

Lima, enero de 2022

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 002-2022

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

(Actualización enero 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Nota Técnica COVID-19 N° 02-2022: Eficacia y seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19

PATOLOGÍA: COVID-19

FECHA: enero del 2022

ANTECEDENTES

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

Esta información ya ha sido compilada por la UNAGESP en un reporte previo de la serie Nota Técnica (SNT):

- **SNT N° 08-2021:** Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19 (1).

ANÁLISIS

I. INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, sigue presentando múltiples variantes, el espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte. Actualmente, existen vacunas eficaces para prevenir COVID-19, y se están desarrollando otras más nuevas para la prevención del COVID-19 grave, asimismo algunos medicamentos muestran resultados promisorios para prevenir y combatir esta enfermedad. Sin embargo, se carece de fármacos antivirales eficaces para combatir esta enfermedad. Aunque algunos de los medicamentos han recibido recientemente una autorización de uso de emergencia (EUA) para COVID-19, todos estos agentes farmacéuticos deben administrarse en entornos hospitalarios. Este documento fue elaborado para actualizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de Molnupiravir en el tratamiento de COVID-19.

II. OBJETIVO

El objetivo de este documento es actualizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de Molnupiravir en el tratamiento de COVID-19, mejorando los desenlaces de los pacientes, y/o previniendo la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2.

III. MÉTODOS:

En la **SNT N° 08-2021:** Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19, se realizó una búsqueda sistemática hasta el 13 de agosto de 2021 en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos y 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; para este informe de actualización, 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

Se consideró la siguiente estructura PICO para la búsqueda:

Formulación de pregunta PICO

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

P	Pacientes adultos hospitalizados 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 esta actualización de la Nota Técnica, 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 29 de diciembre de 2021, basada en las preguntas PICO de la **SNT N° 08-2021**: Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19. Los detalles de la metodología de búsqueda actualizada y utilizada por la plataforma L.OVE se encuentra disponible en:

https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a&intervention=5f7c41fd3d05154b3dbe2a22&intervention_variable=603b9fe03d05151f35cf13dc&classification=primary-study

IV. RESULTADOS

- En la **SNT N° 08-2021**, se identificaron 34 artículos, a la lectura de título y resumen fueron seleccionados 11, solo tres respondían a la pregunta PICO y cumplían con los criterios de selección: dos fueron ensayos clínicos de fase I y uno en fase II (Tabla 01) y cuatro ensayos registrados en EE.UU (Tabla 02).

Tabla N° 01 Características de los ensayos fase I y fase II

Ensayos fase I		Ensayos fase II	
Autor y año	Painter et al 2020	Khoo et al 2021	Fischer et al 2021
Tipo de estudio	ECAC de fase I, doble ciego.	AGILE (plataforma de Fase Ib/IIa de múltiples terapias candidatas para Sars-Cov-2)	ECAC doble ciego
Finalidad	Evalúa seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Molnupiravir comparado con placebo.	Evalúa seguridad y tolerabilidad de dosis ascendentes de Molnupiravir en pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR al día 5 días posteriores del inicio de síntomas, con enfermedad leve o moderada.	Evalúa 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.
Dosificación	Dosis ascendentes únicas (600 mg de molnupiravir o placebo) y Múltiples de molnupiravir (50 y 800 mg de molnupiravir o placebo) sujetos sanos.	Molnupiravir de 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg durante 5 días	Adultos asignados al azar. 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.
Hallazgos identificados	<ul style="list-style-type: none"> - Incluyo 120 adultos de entre 19 y 60 años, respecto a las dosis únicas. - El 37.5% reportaron eventos adversos. - Se reportó un evento moderado (cefalea) solo con el uso de Molnupiravir de 400 mg. <p>Dosis ascendente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Análisis del ensayo fase IIb/IIa</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). 	<ul style="list-style-type: none"> - Un ensayo fase IIa, en 202 sujetos, que fueron asignados a 4 grupos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo (n=62), 2. Molnupiravir de 200 mg (n=23), 3. Molnupiravir 400 mg (n=62) y 4. Molnupiravir de 800 mg (n=55). <p>Al inicio del estudio</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Al día 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 800 mg 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. - Desenlace de detección de anticuerpos al día 28, el 99.2% del grupo de molnupiravir desarrollaron Ac contra SARS-CoV-2, comparado con 96,5% del grupo placebo. 	

	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
--	---	---

Tabla 02. Ensayos clínicos registrados en curso 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

- Para la actualización de esta Nota Técnica, se identificaron 35 artículos, a la lectura de título y resumen fue seleccionado una Revisión Sistemática (RS), que respondía a la pregunta PICO (Kumar S. et al). Esta revisión incluye los mismos ensayos de fase I (Painter et al y Khoo et al) y fase II (Fischer et al) que fueron mencionados en el informe de la SNT N° 08-2021 y los resultados de los estudios siguen siendo los mismos.
- En cuanto a estudios de fase III, la RS de Kumar S et al. reporta tres con resultados preliminares no revisados por pares (Los resultados encontrados se muestran en la tabla 3), tres fueron suspendidos debido a que el medicamento no demostró beneficio clínico, mientras que 10 estudios aún se encuentran en curso.
- Uno de los principales estudios aleatorizados doble ciego de fase 2/3 (MOVE-IN) que se planificó para evaluar la eficacia y seguridad de Molnupiravir en dosis de 800 mg dos veces al día en pacientes hospitalizados por COVID-19, fue suspendido por una junta independiente de monitoreo de seguridad debido a la falta de beneficio clínico.
- Un ensayo de fase 3 (MOVE-OUT) detuvo tempranamente el reclutamiento de más participantes de acuerdo a la recomendación de un comité de seguimiento de datos independiente, debido a

resultados positivos durante el análisis intermedio (Tabla N° 03).

- Existen otros dos estudios de fase 3 realizados en la India que también muestran algunos resultados provisionales (Tabla N° 03).
- Algunos ensayos de fase 3 han sido suspendidos por falta de beneficio clínico, un ensayo multicentrico registrado en EE.UU (pacientes COVID-19 leve, moderado, grave, excluyendo críticos) y otros dos desarrollados en la India (pacientes COVID-19 moderado). Las características y principales resultados se muestran en la tabla N° 04.
- Otros 10 ensayos de fase 2 y 3 se encuentran en curso con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de molnupiravir. Uno en pacientes no COVID-19 para evaluar la prevención de la enfermedad con el uso del medicamento, otro en pacientes leves a moderados que se encuentren hospitalizados. De los ocho ensayos en India, dos son en pacientes moderados mientras que los otros seis en leves (Tabla N° 05).
- La Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU - FDA en su publicación el día 23 de diciembre, emitió una autorización de uso de emergencia adicional para el tratamiento del COVID-19 leve a moderada en adultos con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2 y quienes tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave. De acuerdo a la FDA:
 - El molnupiravir está disponible solo con receta médica y debe iniciarse el tratamiento dentro de los 5 primeros días de los síntomas previo diagnóstico de COVID-19.
 - Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento óseo y cartilaginoso. Asimismo, no está recomendado en el embarazo, por daño fetal.
 - No está autorizado para la prevención de COVID-19 o para el inicio del tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19, no se ha observado ningún beneficio del tratamiento en personas cuando el tratamiento se inició después de la hospitalización por COVID-19.
- El comité de medicamentos humanos de la EMA (CHMP), el 19 de noviembre de 2021, emitieron recomendaciones sobre el uso de molnupiravir o MK 4482 para el tratamiento de COVID-19. Actualmente no se encuentra autorizado para su comercialización en la UE, pero el comité de EMA sugiere que puede usarse para tratar a adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. La EMA emitió este consejo para apoyar a las autoridades que tienen que decidir sobre el posible uso temprano antes de la comercialización, como en situaciones de emergencia (incremento de tasas de infección y muerte por COVID-19). En cuanto a la seguridad, los efectos secundarios notificados con mayor frecuencia durante el tratamiento y en los 14 días posteriores a la última dosis fueron diarrea, náuseas, mareos y dolor de cabeza, todos ellos leves o moderados, no está recomendado en el embarazo. Además, el 14 de diciembre de 2021, la EMA revisa nuevos datos sobre la eficacia de molnupiravir para el tratamiento de COVID-19, las recomendaciones anteriores se mantienen sin cambios.



Tabla N° 03 Características de los estudios de fase III con resultados preliminares

País	Identificador	Tipo de estudio	Severidad de COVID-19	Resultados	Efectos secundarios	Limitaciones
Estudios de fase III						
Multicéntrico	NCT04575597 MOVE-OUT	775 pacientes Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (DBRPC)	Leve a moderado con 1 factor de riesgo No hospitalizados	<p>El estudio encontró que en el análisis por intención a tratar para el desenlace de disminución de riesgo de hospitalización o muerte al día 29, el 6.8% (48/709) logró el resultado en el grupo de molnupiravir en comparación con 9.7% (68/699 participantes) en el grupo de placebo (diferencia, 3.0 puntos porcentuales (IC 95%, -5.9 a -0.1).</p> <p>Sin embargo, en el análisis específico la diferencia en el riesgo de hospitalización o muerte hasta el día 29 favoreció al placebo sobre el molnupiravir solo en pacientes con anticuerpos contra la nucleocápsida del SARS-CoV-2 al inicio del estudio (aRR 2.3, IC 95% -1.7 a 7.1); personas con baja carga viral al inicio del estudio (aRR 0.0, IC 95% -7.1 a 6.7) ; con diabetes al inicio del estudio (aRR 1.4, IC 95% -8.2 a 11.1). *aRR (reducción del riesgo absoluto).</p> <p>Molnupiravir se asoció con mayores reducciones desde el inicio en la carga viral media que el placebo en los días 3.5 (al final del tratamiento) y 10.</p>	<p><i>En brazo de molnupiravir y placebo.</i></p> <p>Eventos adversos (EA) más frecuentes en ≥ 2% de sujetos fue neumonía por Covid-19 (6.3 % molnupiravir vs 9.6 % placebo), diarrea (2.3 % vs 3.0 %) y neumonía bacteriana (2.0 % vs 1.6 %). Empeoramiento de COVID-19 en 7.9% vs 9.8%. EA en ≥ 1% de sujetos fueron diarrea (1.7 % vs 2.1 %), náuseas (1.4 % vs 0.7 %) y mareos (1.0% vs 0.7%).</p> <p>Un sujeto en cada uno de los grupos presentó recuento de plaquetas posbasal por debajo de 50 000 por microlitro, de acuerdo a criterios preespecificados.</p> <p>Menos personas del grupo de molnupiravir interrumpieron el tratamiento en comparación con el grupo de placebo (1.3% frente a 3.4%, respectivamente).</p> <p>Se informó una (0.1 %) muerte en el grupo de molnupiravir en comparación con nueve (1.3 %) muertes en el grupo de placebo el día 29. El riesgo de muerte por todas las causas fue menor en 89 % (IC 95 %, 14 a 99) con molnupiravir que con placebo, todos fueron hospitalizados antes de morir y los investigadores sugirieron que la causa estaba relacionada a COVID-19.</p>	<p>Análisis intermedio de solo 775 de un total de 1850, que incluye solo el 54.1 % de la muestra totalmente aleatoria, no revisado por pares. Realizado en población no hospitalizada y no vacunada. Los estimadores de riesgo no fueron ajustados.</p>



País	Identificador	Tipo de estudio	Severidad de COVID-19	Resultados	Efectos secundarios	Limitaciones
India	CTRI / 2021/05/03373 9	741 pacientes Etiqueta abierta Aleatorizado Controlado con placebo	Leve	<p>Utilizando una dosis de molnupiravir 800 mg (4 × 200 mg) cada 12 h (dos veces al día) durante 5 días más cuidado usual reportaron:</p> <p>Mejoría clínica (disminución de 2 puntos en la Clinical Progression Scale de la OMS) en molnupiravir frente a placebo:</p> <p>Día 5 (63.4% frente a 22.3%, respectivamente; p <0.0001), Día 10 (79.0% frente a 49.5%, respectivamente; p <0.0001) y Día 14 (81.6% vs 73.2%, respectivamente; p = 0.02).</p> <p>Tiempo más rápido para la mejoría clínica en molnupiravir frente a placebo (tiempo medio de 8 días frente a 12 días, respectivamente; p = 0.0001).</p> <p>Mayor negatividad de RT-PCR (todos p <0.0001) en molnupiravir frente a placebo en el día 5 (77.4% frente a 26.1%, respectivamente), Día 10 (94.0% frente a 57.2%, respectivamente) y día 14 (97.0% frente al 85.2%, respectivamente).</p> <p>Significativamente menos ingresos hospitalarios con molnupiravir frente a cuidado estándar solo (1.9% frente a 6.2% respectivamente; p = 0.003) durante 14 días.</p> <p>No se informó muerte en ninguno de los grupos.</p>	Las náuseas, la diarrea y el dolor de cabeza fueron los efectos secundarios más comunes, todos con una gravedad leve. Nadie abandonó el estudio.	Informe provisional, no revisado por pares ni publicado. Estudio aún en curso.
India	CTRI / 2021/06/03399 2	353 pacientes Primer análisis intermedio Etiqueta abierta Aleatorizado	Leve	i) Los primeros resultados provisionales en 353 pacientes han mostrado una mayor negatividad de RT-PCR en el brazo de molnupiravir frente al control (78.3% frente a 48.4%, respectivamente; p = no informado) el día 5.	El 6,5% de los sujetos del grupo de molnupiravir presentaron efectos adversos en comparación con el 8.9% del grupo de cuidado estándar.	Informe provisional, no revisado por pares ni publicado. Juicio aún en curso



País	Identificador	Tipo de estudio	Severidad de COVID-19	Resultados	Efectos secundarios	Limitaciones
		403 pacientes Segundo análisis intermedio Etiqueta abierta Aleatorizado Controlado con placebo		<p>ii) Resultados provisionales de 403 pacientes mostró:</p> <p>a. aumento significativo de la negatividad de la RT-PCR con molnupiravir frente al control solo en el día 5 (77.4% frente a 51.5%, $p < 0.0001$) y el día 10 (99.5% frente a 69.5% respectivamente; $p < 0.0001$), aunque no se observaron diferencias en día 14 (99.5% vs 98.5%; $p = 0.62$).</p> <p>b. Se observó una mejoría clínica más rápida (al menos una mejora de un punto con respecto al valor inicial en la escala ordinal de la OMS) en molnupiravir frente al control tanto en el día 5 (79.0% frente a 51.3%, respectivamente; $p < 0.0001$) como en el día 10 (97.8% frente a 82.3% respectivamente; $p < 0.0001$).</p> <p>Sin embargo, no se notó ninguna diferencia el día 14.</p> <p>c. Hubo 1 hospitalización en el brazo de molnupiravir en comparación con 3 en el control.</p>	Se informaron eventos adversos graves en 1 sujeto en el brazo de molnupiravir en comparación con 3 en cuidado estándar.	

Fuente: Adaptado de. *Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literatura, Kumar 2021.*

Tabla 04. Estudios de fase 3 interrumpidos por falta de beneficio clínico

Identificador	Título	Estado
NCT04575584, MOVE-IN	Eficacia y seguridad de molnupiravir (MK-4482) en participantes adultos hospitalizados con COVID-19 (MK-4482-001)	Se interrumpió tras un análisis provisional, que determinó que era poco probable que demostrara un beneficio clínico en pacientes hospitalizados (COVID – 19 leve, moderado o grave, excluye críticos)
CTRI / 2021/05/033864	Ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la cápsula de molnupiravir en el tratamiento de sujetos con enfermedad moderada por coronavirus (COVID-19)	Interrumpidos por ausencia de beneficios Pacientes COVID-19 moderado
CTRI / 2021/08/035424	Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de las cápsulas de molnupiravir comparado con los medicamentos estándar de atención sola en pacientes que padecen la enfermedad moderada por COVID-19	Interrumpidos por ausencia de beneficios Pacientes COVID-19 moderado

Fuente: Adaptado de. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literatura, Kumar 2021.

Tabla 05. Estudios de fase II y III en curso

ID	Título	Grado de severidad de COVID - 19
NCT04405739, ENDCOVID	La seguridad de molnupiravir (EIDD-2801) y su efecto sobre la excreción viral de SARS-CoV-2 (END-COVID)	Leve a moderado (hospitalizados)
NCT04939428, MOVEAHEAD	Estudio de MK-4482 para la prevención de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos (MK-4482-013) (MOVE-AHEAD)	No COVID
CTRI / 2021/05/033736	En registro de Ensayos clínicos de la India	Moderado
CTRI / 2021/06/034220		Leve
CTRI / 2021/07/034588		
CTRI / 2021/05/033693		
CTRI / 2021/05/033904		
CTRI / 2021/06/034130		
CTRI / 2021/06/033938		
CTRI / 2021/06/034015		

Fuente: Adaptado de. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literatura, Kumar 2021.

V. CONCLUSIONES

1. Se identificó una revisión sistemática que incluye resultados preliminares de dos ensayos clínicos de fase I, uno de fase II, que evalúan la seguridad, tolerabilidad de una dosis de Molnupiravir comparada con placebo o cuidado estándar, y tres estudios de fase III para evaluar eficacia y seguridad comparada con placebo o cuidado estándar.
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. En cuanto a los estudios de fase III, se identificaron tres ensayos clínicos con resultados provisionales, donde evalúan la eficacia y seguridad de Molnupiravir comparada con placebo, en pacientes COVID-19 leve a moderado.
5. El estudio MOVE-OUT, ensayo multicéntrico de fase 3 que evalúa eficacia y seguridad de molnupiravir comparado con placebo en pacientes COVID-19 leve a moderado no hospitalizados pero con al menos un factor de riesgo, reportó una disminución del riesgo de hospitalización o muerte al día 29 de 6.8% con molnupiravir comparado con 9.7% del grupo placebo, los eventos adversos más frecuentes fueron 6.3% neumonía por COVID-19, 2.3% diarrea, 2% neumonía bacteriana, 7.9% empeoramiento de COVID-19, además de náuseas y mareos, una muerte asociada a COVID-19 fue reportada en el grupo de molnupiravir de acuerdo a los investigadores del estudio. Sin embargo, el estudio presenta limitaciones como, incluye solo el 54.1% del total de la muestra aleatoria, la población incluida son personas no hospitalizadas y que no fueron vacunadas por lo que, su impacto en vacunados podría ser menor y los estimadores de riesgo no fueron ajustados ni significativos.
6. Los dos estudios de fase 3 de la India en pacientes con COVID-19 leve no hospitalizados, reportan resultados favorables con el uso de molnupiravir frente a placebo para los desenlaces de mejoría clínica al día 5 y 10 (disminución de 2 puntos en la Clinical Progression Scale de la OMS), negatividad del RT-PCR (día 5 y 10). Al comparar molnupiravir frente al cuidado estándar, presenta disminución de ingresos hospitalarios durante 14 días. Los eventos adversos leves más frecuentes fueron náuseas, diarrea y dolor de cabeza, ninguno abandonó los estudios y ninguna muerte fue reportada. Los resultados provienen de publicaciones no revisadas por pares.
7. Los estudios de la India utilizan una dosis de molnupiravir de 800 mg (4 × 200 mg) cada 12 h (dos veces al día) durante 5 días más cuidado usual, lo que preocupa en términos de adherencia al tratamiento, siendo que podría existir un riesgo potencial aun no conocido de resistencia al fármaco.
8. Tres ensayos clínicos de fase III fueron suspendidos por falta de beneficio clínico. El estudio MOVE-IN en pacientes hospitalizados por COVID – 19 leve, moderado o grave, excluyendo críticos, dos ensayos en la India que buscaba evaluar la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes con COVID-19 moderado.
9. Diez ensayos de fase 2 y 3 se encuentran en curso, uno en personas sin infección por Sars -Cov - 2 (prevención), uno en pacientes con COVID-19 leve a moderado (hospitalizados), ambos

registrados en EE.UU. Mientras que ocho registrados en la India, seis en pacientes con enfermedad leve y dos en moderados.

10. Los resultados preliminares disponibles provienen de ensayos fase 3 en pacientes COVID-19 leve a moderado no hospitalizados que presentan limitaciones metodológicas por lo que preocupa su impacto en poblaciones en escenarios reales con diferentes factores de riesgo, estadio clínico, ámbito de atención y estado de vacunación, entre otras variables relevantes.
11. La FDA de EE.UU ha autorizado el uso de emergencia adicional para el tratamiento del COVID-19 leve a moderada en adultos con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2 y quienes tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, solo con receta medica a iniciarse dentro de los 5 primeros días de los síntomas previo diagnóstico de COVID-19. No autorizado en menores de 18, ni para su uso preventivo.
12. Actualmente, molnupiravir no se encuentra autorizado para su comercialización en la Unión Europea, pero en noviembre del 2021, la EMA emite un consejo sobre su uso en situaciones de emergencia en donde se requiera tomar una decisión sobre su uso antes de la comercialización, sugiriendo que puede usarse para tratar a adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, no está recomendado en el embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Publicaciones Unagesp - Revisiones Sistemáticas, Rápidas y Notas Técnicas. Nota Técnica N° 08-2021: Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19. Disponible en:
https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2021-09-06/NT_08_Molnupiravir_Covid-19.pdf
2. 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.
3. 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>
4. 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>
5. Kumar Sing A, Singh A, Singh R, Misra A. Review. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literatura. el 23 de octubre de 2021. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>

6. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19. Phase 3 MOVE-OUT Study of Molnupiravir in Outpatients to Proceed, Phase 2/3 MOVE-IN Study in Hospitalized Patients Will Not Proceed. 15 de abril de 2021. Disponible en la pagina web: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>
7. Bernal Jayk A, Gomes da Silva Mónica, et al., Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. Citado el 16 diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693688/> Doi: 10.1056/NEJMoa2116044
8. Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU (FDA), Comunicado de prensa. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. 23 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain> y <https://www.fda.gov/media/155053/download>
9. European Medicines Agency (EMA). EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 19 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>
10. European Medicines Agency (EMA). EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19. 14 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>

Autores

Diana Gonzales¹

Karen Huamán¹

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.