. reportan una prevalencia de 69% de comorbilidades, dentro de ellas las más frecuente patologías pulmonares (23%), hipertensión (22%), obesidad (15%),



diabetes (12%), inmunodeficiencia (9%), cardiopatías (8%), neurológicas (3%) y renales (2%).

Del resto de los estudios analizados, no se encontró información sobre la prevalencia de comorbilidades.

#### Metaanálisis

Un metaanálisis publicado en abril del 2023 tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes con COVID-19 leve o moderada<sup>(10)</sup>. Se incluyeron 9 ECA (n=30.472; rango 18 a 25.783 participantes), la mayoría analizados en este informe y en el de junio 2022. La variable primaria fue muerte y hospitalización a los 29 días; sus resultados se reportan en la tabla 2. Ocho estudios incluyeron pacientes ambulatorios. La edad media de la población estudiada varió de 35 a 56,6 años. La dosis de molnupiravir utilizada fue de 800 mg c/12 horas por 5 días.

**Tabla 2. Resultados de las variables primarias del metaanálisis.**

	RR [IC 95%]	Diferencia de riesgo	Heterogeneidad ( $I^2$ )	Certeza de la evidencia
Mortalidad 8 ECA	0,43 [0,20- 0,94]	0,1%	0%	Moderada
Hospitalización 7 ECA	0,67 [0,45- 0,99]	1,4%	51%	Moderada

En el caso de mortalidad, 1 ECA (Fisher y cols<sup>(11)</sup>.) fue considerado de alto riesgo de sesgo, mientras que el resto de bajo riesgo. Para la variable hospitalización, la totalidad de los ECA se consideró con bajo riesgo de sesgo.

Se destaca que para ambas variables, el mayor peso a los resultados fue aportado por el estudio MOVE-OUT<sup>(4)</sup> y el estudio de Butler C. y cols<sup>(9)</sup>.

#### Seguridad

En cuanto al perfil de riesgo, la nueva evidencia no genera cambios en los efectos adversos ya conocidos. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son leves y constituyen diarrea, náuseas y mareos<sup>(12)</sup>.

#### Recomendaciones OMS

La última revisión sistemática viva de la OMS sobre tratamientos farmacológicos para pacientes con COVID-19 fue actualizada en enero del 2023.

En el caso de molnupiravir, la evidencia fue actualizada por última vez en marzo del 2022. Se realiza una recomendación condicional de uso de molnupiravir en pacientes con COVID-19 no-grave con alto riesgo de hospitalización (excluyendo mujeres



embarazadas y en período de lactancia y población pediátrica). Esta recomendación surge del análisis de 6 ECA (4796 participantes), incluyendo el ensayo MOVE-OUT. La certeza de la evidencia se clasificó como de moderada calidad en la disminución de la hospitalización, resolución sintomática, de baja calidad para mortalidad, de muy baja calidad para ventilación mecánica y de alta calidad para efectos adversos que determinaron discontinuación <sup>(13)</sup>.

## Recomendaciones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un informe de ETS elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) elaborado en enero del 2022 y actualizado en julio del 2022, evaluó la eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de molnupiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina. Se identificaron 2 revisiones sistemáticas y 6 ECA (3.653 pacientes) <sup>(14)</sup>.

Se concluye que:

- En pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune, existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente se asocie a una reducción importante (mayor a 1%) en las hospitalizaciones.
- En pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y sin factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune, existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente no tenga un efecto importante (mayor a 1%) para prevenir hospitalizaciones. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en contra de su uso en este subgrupo.
- En personas expuestas al SARS-COV-2 o pacientes con enfermedad severa o crítica, no ha sido evaluado su uso.

## Recomendaciones de GPC

La guía para el manejo y tratamiento de pacientes con COVID-19 de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en su última actualización (mayo 2023) recomienda el uso de molnupiravir en pacientes ambulatorios mayores de 18 años con COVID-19 leve-moderada con alto riesgo de progresión a enfermedad severa, ante la ausencia de otra opción terapéutica. Esta recomendación es condicional y con baja certeza de la evidencia; se basa en 5 ECA. Se señala que otras opciones terapéuticas incluyen nirmatrelvir/ritonavir o remdesivir por 3 días <sup>(15)</sup>.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía para el tratamiento de la COVID-19 recomienda considerar la utilización de molnupiravir en pacientes con COVID-19 sin necesidad de oxigenoterapia, dentro de los primeros 5 días del inicio de los síntomas y con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave<sup>(16)</sup>. Asimismo, recomienda a la hora de la decisión terapéutica considerar la respuesta a la vacunación



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 14 No.2

Julio 2023

# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

previa, comorbilidades u otros factores de riesgo y la evolución de la enfermedad. Esta recomendación es condicional y sustentada por el estudio MOVE-OUT<sup>(4)</sup> y el ECA de Fisher W. y cols <sup>(11)</sup>. Asimismo, se considera que la certeza de la evidencia es baja y que el beneficio neto podría ser pequeño.





## Conclusiones

La nueva evidencia analizada no sustenta el uso en pacientes ambulatorios y hospitalizados por COVID-19. El beneficio clínico sobre la mortalidad y hospitalización no es claro, existiendo evidencia que muestra que no hay diferencias significativas comparado con tratamiento estándar. Se agrega la escasa evidencia sobre el riesgo de uso de molnupiravir, dado que su perfil de efectos adversos está poco caracterizado.

Por lo tanto, el balance riesgo-beneficio presenta incertidumbres.

Asimismo, la EMA no autorizó su comercialización por estos mismos motivos y en Estados Unidos persiste con una autorización de emergencia.

No está incluido como primera recomendación en ninguna guía de tratamiento vigente.

Por último, el perfil de pacientes donde parecería haber beneficio no coincide con el incluido en las recomendaciones, por lo que tampoco puede sustentarse el uso por este motivo.

## Bibliografía

1. Food and Drug Administration: news release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. Diciembre 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
2. European Medicines Agency. Lagevrio®. Marzo 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>
3. Centro de Información de Medicamentos. Eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes COVID-19 leve-moderado hospitalizados no vacunados. Junio 2022. Disponible en: [https://www.cimuguay.hc.edu.uy/images/CONSULTAS\\_2022/21.pdf](https://www.cimuguay.hc.edu.uy/images/CONSULTAS_2022/21.pdf)
4. Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D., et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
5. Ochodo EA, Owino E, Nyagol B, Fox T, McCaul M, Kredo T, Cohen K, Rupali P. Molnupiravir for treating COVID- 19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 8. Art. No.: CD015381. DOI: 10.1002/14651858.CD015381. Accessed 30 May 2023.
6. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, Peng J, Yang X, Liu M, Zhang C, Yuan J, Wang H, Li S, Lu H, Zhong W and Liu Y (2022) Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. Front. Pharmacol. 13:939573. doi: 10.3389/fphar.2022.939573





7. Sinha S, N K, Suram VK, et al. Efficacy and Safety of Molnupiravir in Mild COVID-19 Patients in India. *Cureus*. 2022;14(11):e31508. Published 2022 Nov 14. doi:10.7759/cureus.31508
8. Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G, et al. Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e1]. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):183-195. doi:10.1016/S1473-3099(22)00644-2
9. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281-293. doi:10.1016/S0140-6736(22)02597-1
10. Gao Y, Liu M, Li Z, Xu J, Zhang J, Tian J. Molnupiravir for treatment of adults with mild or moderate COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2023 Apr 20]. *Clin Microbiol Infect*. 2023;S1198-743X(23)00185-4. doi:10.1016/j.cmi.2023.04.014
11. Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabl7430. doi:10.1126/scitranslmed.abl7430
12. Food and Drug Administration (FDA). Lagevrio®. Consultada mayo 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155054/download>
13. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 J anuary 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/ 2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Lic ence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Actualizaciones basadas en evidencia COVID-19: molnupiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID-19 N°14. Julio 2022. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/04/informe\\_rapido\\_covid-19\\_n-14-molnupiravir\\_8-7-2022.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/04/informe_rapido_covid-19_n-14-molnupiravir_8-7-2022.pdf)
15. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Mayo 2023. Disponible en: [https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-tx-and-mgmt\\_version-10.2.1.pdf](https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-tx-and-mgmt_version-10.2.1.pdf)
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Marzo 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>