

0001072 | 12/01/2022  
 ASUR | DS | P

Ai Direttori di Area Vasta

E, pc Ai Direttori di Distretto  
 Ai Direttori Medici di Presidio  
 Ai Direttori UUOO Farmacie osp e terr  
 LLSS

**Oggetto:** terapie antivirali per COVID-19.

Le opzioni terapeutiche per il trattamento del COVID-19 si sono arricchite recentemente di due trattamenti somministrabili in ambito extraospedaliero: molnupiravir e remdesivir con uso precoce. Queste terapie si aggiungono al trattamento con anticorpi monoclonali.

Al fine di ottimizzare l'utilizzo delle terapie disponibili nel COVID-19, si invia allegata alla presente una scheda comparativa delle opzioni terapeutiche che riporta per ciascuna molecola: l'indicazione, il timing per la somministrazione, i criteri di eleggibilità come da scheda di eleggibilità AIFA e la posologia (Allegato 1). Poiché i trattamenti per uso precoce prevedono diversi percorsi organizzativi per la prescrizione e per la somministrazione del farmaco, si riporta di seguito una sintesi dei percorsi attivati:

| FARMACO   | Età | MEDICO ARRUOLATORE   | MEDICI DEI CENTRI AUTORIZZATI  | SETTING DI SOMMINISTRAZIONE            | ACCESSO   |
|---|-----|--|--|--|---|
| LAGEVRIO<br>(molnupiravir)  | >18 | qualsiasi medico che abbia l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza con sintomi lievi-moderati                                  | coordinatori e medici USCA,<br>medici UO Pronto soccorso<br>medici specialisti ospedalieri | domicilio                              | Diretto da medico autorizzato                     |
| VEKLURY<br>(remdesivir)   | >18 | qualsiasi medico che abbia l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza con sintomi lievi-moderati                                  | medici specialisti ospedalieri<br>medici delle strutture territoriali covid-positive*      | ospedaliero<br>strutture territoriali* | dopo consultazione con centro di somministrazione |
| ANTICORPI MONOCLONALI<br>(bamlanivimab-etesevimab, sotrovimab, casirivimab-imdevimab) | >12 | MMG/PLS, USCA, medico PS o qualsiasi altro medico che abbia l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza con sintomi lievi-moderati | medici specialisti ospedalieri   | ospedaliero                            | dopo consultazione con centro di somministrazione |


\* in fase di verifica da parte dei Distretti.

Si ritiene inoltre utile fornire prime indicazioni in materia di interazioni farmacologiche del molnupiravir – Allegato 2.

**Si chiede la massima diffusione della presente nota tutti i medici coinvolti nel percorso e si ricorda l'importanza della massima tempestività nella selezione dei casi eleggibili al trattamento.**

Nel rimanere a disposizione per quanto ritenuto necessario, si porgono distinti saluti.

Il Direttore sanitario  
 (Dott. Remo Appignanesi)



**Azienda Sanitaria Unica Regionale**

Sede Legale: Via Oberdan 2 - 60122 Ancona C.F. e P.IVA 02175860424 tel. 071/2911521 fax 071/2911500  
 Sito internet: [www.asur.marche.it](http://www.asur.marche.it) PEC [asur@emarche.it](mailto:asur@emarche.it)

## Allegato 1. Riepilogo dei trattamenti specifici per COVID-19.

| FARMACO                    | INDICAZIONE  | TIMING               | CRITERI ELEGGIBILITA'  | POSOLOGIA   |
|----------------------------|--|----------------------|--|---|
| LAGEVRIO<br>(monlupiravir) | setting ambulatoriale/ domiciliare:<br>trattamento di COVID 19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19 | 5 giorni dai sintomi | <p>1) età &gt; 18 anni</p> <p>2) fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologia oncologica/ematologica in fase attiva</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Broncopneumopatia severa</li> <li>• Immunodeficienza primaria o acquisita</li> <li>• Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]</li> <li>• Malattia cardiovascolare grave</li> <li>• Diabete mellito non compensato</li> </ul> <p>3) NO ossigenoterapia supplementare per COVID-19 (ok ossigenoterapia cronica per sottostanti comorbidità)</p> <p>4) paziente non ospedalizzato, o ospedalizzato per motivazione differenti dal COVID-19</p> <p>5) sintomatologia di grado lieve o moderato</p> <p>6) funzionalità renale &gt; 30 ml/min/1.73 m2</p> <p>7) NO altri antivirali per COVID-19</p> <p>8) NO paziente in gravidanza</p> <p>9) contraccettivi di barriera in associazione a contraccettivi ormonali</p> <p><b>(i) esperienza limitata in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica</b></p> | 4 capsule da 200 mg (800 mg) ogni 12 ore per 5 giorni |

| FARMACO                 | INDICAZIONE   | TIMING               | CRITERI ELEGGIBILITA'   | POSOLOGIA  |
|-------------------------|---|----------------------|---|--|
| VEKLURY<br>(remdesivir) | setting ambulatoriale:<br>trattamento di COVID-19, negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave | 7 giorni dai sintomi | <b>CRITERI ELEGGIBILITA'</b><br>1) età > 18 anni<br>2) fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologia oncologica/ematologica in fase attiva</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Broncopneumopatia severa</li> <li>• Immunodeficienza primaria o acquisita</li> <li>• Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]</li> <li>• Malattia cardiovascolare grave</li> <li>• Diabete mellito non compensato</li> <li>• <b>Epatopatia cronica</b></li> </ul> 3) NO ossigenoterapia supplementare per COVID-19 (ok ossigenoterapia cronica per sottostanti comorbidità)<br>4) paziente non ospedalizzato, o ospedalizzato per motivazione differenti dal COVID-19<br>5) sintomatologia di grado lieve o moderato<br>6) NO altri antivirali per COVID-19<br><br><b>(1) se funzionalità epatica &gt; 5 volte ULN valutazione rischi/benefici tenendo conto di altri parametri quali bilirubina, fosfatasi alcalina, alterazione degli indici di coagulazione non correlata ad eventuale terapia anticoagulante</b> | <b>POSOLOGIA</b><br>Infusione endovenosa:<br>giorno 1 = 200 mg,<br>giorno 2-3 = 100 mg |



| FARMACO                 | INDICAZIONE  | TIMING   | CRITERI ELEGGIBILITA'  | POSOLOGIA  |
|-------------------------|--|--|--|--|
| VEKLURY<br>(remdesivir) | <u>setting ospedaliero:</u><br>trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare | 10 giorni dai sintomi (oltre la finestra temporale limitatamente ai soggetti immunodepressi ma con tampone persistentemente positivo e sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2) | 1) età > 12 anni<br>2) peso corporeo > 40 kg<br>3) ossigenoterapia supplementare per COVID-19<br>4) NO ventilazione meccanica non invasiva o invasiva<br>5) funzionalità renale > 30 ml/min<br><i>(i) se funzionalità epatica &gt; 5 volte ULN</i><br><i>valutazione rischi/benefici tenendo conto di altri parametri quali bilirubina, fosfatasi alcalina, alterazione degli indici di coagulazione non correlata ad eventuale terapia anticoagulante</i> | Infusione endovenosa:<br>giorno 1 = 200 mg,<br>giorno 2-5 = 100 mg |

| FARMACO  | INDICAZIONE   | TIMING  | CRITERI ELEGIBILITA'  | POSOLOGIA   |
|--|---|---|---|---|
| <p><b>ANTICORPI MONOCLONALI</b><br/>(bamlanivimab-<br/>etesevimab,<br/>sotrovimab,<br/>casirivimab-<br/>imdevimab)</p> | <p>setting ambulatoriale/ospedaliero:<br/>trattamento di COVID-19 lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni non ospedalizzati per COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa</p> | <p>7 giorni dai sintomi<br/>(oltre la finestra temporale limitatamente ai soggetti immunodepressi ma con tampone persistentemente positivo e sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2<br/>→ casirivimab-<br/>imdevimab)</p> | <p>1) età &gt; 12 anni<br/>2) fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesità (Body Mass Index, BMI ≥ 30 o 95° percentile)</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Diabete mellito non compensato</li> <li>• Immunodeficienza primaria o acquisita</li> <li>• Età &gt; 65 anni</li> <li>• Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)</li> <li>• Epatopatia cronica</li> <li>• Broncopneumopatia cronica ostruttiva o altra malattia respiratoria cronica</li> <li>• Emoglobinopatie</li> <li>• Patologie del neurosviluppo o neurodegenerative</li> </ul> <p>3) NO ossigenoterapia supplementare per COVID-19<br/>(ok ossigenoterapia cronica per sottostanti comorbidità)</p> <p>4) paziente non ospedalizzato, o ospedalizzato per motivazione differenti dal COVID-19</p> <p>5) sintomatologia di grado lieve o moderato</p> <p><b>(i) esperienza limitata in soggetti con compromissione epatica moderata o severa</b></p> | <p>➤ <b>bamlanivimab-<br/>etesevimab</b> (700 + 1400 mg EV)<br/>➤ <b>sotrovimab</b> (500 mg EV)<br/>➤ <b>casirivimab-<br/>imdevimab</b> (600 mg + 600 mg EV o SC)</p> |

| FARMACO   | INDICAZIONE  | TIMING  | CRITERI ELEGGIBILITA'  | POSOLOGIA   |
|---|--|---|--|---|
| <b>ANTICORPI MONOCLONALI</b><br>(casirivimab-imdevimab) | <u>setting ospedaliero:</u><br>trattamento di pazienti ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia supplementare (con l'esclusione dell'ossigenoterapia ad alti flussi, o in ventilazione meccanica), con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. | 7 giorni dai sintomi (oltre la finestra temporale limitatamente ai soggetti immunodepressi ma con tampone persistentemente positivo e sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2) | 1) età > 12 anni<br>2) ossigenoterapia supplementare per COVID-19<br>3) NO ventilazione meccanica non invasiva o invasiva<br><b>(i) esperienza limitata in soggetti con compromissione epatica moderata o severa</b> | ➤ <b>casirivimab-imdevimab</b> (1200 mg + 1200 mg EV) |



## **Allegato 2. Prime indicazioni in materia di interazioni farmacologiche del molnupiravir.**

*“In merito alla richiesta di informazioni sul profilo farmacocinetico del molnupiravir, le specifico, come riportato nella **sezione 5.4 Interazione con altri medicinali ed altre forme d’interazione** sulle Condizioni di impiego di Lagevrio in accordo all’art. 5.3 (parere di EMA del 19.11.2021), che allego:*

*“Non sono stati effettuati studi d’interazione clinica con molnupiravir. Sulla base della disponibilità limitata di dati in vitro, durante la somministrazione di molnupiravir 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica e renale.”*

*La sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione del SmPC UK specifica che:*

*“Non sono state identificate interazioni farmacologiche sulla base dei limitati dati disponibili. Nessuno studio di interazione clinica è stato condotto con molnupiravir. Molnupiravir viene idrolizzato a n-idrossicitidina (NHC) prima di raggiungere la circolazione sistemica. L’assorbimento di NHC e il metabolismo in NHC-TP sono mediati dalle stesse vie coinvolte nel metabolismo endogeno della pirimidina. NHC non è un substrato dei principali enzimi o trasportatori che metabolizzano i farmaci. Sulla base di studi in vitro, né molnupiravir né NHC sono inibitori o induttori dei principali enzimi metabolizzanti i farmaci o inibitori dei principali trasportatori. Pertanto, la possibilità che molnupiravir o NHC interagisca con farmaci concomitanti è considerato improbabile. L’emivita effettiva di NHC è di circa 3,3 ore. La frazione di dose escreta come NHC nell’urina era  $\leq 3\%$  nei volontari sani.”*

*Questo dato si è riflesso nel disegno dello studio registrativo di fase 3 MOVE-OUT, che non ha escluso dalla partecipazione allo studio i pazienti in base all’utilizzo concomitante dei medicinali maggiormente usati.*

*Nello studio MOVE-OUT, gli unici medicinali esclusi erano terapie intese come trattamenti per il COVID-19 (compresi eventuali anticorpi monoclonali e remdesivir) fino al giorno 29, al fine di studiare l’efficacia di molnupiravir da solo nella cura del COVID-19. I pazienti non sono stati esclusi dallo studio MOVE-OUT a causa dell’uso concomitante di altri medicinali, compreso l’uso attuale o previsto di farmaci o sostanze che sono altamente dipendenti dal CYP3A4 o che sono forti induttori del CYP3A4”.*

## ALLEGATO I

### CONDIZIONI DI IMPIEGO, CONDIZIONI PER LA DISTRIBUZIONE, PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO E CONDIZIONI PER IL MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA INDIRIZZATI AGLI STATI MEMBRI

PER

IL MEDICINALE NON AUTORIZZATO  
Lagevrio (molnupiravir)

DISPONIBILE PER L'USO

#### 1. MEDICINALE DISPONIBILE PER L'USO

- Nome del medicinale: Lagevrio
- Principio attivo: molnupiravir
- Forma farmaceutica: Capsula
- Via di somministrazione: Uso Orale
- Dosaggio: 200 mg

#### 2. NOME E INFORMAZIONI DI CONTATTO DELL'AZIENDA

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

[Le informazioni di contatto saranno aggiunte a livello nazionale]

#### 3. POPOLAZIONE TARGET

Lagevrio è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19. Vedere paragrafo 6.

#### 4. CONDIZIONI PER LA DISTRIBUZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 5. CONDIZIONI DI IMPIEGO

##### 5.1 Posologia

- **Raccomandazioni sul dosaggio e durata del trattamento**



La dose raccomandata di Lagevrio è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

Lagevrio deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

- **Popolazioni specifiche**

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Lagevrio nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio.

*Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 5.3.

*Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lagevrio. Vedere paragrafo 5.3.

- **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Lagevrio 200 mg capsule può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere informati di ingerire le capsule intere e di non aprire, rompere o frantumare la capsula.

## **5.2 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 5.11).

## **5.3 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Compromissione renale ed epatica

I pazienti con compromissione renale severa sono stati esclusi dagli studi clinici. Vi è un'esperienza limitata sull'uso di molnupiravir in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **5.4 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica con molnupiravir. Sulla base della disponibilità limitata di dati *in vitro*, durante la somministrazione di molnupiravir 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni, non sono stati identificati rischi sostanziali di interazioni farmacologiche clinicamente importanti.

## **5.5 Gravidanza e allattamento**

- **Donne in età fertile**

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 4 giorni dopo l'ultima dose di Lagevrio.

- **Gravidanza**

Non vi sono dati relativi all'uso di Lagevrio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. La somministrazione orale di molnupiravir a ratti gravide durante il periodo di organogenesi ha provocato letalità embriofetale e teratogenesi a 7,5 volte l'esposizione alla N-idrossicitidina (*N-hydroxycytidine*, NHC) raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata (*recommended human dose*, RHD) e ridotta crescita fetale a  $\geq 2,9$  volte l'esposizione alla NHC nell'uomo alla dose raccomandata.

La somministrazione orale di molnupiravir a conigli durante il periodo di organogenesi ad un'esposizione alla NHC 18 volte superiore rispetto a quella raggiunta nell'uomo con la dose raccomandata ha provocato riduzioni del peso corporeo del feto. Il margine di sicurezza alla dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) per l'esposizione alla N-idrossicitidina è, in ratti e conigli, rispettivamente 0,8 volte e 6,5 volte la dose raccomandata nell'uomo. Sebbene sia stata osservata tossicità materna sia nei ratti che nei conigli a tutti i livelli di dose per i quali si è verificata tossicità nello sviluppo, non si può escludere un effetto correlato alla sostanza.

Lagevrio non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

- **Allattamento**

Non è noto se Lagevrio o uno qualsiasi dei componenti di Lagevrio siano presenti nel latte materno, alterino la produzione di latte materno o abbiano effetti sul bambino allattato con latte materno. Non sono stati condotti studi sull'allattamento animale con molnupiravir.

In base alle potenziali reazioni avverse causate da Lagevrio sul bambino allattato con latte materno, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento e per 4 giorni dopo l'ultima dose di Lagevrio.

- **Fertilità**

Non vi sono dati sull'uomo relativi all'effetto di molnupiravir sulla fertilità. Non ci sono stati effetti sulla fertilità femminile o maschile nei ratti a un'esposizione alla NHC circa 2 e 6 volte superiore l'esposizione raggiunta nell'uomo alla dose raccomandata, rispettivamente.

## 5.6 **Incompatibilità**

Non applicabile.

## 5.7 **Sovradosaggio**

Non vi è esperienza nell'uomo di sovradosaggio con Lagevrio. Il trattamento del sovradosaggio con Lagevrio deve consistere in misure generali di supporto compreso il monitoraggio dello stato clinico del paziente. Non si prevede che l'emodialisi determini un'eliminazione efficace della NHC.

## 5.8 **Periodo di validità**

18 mesi.

## 5.9 Condizioni di conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

## 5.10 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 5.11 Elenco degli eccipienti

### Contenuto della capsula:

Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina  
Acqua purificata

### Involucro della capsula:

Ipromellosa  
Biossido di titanio  
Ossido di ferro rosso

### Inchiostro di stampa:

Idrossido di potassio  
Gommalacca  
Biossido di titanio

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### • **Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni segnalate durante il trattamento con 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni e nei 14 giorni successivi all'ultima dose sono state diarrea (3%), nausea (2%), capogiro (1%) e cefalea (1%), tutte di Grado 1 (lieve) o Grado 2 (moderato).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse**

| Frequenza  | Reazione avversa            |
|--|-----------------------------|
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                   |                             |
| Comune   | capogiro, cefalea           |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                     |                             |
| Comune   | diarrea, nausea             |
| Non comune   | Vomito                      |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> |                             |
| Non comune   | eruzione cutanea, orticaria |



### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### • **Riassunto delle proprietà farmacologiche**

#### Meccanismo d'azione

Molnupiravir è un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N - idrossicitidina (*N - hydroxycytidine*, NHC). NHC si distribuisce nelle cellule, dove viene fosforilato per formare il ribonucleoside trifosfato (*N - hydroxycytidine triphosphate*, NHC-TP) farmacologicamente attivo. L'incorporazione di NHC-TP nell'RNA virale da parte dell'RNA polimerasi virale provoca un accumulo di errori nel genoma virale che determina l'inibizione della replicazione. Questo meccanismo d'azione è noto come catastrofe dell'errore virale.

#### Attività antivirale

NHC era attiva contro SARS-CoV-2 in saggi con colture cellulari con concentrazioni efficaci al 50% (EC<sub>50</sub>) comprese tra 0,67 e 2,66 µM nelle cellule A-549 e tra 0,32 e 2,03 µM nelle cellule Vero E6. NHC presentava un'attività simile contro le varianti di SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta) con valori di EC<sub>50</sub> rispettivamente pari a 1,59, 1,77, 1,32 e 1,68 µM.

#### Resistenza

Non sono stati completati studi per valutare la resistenza a NHC con SARS-CoV-2 in coltura cellulare e in studi clinici. Studi *in vitro* di selezione di resistenza con altri coronavirus (*Murine Hepatitis Virus* e MERS-CoV) hanno mostrato una bassa probabilità di sviluppo di resistenza a NHC. In seguito a 30 passaggi nella coltura cellulare è stata osservata una diminuzione di sole 2 volte della suscettibilità e non sono state individuate sostituzioni di amminoacidi associate a resistenza a NHC. NHC ha mantenuto l'attività *in vitro* contro il SARS-CoV-2 e il virus ricombinante dell'epatite del topo con sostituzioni della polimerasi (ad es., F480L, V557L e E802D) associate ad una diminuita sensibilità a remdesivir, indicando un'assenza di resistenza crociata.

### • **Riassunto delle principali proprietà cliniche**

#### Efficacia e sicurezza cliniche

I dati clinici si basano su un'analisi ad interim di dati provenienti da 775 soggetti randomizzati nello studio di Fase 3 MOVE-OUT. MOVE-OUT è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in pazienti adulti non ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio.

I pazienti eleggibili non erano stati vaccinati contro SARS-CoV-2 e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi entro 5 giorni dall'arruolamento. All'inizio dello studio, i pazienti non stavano ricevendo ossigenoterapia supplementare e presentavano almeno uno dei fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severa elencati nel protocollo (età pari o superiore a 60 anni, diabete, obesità [BMI > 30], malattia renale cronica, malattie cardiache gravi, broncopneumopatia cronica ostruttiva o cancro attivo). I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 800 mg di Lagevrio o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.

L'età mediana al basale era di 44 anni (*range*: da 18 a 88 anni); il 14% dei pazienti era di età pari o superiore a 60 anni e il 3% di età superiore a 75 anni; il 52% era di sesso maschile; il 52% erano soggetti bianchi, il 6% neri o afroamericani e il 2% asiatici; il 58% ispanici o latini. Il 49% dei soggetti ha ricevuto Lagevrio o placebo entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19. I fattori di rischio più comuni erano obesità (77%), età pari o superiore a 60 anni (14%) e diabete (14%). Nel

complesso, i dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento.

La Tabella 2 mostra i risultati dell'endpoint primario (percentuale di soggetti ospedalizzati o deceduti entro il Giorno 29 per qualsiasi causa).

**Tabella 2: Risultati di efficacia *ad interim* in adulti con COVID-19 non ospedalizzati**

|   | Lagevrio<br>(N = 385)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 377)<br>n (%) | Differenza di<br>rischio*<br>(IC 95%) | <i>p-value</i> <sup>†</sup> |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Ospedalizzazione o decesso per tutte le cause entro il Giorno 29<sup>‡</sup></b> | 28 (7,3%)                      | 53 (14,1%)                    | -6,8<br>(-11,3; -2,4)                 | 0,0012                      |
| Ospedalizzazione  | 28 (7,3%)                      | 52 (13,8%)                    |                                       |                             |
| Decesso   | 0 (0%)                         | 8 (2,1%)                      |                                       |                             |
| Non noto <sup>§</sup>   | 0 (0%)                         | 1 (0,3%)                      |                                       |                             |

\* Differenza di rischio di molnupiravir-placebo sulla base del metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 ( $\leq 3$  giorni vs.  $> 3$  [4-5] giorni). La riduzione del rischio relativo di molnupiravir rispetto al placebo è del 52% (IC 95%): 33%, 80% sulla base del metodo di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per tempo di insorgenza dei sintomi di COVID-19 ( $\leq 3$  giorni vs.  $> 3$  [4-5] giorni).

<sup>†</sup> *p-value* unilaterale

<sup>‡</sup> Definiti come  $\geq 24$  ore di terapia intensiva in un ospedale o in una struttura di terapia intensiva (ad es., pronto soccorso).

<sup>§</sup> I soggetti con stato non noto al Giorno 29 sono stati conteggiati come soggetti con esito di ospedalizzazione o decesso per tutte le cause nell'analisi di efficacia.

Nota: tutti i soggetti deceduti entro il Giorno 29 sono stati ospedalizzati prima del decesso.

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi che includevano età ( $> 60$  anni), condizioni cliniche a rischio (ad es., obesità, diabete) e varianti di SARS-CoV-2. Nel sottogruppo di soggetti positivi agli anticorpi di SARS-CoV-2 al basale (circa il 18%; che riflette un'infezione in corso o precedente), non vi era alcuna differenza per l'endpoint primario tra i gruppi molnupiravir e placebo.

## 7. CONDIZIONI PER IL MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 6 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

