

Lima, agosto de 2021

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 08-2021

Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Nota Técnica N° 08-2021: Eficacia y seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19

PATOLOGÍA: COVID-19

FECHA: Agosto del 2021

ANTECEDENTES

El presente informe se realiza a solicitud del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud, y tiene como objetivo identificar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de Molnupiravir en el tratamiento de COVID-19

ANÁLISIS

I. MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos que consulta 10 bases de datos incluyendo Medline, EMBASE, LILACS, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) entre otros. La búsqueda se realizó el 13/08/2021. Los detalles de la metodología de búsqueda utilizada por L·OVE se encuentra disponible en: <https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a§ion=methods&classification=all>.

Adicionalmente se consultó el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Clinicaltrials.gov de los Institutos de Salud Pública de Estados Unidos (NIH) para identificar los ensayos en curso.

La pregunta PICO abordada es:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19?

P	Pacientes adultos hospitalizado con COVID 19 leve a severo Ámbito: Hospitalario Ambulatorio
I	- Molnupiravir
C	- Placebo - Cuidado estándar o habitual
O	- Eficacia: mortalidad, tiempo hasta la PCR negativa para SARS-CoV-2 en muestras respiratorias, progresión a ventilación mecánica, mejoría clínica. - Seguridad: eventos adversos

Para este informe, los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos controlados que reporten la eficacia y seguridad para al menos uno de los desenlaces de interés.
- Idioma: inglés o español

- Se excluyeron estudios preclínicos, series de casos, reportes de casos, reportes breves y cartas al editor

II. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 34 artículos, a la lectura de título y resumen fueron seleccionados 11, solo 3 respondían a la pregunta PICO.

2.1. Características de los estudios incluidos

Se identificaron 03 estudios que cumplieron con los criterios de selección: 2 ensayos clínicos en fase I y uno en fase II. Dentro de los resultados, 2 de los reportes corresponden a manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares, lo que implica que éstos podrían modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación y no es posible garantizar que respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean finalmente publicados.

2.1.1. Ensayos fase I

Painter et al 2020, desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado controlado de fase I, doble ciego con la finalidad de evaluar seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Molnupiravir comparado con placebo. Se usaron dosis ascendentes únicas (600 mg de molnupiravir o placebo) y múltiples de molnupiravir (50 y 800 mg de molnupiravir o placebo) sujetos sanos (1).

Khoo et al 2021, como parte de AGILE (plataforma de Fase Ib/IIa de múltiples terapias candidatas para Sars-Cov-2) desarrollaron un análisis para determinar la seguridad y tolerabilidad de dosis ascendentes de Molnupiravir en pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, al día 5 días posterior del inicio de síntomas, con enfermedad leve o moderada. Fueron usados niveles de dosificación de Molnupiravir de 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg durante 5 días (2).

2.1.2. Ensayos fase II

Fischer et al 2021, desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego, para evaluar seguridad, tolerabilidad y eficacia en la reducción del aislamiento, tiempo hasta la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 hasta los 28 días de iniciado el tratamiento. Incluyeron adultos asignados al azar a un grupo de Molnupiravir 200 mg/ 2 veces /día V.O. vs placebo y otro grupo de Molnupiravir de 400 u 800 mg/ 2 veces/día vs placebo. Fueron incluidos 204 participantes fueron asignados al azar y 202 recibieron al menos 1 dosis de molnupiravir o placebo (3).

2.2. Hallazgos identificados

2.2.1. A partir de Ensayos fase I

El ensayo de fase I incluyó 120 adultos de entre 19 y 60 años, respecto a las dosis únicas, el 37.5% reportaron eventos adversos, solo se reportó un evento moderado (cefalea) con el uso de Molnupiravir de 400 mg. Al evaluar las dosis ascendentes, el 44.6% reportaron un evento adverso, el 7,1% reportó diarrea en ambos grupos (Molnupiravir vs placebo). Uno de los sujetos del grupo de intervención

interrumpió recibir el tratamiento (4° día) debido a erupción cutánea leve, troncal, macopapular y pruriginosa (1).

El análisis del ensayo fase IIb/IIa fue realizado en 18 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, distribuidos en 3 cohortes de evaluación en ambos brazos (Molnupiravir 300, 600 y 800 mg vs cuidado estándar). Ningún participante, de ninguna de las 3 cohortes presentó toxicidad limitante de la dosis (DLT). Al día 7, la dosis de 800 mg presentó una tasa de DLT de 11.0% (IC 95% 1.8 a 30.4%), y en el grupo control una toxicidad adicional estimada del 7.4%; respecto a la probabilidad de toxicidad adicional $\geq 30\%$ para el grupo de Molnupiravir comparado con el grupo control que presentó solo 0,9%. Los autores recomiendan la dosis de 800 mg como dosis para el estudio de fase II (2).

2.2.2. A partir de Ensayos II

Un ensayo fase IIa, en 202 sujetos, que fueron asignados a 4 grupos: placebo (n=62), Molnupiravir de 200 mg (n=23), Molnupiravir 400 mg (n=62) y Molnupiravir de 800 mg (n=55). Al inicio del estudio, se reportó un 43,5% de aislamiento del virus SARS-CoV-2, estos valores disminuyeron al día 3: molnupiravir 800 mg 1,9 % (1/53) vs control 16, 7% (9/54) y al día 5: molnupiravir 400mg 0% (0/42); 800mg 0% (0/53) vs control 11,1% (6/54). Para el desenlace de negatividad del SARS-CoV-2 al final del estudio, el 92,5% del grupo de 800mg logró el desenlace, comparado con 91,3% en el grupo de 200mg; 78,7% en el grupo de 400 mg y 80,3% en el grupo control. Respecto al desenlace de detección de anticuerpos al día 28, el 99,2% del grupo de molnupiravir desarrollaron anticuerpos contra SARS-CoV-2, comparado con 96,5% del grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes al uso de Molnupiravir fueron dolor de cabeza, insomnio y aumento de la alanina aminotransferasa reportado en 4 participantes. Dos de los que recibieron la dosis de 400 mg presentaron accidente cerebro vascular y disminución de la saturación de oxígeno, mientras que 1 presentó insuficiencia respiratoria aguda al recibir la dosis de 800 mg. No hubo diferencias entre los grupos sobre la duración o gravedad de síntomas (3).

Estudios en curso

Se identificaron 4 ECAS en curso registrado en EE.UU:

ID	Título	Estado	Fase
NCT04405739	The Safety of Molnupiravir (EIDD2801) and Its Effect on Viral Shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID)	Reclutando	Fase 2
NCT04575584	Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-001)	Reclutando	Fase 2 y 3
NCT04575597	Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002)	Reclutando	Fase 2 y 3
NCT04405570	A Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With COVID-19	Completado	Fase 2

CONCLUSIONES

1. Se identificaron 3 estudios, dos ensayos clínicos de fase I y uno de fase II. Dos ensayos evalúan la seguridad y tolerabilidad de una dosis de Molnupiravir comparada con placebo o cuidado estándar para ser usada en otra fase.
2. Los estudios de fase I, reportan la incidencia de eventos adversos evaluados para el uso de Molnupiravir en dosis desde 200 hasta 800 mg vía oral. Sin embargo, recomiendan la dosis de 800 para futuros estudios.
3. Un estudio de fase II, sugiere el uso de Molnupiravir para reducir la replicación del virus en etapas tempranas de la enfermedad, siendo que en el grupo en el que se presentaron mejores resultados fue con la dosis de 800 mg en solo 55 participantes comparado con 62 participantes en el grupo de 400 mg, 23 en el grupo de 200 mg y 62 en el grupo placebo.
4. No existe evidencia sobre la eficacia o efectividad del uso de Molnupiravir para el tratamiento profiláctico, o terapéutico contra COVID-19, pues los ensayos clínicos desarrollados aún se encuentran en fases iniciales para determinar la dosis adecuada con mejores resultados clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* el 19 de abril de 2021;65(5):e02428-20.
2. Khoo SH, FitzGerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a phase 1, dose-escalating, randomised controlled study [Internet]. 2021 may [citado el 18 de agosto de 2021] p. 2021.05.03.21256309. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.03.21256309v1>
3. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19 [Internet]. 2021 jun [citado el 18 de agosto de 2021] p. 2021.06.17.21258639. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1>

Autores

Karen Huaman¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.