

Il molnupiravir riduce la durata dei sintomi ma non diminuisce i ricoveri o i decessi negli adulti vaccinati con Covid-19

Molnupiravir reduces symptoms duration but does not decrease hospitalizations or deaths in vaccinated adults with Covid-19.

PETER K. KUROTSCHKA¹, MARK H. EBELL², ALICE SERAFINI^{3,4}

¹Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany; ²Department of Epidemiology and biostatistics, the University of Georgia, Athens, Georgia, Usa; ³Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ⁴Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Il molnupiravir migliora gli esiti clinici negli adulti vaccinati con Covid-19 sintomatico?

Punto chiave. Tra gli adulti vaccinati con Covid-19 sintomatico, il molnupiravir riduce la durata dei sintomi ma non diminuisce il numero di ricoveri o decessi.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: trial randomizzato e controllato ("open label"= non cieco).

Allocazione: incerta.

Livello di evidenza: 2b.

Setting: ambulatoriale (cure primarie).

Sinossi. PANORAMIC (un acronimo che sta per "Platform Adaptive trial of NOvel antiVIRals for eArly treatment of Covid-19 In the Community") è un disegno di studio "adattivo", un tipo di Rct di introduzione relativamente recente e sempre più diffuso in medicina generale per via della sua efficienza e flessibilità^{1,2}. PANORAMIC è un Rct progettato per aggiungere ulteriori bracci di trattamento man mano che emergono nuove potenziali terapie per Covid-19. In questo studio, i ricercatori hanno arruolato adulti di 50 anni e oltre o di 18 anni e oltre con comorbidità, con Covid-19 sintomatico e una insorgenza dei sintomi da meno di 5 giorni e un risultato positivo al test nei 7 giorni precedenti³. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere le cure abituali più molnupiravir (800 mg per via orale due volte al giorno per 5 giorni; n=12,774) o solo le cure abituali (n=12,934). In generale, le cure abituali consistevano in antipiretici, ma i pazienti a rischio molto elevato di complicazioni erano anche idonei a ricevere anticorpi monoclonali e antivirali. I partecipanti hanno completato un diario online giornaliero per 28 giorni dopo l'arruolamento. Sebbene alcuni partecipanti abbiano ritirato il loro consenso dallo studio, i ricercatori sono stati in grado di raccogliere dati sul 97% di loro.

Quasi tutti i partecipanti (99%) avevano ricevuto almeno una dose di un vaccino contro il Covid-19. In media, i partecipanti sono stati randomizzati entro 2

giorni dall'insorgenza dei sintomi e il gruppo assegnato a ricevere molnupiravir ha ricevuto il farmaco entro un giorno dalla randomizzazione. L'esito primario – ricoveri non programmati o morte per qualsiasi causa – si è verificato nell'1% di coloro che sono stati trattati con molnupiravir e nell'1% di coloro che hanno ricevuto solo le cure abituali.

Gli autori non hanno identificato sottogruppi di pazienti (per es., con diverso livello di rischio, con diverse comorbidità, di diversi gruppi di età, con diverso stato immunitario, etc.) in cui il molnupiravir abbia migliorato gli esiti clinici. Tuttavia, i pazienti che hanno ricevuto molnupiravir hanno avuto una durata dei sintomi più breve (mediana di 9 giorni contro 15 giorni).

Questi dati sono in netto contrasto con quelli dello studio MOVEOUT in cui gli esiti sono stati migliorati ma i partecipanti erano a più alto rischio e in gran parte non vaccinati⁴.

Una recente meta-analisi che ha incluso anche il PANORAMIC trial ha, invece, concluso che il molnupiravir riduce significativamente il rischio di morte per tutte le cause ma non il rischio di ospedalizzazione. I risultati di questa meta-analisi, tuttavia, appaiono poco affidabili dato che sono stati inclusi, nelle medesime analisi, sia Rct sia studi osservazionali e non sono state condotte analisi di sensibilità⁵.

Contesto italiano. La prescrizione di molnupiravir era stata inizialmente autorizzata alla distribuzione in emergenza ma è stata in seguito sospesa da Aifa a seguito del parere negativo formulato il 24 febbraio 2023 dall'agenzia regolatoria europea (Ema)⁶. Molnupiravir, come Paxlovid, per essere prescritto era soggetto a piano terapeutico che poteva essere redatto anche dai medici di medicina generale e indicato nel trattamento della Covid-19 lieve-moderata. È stato utilizzato soprattutto come alternativa a Paxlovid in pazienti in cui il trattamento antivirale di Covid-19 era indicato ma in cui Paxlovid non era prescrivibile a causa di interazioni farmacologiche con la terapia cronica.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Angus DC, Alexander BM, Berry S, et al. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 797-807.
2. Butler CC, Connor JT, Lewis RJ, et al. Answering patient-centred questions efficiently: response-adaptive platform trials in primary care. *Br J Gen Pract* 2018; 68: 294-5.
3. 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: 281-93.
4. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022; 386: 509-20.
5. Benaicha K, Khenhrani RR, Veer M, et al. Efficacy of molnupiravir for the treatment of mild or moderate COVID-19 in adults: a meta-analysis. *Cureus* 2023; 15: e38586.
6. Aifa. Uso degli antivirali per COVID-19. Disponibile su: <https://lc.cx/wDeV0Q> [ultimo accesso 15 luglio 2024].