

# Traitement de la COVID-19 avec le molnupiravir

## Note :

Ces informations ont été compilées par les pharmaciens rédacteurs de l'APhC afin de fournir des informations sur le molnupiravir jusqu'à ce qu'une monographie approuvée par Santé Canada soit disponible.

## Faits saillants :

- Le 23 décembre 2021, la Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé l'utilisation du molnupiravir, un antiviral oral, pour le traitement des formes légère à modérée de la COVID-19 chez les personnes non hospitalisées<sup>1</sup>. L'utilisation du molnupiravir a été approuvée au Royaume-Uni le 4 novembre 2021<sup>2</sup>.
- Lors de l'essai clinique MOVE-OUT, le traitement avec le molnupiravir a été associé à une diminution du risque relatif d'hospitalisation de 30 % chez les personnes à haut risque non vaccinées<sup>3</sup>.
- Le molnupiravir est actuellement à l'étude par Santé Canada<sup>4</sup>.

**Dose :** 800 mg par jour PO pendant 5 jours, initié dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes

## Survol des données probantes disponibles :

Le molnupiravir est un promédicament du dérivé nucléosidique synthétique N4-hydroxycytidine (NHC) ayant une excellente biodisponibilité orale et une activité antivirale in vitro contre le SRAS-CoV-2, ainsi que d'autres virus à ARN. La NHC est phosphorylée au niveau intracellulaire en NHC triphosphate (NHC-TP), puis s'incorpore aux brins d'ARN du virus, menant ainsi à l'accumulation d'erreurs délétères dans le génome du virus et ultimement à l'inhibition de la production de copies fonctionnelles du virus original<sup>5,6</sup>.

## DONNÉES PROBANTES SUR L'EFFICACITÉ :

Les études initiales de phase II menées à double insu et contrôlées par placebo ont montré que le molnupiravir, à raison de 800 mg par jour pendant 5 jours, pourrait réduire le temps de clairance virale, en plus de réduire le risque d'hospitalisation et de décès comparativement au placebo<sup>7,8</sup>.

L'analyse intermédiaire de l'essai MOVE-Out de phase III à répartition aléatoire et contrôlé par placebo a révélé une diminution considérable (50 %) du risque relatif d'hospitalisation<sup>9</sup>. Une analyse ultérieure a toutefois montré que le traitement par le molnupiravir n'était en fait associé qu'à une diminution de 30 % du risque relatif d'hospitalisation chez les personnes à haut risque non vaccinées<sup>3</sup> :

- 1 433 personnes non hospitalisées présentant une atteinte légère à modérée (confirmée en laboratoire) et au moins 1 facteur de risque d'évolution vers une maladie grave (p. ex., >60 ans, obésité, diabète) ont été recrutées.
- Les personnes présentant un risque élevé d'hospitalisation dans les 48 heures ont été exclues de l'étude.



- Le traitement avec le molnupiravir (800 mg par jour pendant 5 jours) ou un placebo a été initié dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Il convient de noter qu'environ 50 % des participants ont commencé le traitement dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes.
- L'incidence des hospitalisations ou décès a été de 6,8 % dans le groupe ayant reçu le molnupiravir contre 9,7 % dans le groupe placebo, ce qui représente une différence absolue de 2,9 %.

### **DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ :**

Aucune différence significative dans les effets indésirables n'a été observée entre les patients ayant reçu du molnupiravir et ceux ayant reçu un placebo. L'innocuité à long terme n'a toutefois pas été évaluée et les risques suivants sont particulièrement préoccupants :

1. **Risque d'embryotoxicité et de tératogénicité :** Les personnes enceintes, et celles en âge de procréer n'acceptant pas de recourir à une forme de contraception pendant et 4 jours après le traitement par le molnupiravir ont été exclues de l'étude. Les données précliniques sur les effets néfastes sur la reproduction chez l'animal sont contradictoires. L'administration de doses maternelles élevées chez le rat a démontré des effets tératogènes possibles, mais aucune preuve d'effets similaires n'a été observée chez le lapin<sup>10</sup>.
2. **Risque de mutagénicité et de génotoxicité :** Il a été démontré que le molnupiravir provoque des mutations dans les cellules ovariennes chez le hamster chinois<sup>11</sup>. Toutefois, les données provenant de modèles in-vivo de mutagénicité suggèrent que ce risque est faible<sup>12</sup>.

En outre, des inquiétudes ont été soulevées quant au risque théorique que le molnupiravir induise des mutations viables et des variants plus agressifs du SRAS-CoV-2. À l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune preuve d'un tel risque.

Préparé le 22 décembre 2021

Révisé le 5 janvier 2022

### **Références**

1. U.S. Food & Drug Administration. Emergency use authorization 108 [letter to Merck Sharp & Dohme Corp]. 23 décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 23 décembre 2021.] <https://www.fda.gov/media/155053/download>.
2. Gov.UK. Summary of product characteristics for Lagevrio [Internet.] 20 décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 22 décembre 2021.] <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio>.
3. 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*. [Publication avant l'impression.]
4. Santé Canada. Présentations de médicaments et de produits de santé en cours d'examen (PCE) : Présentations de drogues en cours d'examen. [Internet.] [En ligne. Page consultée le 22 décembre 2021.] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review/new-drug-submissions-under-review.html#tbl1>



5. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2021;28:740-6.
6. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med* 2020; 12(541):eabb5883.
7. Fischer W, Eron JJ Jr., Holman W et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. À l'impression. [Avant l'évaluation par les pairs.] [En ligne.] [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1).
8. Caraco Y, Crofoot G, Moncada PA et al. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults. *NEJM Evid*. 16 décembre 2021. [Publication avant l'impression.]
9. Mahase, E. Covid-19: molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ* 2021;375:n2422.
10. UK Teratology Information Service. Use of molnupiravir in pregnancy [Internet.] Décembre 2021. [En ligne. Page consultée le 22 décembre 2021.] [www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-MOLNUPIRAVIR-IN-PREGNANCY](https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-MOLNUPIRAVIR-IN-PREGNANCY).
11. Zhou S, Hill CS, Sarkar S et al.  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis* 2021;224(3):415-9.
12. Troth S, Butters J, DeAnda CS et al. Letter to the editor in response to Zhou et al. *J Infect Dis* 2021;224(8):1442-3.

