



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

L'utilisation du molnupiravir dans le traitement de la COVID-19

**RECOMMANDATION DE BONNE
PRATIQUE**

2021

1. CONTEXTE

Le présent document a été élaboré par un groupe de travail ad hoc du Conseil scientifique du domaine de la santé suite à la demande de la Direction de la Santé d'obtenir des recommandations concernant l'utilisation du molnupiravir (Lagevrio®) dans la COVID-19 ou en cas d'infection à SARS-CoV-2.

Au moment de la rédaction de la présente (fin novembre 2021), Lagevrio ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. A défaut d'une AMM, l'Agence européenne du médicament (EMA) a cependant émis des recommandations d'utilisation et de distribution (« conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring »), selon l'article 5(3) du règlement (EC) nr 726/2004, après analyse des données cliniques disponibles. Les conditions d'utilisation proposées sont les suivantes :

Indication :

Traitement de la COVID-19 chez des patients adultes qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui sont à risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19.

Posologie et durée de traitement :

La dose recommandée de Lagevrio est de 800mg (quatre gélules de 200mg) prises par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Lagevrio doit être administré le plus rapidement possible après le diagnostic de COVID-19 et endéans 5 jours après apparition des symptômes.

D'autre part, Lagevrio dispose d'une AMM conditionnelle au Royaume-Uni¹ dans l'indication suivante :

Traitement des formes légères à modérées de COVID-19 chez les patients testés positivement pour le SARS-COV-2 et présentant au moins un facteur de risque pour une progression vers une forme grave.

2. MÉTHODOLOGIE

Pour les besoins de la présente, le groupe de travail s'est proposé d'analyser les publications scientifiques et les avis et recommandations émis par les instances officielles européennes ou étrangères et d'en apprécier l'applicabilité au contexte luxembourgeois. Au moment de la rédaction, peu de données cliniques sur le molnupiravir sont publiées. Il s'agit principalement d'un article prépublié² (non peer-reviewed preprint), des données reprises dans le résumé des caractéristiques anglais de Lagevrio et du rapport d'évaluation de l'EMA³.

¹ <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir>

² Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. Preprint. medRxiv. 2021;2021.06.17.21258639. Published 2021 Jun 17. doi:10.1101/2021.06.17.21258639

³ https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

3. MISES EN GARDE

- La présente recommandation de bonne pratique discute l'intérêt thérapeutique du molnupiravir dans le Covid-19, conformément à l'état des connaissances au moment de la publication. Elle ne constitue pas une autorisation d'utilisation officielle.
- Dans les cas exceptionnels d'une utilisation de ces médicaments en dehors d'un essai clinique, le Conseil scientifique rappelle aux professionnels de santé l'importance d'un suivi étroit de la sécurité de ces traitements. Dans ce contexte, les professionnels de santé sont priés de se tenir aux conditions d'utilisation, qui obligent à
 - Notifier tout effet indésirable qu'ils suspecteraient d'être lié à un médicament à la Direction de la santé⁴. A cette fin, un système de déclaration en ligne est mis en place : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>
 - Documenter le nom ainsi que le numéro de lot pour chaque traitement, afin de garantir la traçabilité en cas d'effet indésirable.
- Vu les risques importants potentiels de reprotoxicité et mutagénicité associés au molnupiravir (cf. ci-dessous), il est fortement recommandé de mettre en place un suivi renforcé de toutes prescriptions et délivrances sous forme d'un registre électronique.

4. MODE D'ACTION ET ÉTUDES PRÉCLINIQUES

Le molnupiravir est une prodrogue convertie dans le plasma en N-hydroxycytidine (NHC), un analogue ribonucléosidique, qui est ensuite phosphorylée en NHC triphosphate (NHC-TP) pharmacologiquement actif. NHC-TP est un substrat compétitif de l'ARN-polymérase virale. Son incorporation dans l'ARN viral provoque une accumulation de mutations (« viral error catastrophe ») qui conduisent finalement à une inhibition de la réplication virale.

In vitro et dans les modèles animaux, le molnupiravir a montré une activité antivirale sur un large spectre de virus à ARN, notamment le virus de la grippe, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2. Dans une étude sur des furets, le molnupiravir a significativement réduit la charge virale SARS-CoV-2 au niveau des voies respiratoires supérieures, empêchant la transmission du virus entre les animaux. Selon les laboratoires pharmaceutiques Ridgeback et Merck, qui développent le molnupiravir, celui-ci présenterait une barrière très élevée aux résistances virales. Il est actif sur les variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) et B.1.617.2 (Delta) du SARS-CoV-2.

⁴ Règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments - Art.45-5 ; et section 7 des conditions d'utilisation.

Le molnupiravir et son métabolite actif, le NHC, sont des agents mutagènes in vitro comme en témoigne la positivité au test bactérien de Ames. Selon une étude⁵ publiée en mai 2021, le NHC s'est également montré mutagène dans un essai sur des cultures de cellules de mammifère, ce qui amène les auteurs à conclure ce qui suit :

We take this as evidence that in exposing the viral population to mutagenesis in its RNA form, the host is likely to be exposed in its DNA form. It seems unlikely that a short course of therapy would spare the host from this exposure because both RNA precursors that affect the virus and DNA precursors that would affect the host pass through the common ribonucleoside diphosphate intermediate.

Cependant, selon le RCP anglais de Lagevrio, l'effet mutagène du molnupiravir n'a pas été retrouvé dans les modèles animaux dédiés (tests sur rongeurs Pig-a et Big Blue®).

Toujours selon ce RCP anglais, le molnupiravir a montré en revanche une toxicité embryo-fœtale chez l'animal à doses 2.9 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme.

De par son mode d'action, le molnupiravir ne peut en principe être mutagène que pour les cellules en train de se diviser (p.ex. cellules germinales, tissu embryonnaire ou fœtal etc.). C'est probablement pour cette raison que les femmes enceintes et les enfants en croissance ont été expressément exclus des études cliniques en cours (cf. ci-dessous).

5. DONNÉES CLINIQUES

Le programme de développement clinique du molnupiravir repose principalement sur l'essai clinique MK-4482-002 (identifiant ClinicalTrials.gov : NT04575597) ou « MOVE-OUT », organisée en 2 étapes et dont la 2^{ème} partie est toujours en cours. Cette étude et plus précisément une analyse intérim de la 2^{ème} partie de l'étude représentait la base pivotale pour l'évaluation faite par l'EMA.

Il s'agit d'un essai de phase 2/3 randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo dont l'objectif en partie 1 était d'évaluer les doses de 200, 400 et de 800mg et d'évaluer par après, en 2^{ème} partie, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique du molnupiravir à la dose sélectionnée deux fois par jour pendant 5 jours. Les patients étaient non hospitalisés, atteints de COVID-19 légère à modérée, confirmée par test PCR ou antigénique et présentant au moins un des facteurs de risque suivants pour une forme sévère : âge ≥ 60 ans, diabète, obésité (IMC > 30), maladie rénale chronique, pathologie cardiaque sévère, BPCO, cancer actif. Les patients recrutés n'étaient pas vaccinés contre le SARS-CoV-2 et devaient débuter le traitement endéans 5 jours après le début des symptômes.

Critères d'évaluation principaux:

- Pourcentage de patients hospitalisés pendant plus de 24 heures dans un service d'urgence et/ou décédés endéans 29 jours.

⁵ Shuntai Zhou, Collin S Hill, Sanjay Sarkar, Longping V Tse, Blaide M D Woodburn, Raymond F Schinazi, Timothy P Sheahan, Ralph S Baric, Mark T Heise, Ronald Swanstrom, β -d-*N*⁴-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 224, Issue 3, 1 August 2021, Pages 415–419, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab247>

- Pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable (durée de suivi : +/- 7 mois)
- Pourcentage de patients arrêtant le traitement

Critères secondaires : délai jusqu'à amélioration ou disparition des symptômes liés à la COVID, délai jusqu'à progression des symptômes COVID, score sur l'échelle de l'OMS (WHO outcome scale).

Les résultats d'une analyse intermédiaire montrent un effet favorable du molnupiravir sur le pourcentage d'hospitalisation et/ou de décès⁶. Ces résultats préliminaires ont été évalués en procédure accélérée par l'EMA dans le cadre d'un article 5(3) du règlement (EC) nr 726/2004 (opinion scientifique) et sont en train d'être évalués par les autorités sanitaires (notamment l'EMA dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché) et ont servi de base pour l'AMM anglaise.

Résultats :

Les données de 775 patients (387 molnupiravir vs 388 placebo) ont fait l'objet d'une analyse intermédiaire. Leur âge moyen était de 44 ans, 14% avaient au moins 60 ans, 52% étaient de sexe masculin et 48% ont débuté le traitement dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes. Les facteurs de risque les plus courants étaient l'obésité (77%), l'âge supérieur à 60 ans (14%) et le diabète (14%). Tous ces critères de base étaient présents de façon équilibrée dans les 2 groupes (molnupiravir vs placebo).

Le traitement par Lagevrio a provoqué une réduction du risque absolu d'hospitalisation ou de décès de 6.8% (7.3% versus 14.1%), CI 95% (-11.3, -2.4), $p=0.0012$. En d'autres termes, le risque d'hospitalisation ou de décès sous traitement était réduit d'environ de la moitié par rapport au risque sans traitement (réduction du risque relatif environ 50%). Il y a eu 8 décès dans le groupe placebo (2.1%) et aucun dans le groupe molnupiravir. Les résultats étaient cohérents dans les différents sous-groupes analysés (âge, comorbidités) et indépendants du variant SARS-CoV-2 détecté (gamma, delta, mu).

Selon une analyse post-hoc de sous-groupe, le bénéfice observé se limite aux patients séronégatifs pour le SARS-CoV-2 lors du recrutement, c'est-à-dire aux patients non vaccinés et/ou non immunisés par une infection antérieure. Chez ces patients séronégatifs, le risque absolu d'hospitalisation ou de décès était de 7.7% sous molnupiravir contre 17.1% pour le placebo. Dans la sous-population des patients séropositifs à la base, il n'y a pas eu de différence entre les groupes molnupiravir et placebo (2.9% dans les 2 groupes).

Les effets indésirables les plus fréquents chez les 386 patients ayant reçu le molnupiravir étaient des diarrhées (3%), des nausées (2%), des vertiges (1%) et des céphalées (1%). Leur intensité était faible à modérée. Plus rarement, le molnupiravir pourrait produire des éruptions cutanées.

Selon un document soumis par le laboratoire Merck à la FDA, le molnupiravir expose à un risque accru d'anémies modérées (4% versus 2% pour le placebo)⁷.

⁶ Merck News release du 1.10.2021. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderate/>

⁷ Merck "Antimicrobial drugs advisory committee meeting briefing document. molnupiravir oral Treatment of Covid-19. Application number : EUA #000108" 30 November 2021 : 68 pages (+ addendum : 7 pages)

Dans un autre essai clinique (MOVE-IN, MK4482-001), l'efficacité et la tolérance du molnupiravir ont été évalués chez des patients hospitalisés atteints d'une COVID. Cet essai a été arrêté prématurément pour cause d'inefficacité. Au cours de cette étude, une anémie modérée a été observée chez 22% des patients du groupe molnupiravir contre 8% des patients sous placebo.

Selon le rapport d'évaluation de l'EMA, l'exposition au molnupiravir était associée à une augmentation dose-dépendante de variants viraux porteurs de mutations mineures, ce qui serait cohérent avec le mécanisme d'action. Ces modifications virales n'ont pas semblé produire des formes plus graves de COVID chez les patients concernés.

Les données disponibles ne permettent pas de savoir si l'exposition à grande échelle au molnupiravir favorise l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus virulents ou plus résistants.

Discussion

Les résultats intermédiaires de l'étude clinique principale en cours suggèrent une efficacité avec bénéfice significatif du molnupiravir en termes d'hospitalisations et de décès évités chez les patients à risque de développer une forme grave de COVID-19, pour autant que le traitement soit initié précocement. Dans l'étude, il y eu 28 hospitalisations chez les patients sous traitement molnupiravir, comparé à 52 hospitalisations et 8 morts sous placebo. Le number needed to treat (NNT) était de 15. Autrement dit, il a fallu traiter 15 patients COVID non hospitalisés mais à risque d'une forme grave de COVID pour éviter un événement grave (hospitalisation de plus de 24h ou décès), ce qui correspond à un effet considéré comme modéré.

Peu après la publication de l'avis de l'EMA, l'efficacité observée dans l'analyse intermédiaire de l'étude MOVE-OUT a malheureusement dû être corrigée vers le bas par le laboratoire Merck qui a annoncé les résultats de l'analyse des données complètes des 1433 patients enrôlés, dont 709 ont finalement reçu du molnupiravir et 699 un placebo⁸.

Au final, l'administration de molnupiravir induisait une réduction du risque absolu d'hospitalisation ou de décès de seulement 3% [(6.8% versus 9.7%), CI 95% (0.1, 5.9), $p=0.0218$], ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 30%. Il y a eu 9 décès dans le groupe placebo et un dans le groupe molnupiravir. Le NNT observé est donc finalement de 33. Une vue d'ensemble des données intermédiaires et finales peut être trouvée dans les documents de préparation d'une réunion de la FDA⁹ :

⁸ <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>

⁹ FDA Introductory Remarks. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting. November 30, 2021
<https://www.fda.gov/media/154418/download>

	Interim Analysis Population Enrollment Dates: 5/7/2021 – 08/5/2021		Post-Interim Analysis Population^a Enrollment Dates: 8/6/2021 – 10/2/2021		Full Population Enrollment Dates: 5/7/2021 – 10/2/2021	
	MOV	PBO	MOV	PBO	MOV	PBO
Hospitalization or death by Day 29	28/385 (7.3%)	53/377 (14.1%)	20/324 (6.2%)	15/322 (4.7%)	48/709 (6.8%)	68/699 (9.7%)
Death by Day 29	0 (0%)	8/377 (2.1%)	1/324 (<1%)	1/322 (<1%)	1/709 (<1%)	9/699 (1.3%)

^aThe Post-Interim Analysis Population includes those participants who had not reached Day 29 by the interim analysis data cutoff date of 9/18/2021.

Abbreviations: MOV, molnupiravir; PBO placebo

Le laboratoire Merck n'était pas en mesure de fournir des explications satisfaisantes pour les différences observées entre les deux cohortes¹⁰.

6. RECOMMANDATIONS

Les résultats des études cliniques du molnupiravir suggèrent une efficacité faible à modérée et une assez bonne tolérance à court terme. Vu le manque de données en vie réelle, son intérêt dans la pratique clinique reste à être établi. Il subsiste notamment des doutes en ce qui concerne un éventuel effet mutagène et/ou génotoxique du molnupiravir chez l'humain. Certains experts craignent également que l'exposition au molnupiravir favorise l'émergence de nouvelles souches mutées de SARS-CoV-2^{10, 11}.

Devant ces incertitudes, il paraît prématuré d'émettre une recommandation favorable à une utilisation à large échelle du molnupiravir. Une telle démarche risquerait d'être interprétée faussement comme une garantie d'efficacité et d'innocuité et pourrait détourner certaines personnes de la vaccination. D'autre part, il existe des alternatives thérapeutiques qui disposent d'une AMM en bonne et due forme et dont les rapports bénéfice-risque sont mieux établis, à savoir les anticorps monoclonaux regdanvimab (REGKIRONA) et casivirimab/imdevimab (RONAPREVE).

Bien entendu, Lagrevio présente l'avantage de la prise orale, dispensant les patients atteints de COVID de devoir se rendre à l'hôpital pour l'administration du médicament avec, à la clé, une diminution du risque de contagion et une moindre sollicitation des ressources humaines et techniques. Ces avantages doivent cependant être mis en balance avec les incertitudes majeures détaillées ci-dessus.

En pratique, le choix du traitement le plus approprié est à effectuer par le praticien en fonction des caractéristiques du patient, de la situation sanitaire, des ressources humaines et techniques disponibles et de la disponibilité réelle des divers médicaments.

¹⁰ Covid-19: FDA expert panel recommends authorising molnupiravir but also voices concerns. *BMJ* 2021;375:n2984

¹¹ <https://www.wired.co.uk/article/merck-antiviral-resistance>

Si un traitement par molnupiravir est disponible, le GT propose de le réserver aux patients à risque particulièrement élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19, qui réunissent les critères suivants :

- Forme légère à modérée de COVID avec un test virologique de détection (test PCR) du SARS-CoV-2 positif;
- Susceptibles d'obtenir un bénéfice tangible en termes de durée de survie et/ou de qualité de vie ;
- Début récent des symptômes (≤ 5 jours) ;
- Non hospitalisés pour une COVID ;
- Non vaccinés ou avec risque important de réponse vaccinale insuffisante ;
- Absence de grossesse et d'allaitement
- Age adulte
- Présentant un risque particulièrement élevé d'une forme sévère de COVID.

Pour ce dernier point, les membres du GT proposent de reprendre les critères figurant dans la recommandation relative aux anticorps monoclonaux anti-COVID. Pour rappel, ces critères s'inspirent des phases de vaccination anti-COVID définies par le CSMI. Dans cette logique, les patients à considérer prioritairement seraient ceux présentant une des pathologies suivantes (catégorie 2b de la stratégie vaccinale) :

- Greffe d'organe solide, y compris personnes inscrits sur une liste d'attente
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques, au cours des 6 premiers mois ou sous traitement immunosuppresseur
- Cancers et hémopathies malignes sous traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie)
- Traitement par rituximab
- Déficits immunitaires congénitaux
- Adultes avec trisomie 21

Un traitement pourrait également être proposé, au cas par cas, dans les cas de figure suivants :

- Age ≥ 65 ans
- Immunodéficience acquise
- Médicamenteuse : immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie au long cours à dose immunosuppressive
- Infection à VIH avec des CD4 $< 200/\text{mm}^3$
- Asplénie, fonctionnelle ou non
- Affection respiratoire chronique sévère
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, stade GOLD 3 et 4, groupe D

- Mucoviscidose
- Fibrose pulmonaire idiopathique avec altération sévère de la fonction respiratoire
- Pathologie restrictive extrapulmonaire sévère sous assistance ventilatoire ou non
- Asthme sévère non contrôlé (niveau 5 selon GINA) corticodépendant (sous corticothérapie orale)
- Maladie cardiovasculaire sévère :
 - Insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
 - Coronaropathie instable
 - Cardiomyopathie
 - Hypertension artérielle compliquée, avec séquelle d'accident vasculaire cérébral ou cardiopathie associée
 - Diabète avec ou sans insuline, avec complications cardio-neuro-vasculaires
- Déficit neurocognitif majeur (score MMS < 20)
- Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse
- Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh
- Obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m²)
- Maladie neuromusculaire avec répercussions cliniques

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE (consensus d'experts)

7. BIBLIOGRAPHIE

v. notes en bas de page

8. GROUPE DE TRAVAIL

GT COVID-19 :

M. Yves BRUCH, coordinateur du GT et rédacteur de la présente recommandation,
membre du Conseil scientifique,
Contrôle médical de la sécurité sociale

Dr Alexandre BISSORFF, président du Conseil scientifique,
médecin spécialisé en neurologie

Dr Françoise BERTHET, vice-présidente du Conseil scientifique,
directeur adjoint de la Direction de la Santé

Dr Vic ARENDT, médecin spécialiste en médecine interne, orientation maladies
infectieuses

Mme Sandrine COLLING, Cellule d'expertise médicale

Dr Julien DARMIAN, membre du Conseil scientifique,
Direction de la Santé

Dr Jean REUTER, médecin spécialiste en anesthésie-réanimation

Dr Isabelle ROLLAND, experte méthodologique du Conseil scientifique.
médecin dirigeant de la Cellule d'expertise médicale

Dr Patrick TABOURING, médecin généraliste

Dr Martine TRAUFLER, Direction de la Santé

Dr Gil WIRTZ, médecin spécialiste en pneumologie

Les membres du GT n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts avec le sujet de
cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225