

25.Gennaio

## Molnupiravir: finalmente dei dati “rassicuranti”

*Everything will be ok in the end  
if it's not ok it's not the end.  
Andrà tutto bene alla fine.  
E se non va bene, non è la fine  
John Lennon*

Nonostante la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci, SARS-CoV-2 continua a diffondersi a livello globale, contribuendo a un'elevata morbilità e mortalità. I trattamenti attuali sono per innumerevoli motivi difficili da fornire su scala globale, aumentando la necessità di terapie orali antivirali sicure ed efficaci. Come abbiamo visto ieri i **Cannabinoidi** sono l'ultimo arrivo nella “famiglia” che si va progressivamente costituendo degli antivirali orali.

### Lo stato dell' arte

Attualmente, due classi di farmaci antivirali sono autorizzati per l'uso nel trattamento del COVID-19 tra cui **Remdesivir**, un analogo nucleosidico, e tre diversi prodotti anticorpali monoclonali diretti contro la proteina Spike SARS-CoV-2, tra cui **bamlanivimab ed etesivimab, casirivimab e imdevimab e sotrovimab**. **Remdesivir** è approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense per il trattamento di pazienti ospedalizzati con grave COVID-19.

Gli *anticorpi monoclonali* sono consentiti in base all'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per il trattamento di pazienti ambulatoriali ad alto rischio con COVID-19 da lieve a moderato entro **10 giorni dall'insorgenza dei sintomi**. La **concessione EUA** è sulla base dei dati di studi randomizzati controllati che hanno dimostrato una riduzione della replicazione dell'RNA virale e un ridotto rischio di progressione della malattia. Inoltre, nessuna terapia ha ancora dimostrato chiaramente di accelerare l'eliminazione del virus e prevenire la trasmissione.

### Antivirali : poche luci e moltissime ombre

Da un anno **Badeker** nel suo cronoraconto vaccinale giornaliero , sta periodicamente raccontando la formazione di questa nuova classe di composti; ad oggi il quadro che si ricava non è dei più “rassicuranti”

### Il 9 Novembre :L'antivirale Pfizer PF-07321332 riduce i ricoveri per COVID-19

L'antivirale **Pfizer PF-07321332** riduce i ricoveri per COVID-19, racconta lo stringato comunicato stampa riportando letteralmente: *Solo tre delle 389 persone con COVID-19 confermato, lo 0,8%, che hanno preso la sua terapia antivirale entro 3 giorni è stato ricoverato in ospedale, rispetto a 27 su 385, o 7%, nel gruppo placebo. Sette di quei pazienti che hanno ricevuto il placebo sono successivamente deceduti, nessuno che ha preso la pillola Pfizer è deceduto.*

Per la carenza di dati disponibili **Badeker** ha ricostruito (a fatica) come è nato questo antivirale, in pratica una rivisitazione di un precedente insuccesso terapeutico: il **RITONAVIR**.(vedi il testo integrale)

### 10.Novembre:Il Molnupiravir generando mutazioni, riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione e morte ma suscita ipotetiche paure

Con un decalage di poche ore la **Merk** replica alla **Pfizer** presentando il suo antivirale il **Molnupiravir** insieme ad una considerevole quantità di dati che sollevano più timori che certezze. (vedi il testo integrale)

Alla luce dei dati disponibili **Badeker** decide di approfondire i meccanismi alla base del funzionamento dei due antivirali in questione analizzando il *sistema delle proteasi* e gli inibitori della Rna polimerasi virale

### 13. Novembre: i nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza

L'analisi dei meccanismi alla base del funzionamento delle *proteasi*, essenziali per la replicazione e la generazione di nuovi virus, è stata condotta attraverso i dati incoraggianti dei

**Laboratorio di Biologia Strutturale, dell'Università di Pechino**

**Chu Study Group della School of Università di Hong Kong**

Al contrario i dati dell'

**Università dei virologi dell'Università del Maryland** oltre a riportare *risultati modesti*, riferiscono un dato "inquietante" sull'inibizione delle *proteasi responsabili* di causare infatti diversi problemi gastrointestinali come *nausea, sensazione di vomito e diarrea*. I pazienti in terapia intensiva con malattie epatiche preesistenti e malattie cardiache congenite sono portati rispettivamente a scompenso epatico e prolungamento *dell'intervallo QT* fattori questi che possono esacerbare i sintomi di COVID-19

### 14. Novembre. I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza

La revisione si è concentrata principalmente su tre farmaci: **Remdesivir, Favipiravir e Ribavirina**

In particolare gli studi su **Remdesivir** non hanno confermato se gli effetti avversi sono riconducibili alla somministrazione del farmaco o all'infezione da SARS-CoV-2. I dati attuali sul profilo degli effetti avversi di **Remdesivir** sono scarsi e richiedono ulteriori studi clinici. Un dato interessante si è avuto all'inizio dell'anno. **4. Gennaio. Antivirali per via inalatoria: il remdesivir "no ago"** (vedi)

I dati del **Medicine at Lovelace Biomedical di Albuquerque** rianimano le quotazioni del **Remdesivir** e lo propongono per una somministrazione attraverso la mucosa respiratoria

### Finalmente un lavoro rassicurante ?

Il 23 dicembre il team del **Institute for Global Health and Infectious Diseases, Division of Pulmonary Diseases and Critical Care Medicine, The University of North Carolina** pubblica :

*A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus (SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE Vol14.issue 628)*

uno studio randomizzato di fase 2, controllato, in doppio cieco, multidoso del farmaco **Molnupiravir** in pazienti ambulatoriali adulti con COVID-19. *cvhe* riporta come una dose di **800 mg** ha ridotto *l'RNA virale* più rapidamente del placebo ed ha eliminato il virus infettivo nei tamponi nasofaringei (Fischer *et al.* ). **Molnupiravir** è risultato sicuro e ben tollerato. La rapida eliminazione del virus ha importanti implicazioni per la prevenzione della trasmissione di SARS-CoV-2. e cosa più importante rassicura medici e pazienti sulla sua assunzione

### A proposito delle Rassicurazioni

L'Homo Sapiens preferisce ancor oggi, statisticamente parlando, il pensiero che rassicura, aspira alla conferma di ciò che già crede, e vuole assaporare il *dubbio* solo come un innocuo e piacevole diversivo. In questa pandemia la gente desidera, di essere presa per mano di rassicurazioni. Di qualcuno che le prometta che andrà tutto bene. Arthur Schopenhauer *diceva che la vita oscilla come un pendolo, di qua e di là, tra il dolore e la noia, che sono in realtà i suoi veri elementi costitutivi.*

In questa incertezza pandemica, paradossalmente, la gente aspira ad una *noia rilassante* quella che Leopardi definiva *il desiderio puro della felicità non soddisfatto dal piacere, e non offeso*

*apertamente dal dispiacere*. Il desiderio di stare in un luogo e voler essere, nello stesso momento, non in un altro luogo ma in nessun luogo.

Nella *noia ordinaria*, non si ha voglia di niente, non si ha nemmeno la curiosità di piangere; nell'eccesso di noia avviene tutto il contrario, perché quest'eccesso incita all'azione, e piangere è un'azione.

Forse è per questo che il commento scientifico ai bollettini ministeriali settimanali viene commentato dal **prof.Locatelli**, bravo ma noioso e proprio per questo *rassicurante*, il tutto chiosato sempre da una leggera coltre di retorica che rende tutto *molto confortante*. Un consiglio: "al tempo della pandemia" non abbiate paura di annoiarvi perché alcune delle cose più sorprendenti sono create attraverso la noia.

La noia è la malattia delle persone felici; i disgraziati non si annoiano, hanno troppo da fare.

### Lo studio

Ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia antivirale dell'analogo nucleosidico molnupiravir in **202** partecipanti non vaccinati con infezione da SARS-CoV-2 confermata e durata dei sintomi **<7 giorni**.

I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere **molnupiravir** (200 mg) o placebo e poi 3:1 a ricevere molnupiravir (400 o 800 mg) o placebo, per via orale due volte al giorno per 5 giorni.

L'attività antivirale è stata valutata mediante reazione a catena della polimerasi della trascrittasi inversa (RT-PCR) per l'RNA SARS-CoV-2 eseguita dai tamponi nasofaringei.

Il tempo alla clearance dell'**RNA virale (endpoint primario)** è stato ridotto nel gruppo molnupiravir **800 mg** (mediana 14 giorni) rispetto al gruppo placebo (mediana 15 giorni) (log rank *valore P* = 0,013).

Dei partecipanti che hanno ricevuto **800 mg di molnupiravir**, il **92,5%** ha raggiunto la clearance dell'RNA virale rispetto **all'80,3%** dei soggetti che hanno ricevuto il placebo entro la fine dello studio (4 settimane).

Il virus infettivo (**endpoint secondario**) è stato rilevato nei tamponi **dall'1,9%** del gruppo molnupiravir 800 mg rispetto al 16,7% del gruppo placebo al giorno 3 del trattamento (*P* = 0,016).

Al giorno 5 del trattamento, il virus infettivo non è stato isolato da nessun partecipante che ha ricevuto 400 o 800 mg di molnupiravir rispetto all'11,1% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo (*p* = 0,034 e 0,027, rispettivamente).

Molnupiravir è stato ben tollerato a tutte le dosi.

### A proposito del molnupiravir

il profarmaco dell'analogo del ribonucleoside β- D - N<sub>4</sub> -idrossicitidina (NHC), viene rapidamente convertito nel plasma in NHC e quindi nella forma attiva 5'-trifosfato dalle chinasi della cellula ospite. Il 5'-trifosfato attivo funge da substrato competitivo per la RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) codificata viralmente e, una volta incorporato nell'RNA virale nascente, induce un effetto antivirale attraverso l'accumulo di errori che aumentano ad ogni ciclo di replicazione virale

### Studi preclinici

Studi preclinici hanno rivelato un'attività antivirale ad ampio spettro contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2, con un'elevata barriera alla resistenza. Nei modelli *murini umanizzati*, il trattamento e la profilassi con molnupiravir hanno ridotto la replicazione e la patogenesi di SARS-CoV, SARS-CoV-2, coronavirus di pipistrello simili alla SARS ad alto rischio e coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente. In un *modello di furetto* di infezione da SARS-CoV-2, il trattamento con molnupiravir ha bloccato completamente la trasmissione del virus agli animali non trattati, suggerendo che un trattamento precoce potrebbe potenzialmente prevenire la diffusione secondaria di SARS-CoV-2

### Tempo di eliminazione dell'RNA virale SARS-CoV-2 nei tamponi nasofaringei

Il tempo alla clearance dell'RNA virale nei tamponi nasofaringei (<1018 copie/ml) l'endpoint primario di questo studio, era significativamente ridotto nei partecipanti che ricevevano 800 mg di molnupiravir (mediana, 14 giorni) rispetto a quelli trattati con placebo (mediana, 15 giorni )

### Sicurezza e tollerabilità di molnupiravir

Gli unici eventi avversi segnalati da più di quattro partecipanti sono stati mal di testa, insonnia e aumento dell'alanina aminotransferasi e non vi è stata alcuna differenza per braccio di trattamento o dose. Non ci sono state tendenze correlate alla dose nei valori dati ematologici o di chimica clinica durante lo studio.

### Alcune considerazioni

Quattro giorni dopo l'inizio del trattamento, non sono stati isolati virus infettivi dai partecipanti che hanno ricevuto **400 o 800 mg di molnupiravir**, dato che suggerisce che il controllo precoce della replicazione virale ha impedito la progressione verso una malattia grave e la morte e ha rivelato una continua diminuzione dell'ospedalizzazione e dei decessi tra i trattati con **molnupiravir** (6,8%) rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (9,7%).

Come analogo nucleosidico, molnupiravir agisce aumentando l'incorporazione di errori nell'RNA virale oltre un limite accettabile portando all'eliminazione della replicazione virale

Questo studio clinico di fase 2a è stato progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza antivirale di molnupiravir e non è stato potenziato per valutare gli endpoint clinici, come la durata dei sintomi o il ricovero in ospedale, né l'iscrizione è stata limitata ai partecipanti con fattori di rischio per COVID-19 grave. Tuttavia, è in corso uno studio di fase 2/3 per valutare l'effetto di molnupiravir sulla durata e gravità dei sintomi, sulle visite al pronto soccorso e sui ricoveri ( identificatore [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) : NCT04575597)

*Work in progress, to be continued...*



## Un anno fa... Baedeker/Replay del 25 Gennaio 2021

### 25 gennaio Test salivari: cosa ci dicono le meta analisi

Al contrario, il ruolo promettente della saliva nella diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2 è evidenziato dall'emergere di tecnologie point-of-care e, cosa più importante, di dispositivi point-of-need. In effetti, questi dispositivi possono essere utilizzati direttamente nei luoghi di lavoro, aeroporti, scuole, cinema e centri commerciali. Un esempio è il Rapid Salivary Test, recentemente descritto, un test dell'antigene basato sul test a flusso laterale, che rileva la presenza del virus identificando la proteina spike nella saliva entro pochi minuti. Vedi Sezione NEWS: Cosa significa veramente scoprire di essere sars-cov-2 "positivo"