

Folia Pharmacotherapeutica januari 2022

Goed om te weten

COVID-19: over de orale antivirale middelen molnupiravir en PF-07321332+ritonavir: nog geen gepubliceerde studies op dit ogenblik (situatie op 06/12/21)

De orale antivirale middelen tegen COVID-19 molnupiravir en de combinatie PF-07321332 + ritonavir kregen veel aandacht in media. Wat weet men op dit ogenblik?

- Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA verwijst voor elk van beide antivirale middelen naar een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde tot matig ernstige COVID-19 en risico van een ernstig verloop, waarvan de interim-resultaten een gunstig effect op hospitalisatie of overlijden tonen. **De resultaten van deze studies zijn niet in detail beschikbaar en zijn noch peer-reviewed, noch gepubliceerd** (situatie op 06/12/21).
- **Molnupiravir (Lagevrio®)**
 - De actieve metabooliet van molnupiravir, N-hydroxycytidine-trifosfaat, wordt in het virale RNA geïncorporeerd en inhibeert zo de virusreproductie.
 - Voor molnupiravir gaat het om de MOVE-OUT-studie (fase 2/3-studie). Het oorspronkelijke persbericht van de firma, waarin sprake was van een daling met 50% van het risico van “hospitalisatie of overlijden” ten opzichte van placebo, is ondertussen bijgesteld. Het laatste persbericht van de firma (26/11/2021) spreekt over een daling van het risico met 30%: de risicodaling blijkt dus lager dan wat eerst werd verspreid. Vermeldenswaardig is ook dat een studie met molnupiravir bij gehospitaliseerde patiënten (MOVE-IN-studie) in het voorjaar van 2021 vroegtijdig gestopt is omdat een klinisch voordeel in deze patiëntenpopulatie weinig waarschijnlijk wordt geacht (persbericht 15/04/21).
 - Molnupiravir is op dit ogenblik **niet vergund in de Europese Unie**. Er is een evaluatie tot vergunning lopende bij het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, voor gebruik bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde tot matig ernstige COVID-19 en risico van een ernstig verloop (situatie op 06/12/21). Het EMA publiceerde op 19/11/21 een advies ter ondersteuning voor de lidstaten die zouden beslissen om molnupiravir reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend. Het EMA publiceert daarbij een soort van “voorlopige” SKP, al moet daarbij opgemerkt worden dat de studiegegevens zullen moeten worden genuanceerd of aangepast in functie van de finale gegevens (zie hoger over het laatste persbericht van de firma).
- **PF-07321332 + ritonavir (Paxlovid®)**
 - PF-07321332 is een SARS-CoV-2-protease-inhibitor en inhibeert zo de virusreproductie. Ritonavir (eveneens een protease-inhibitor, maar niet actief tegen SARS-CoV-2) wordt toegevoegd in lage dosis om de afbraak van PF-07321332 te vertragen.
 - Deze combinatie is op dit ogenblik **niet vergund in de Europese Unie** en er is geen evaluatie tot vergunning lopende (situatie op 06/12/21). Het EMA berichtte op 19/11 dat zij een advies voorbereidt ter ondersteuning van de lidstaten die zouden beslissen om de combinatie reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend.
 - Voor PF-07321332 + ritonavir gaat het om de EPIC-HR-studie: er is enkel een persbericht van de firma (05/11/21).

Commentaar van het BCFI

Orale antivirale middelen hebben ten opzichte van monoklonale antilichamen - die intraveneus toegediend worden -, het voordeel dat ze breder zouden kunnen ingezet worden in de ambulante praktijk. Op dit ogenblik ontbreken echter de gegevens om een goede inschatting te maken over de werkzaamheid en veiligheid van molnupiravir en de combinatie PF-07321332+ritonavir. De auteurs van het BMJ-editoriaal *Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. We need evidence not optimism* (28/10/21)¹ pleiten ervoor om de antivirale middelen tegen COVID-19 te vergunnen en in te zetten op

basis van evidentie, en niet op basis van optimisme. Ook wijzen de auteurs er op dat de kostprijs van deze middelen niet openbaar is gemaakt. Ze wijzen ook op de ervaring in het verleden met HIV waarbij gebruik van antivirale middelen in monotherapie heeft geleid tot resistentie-ontwikkeling. Ook de *editor in chief* van de BMJ wijst in een editoriaal *Covid 19: Why we need a global pandemic treaty (02/12/21)* op de verontrustende en dure fixatie op antivirale middelen waarvoor er dit ogenblik onvoldoende evidentie is van werkzaamheid.

Het BCFI benadrukt dat bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen tegen COVID-19 de principes van rationele farmacotherapie niet vergeten mogen worden (zie ook de verklaring van de *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten: "COVID-19 and the quest for drugs and vaccines: Statement from the International Society of Drug Bulletins" (04/04/2020)).

Specifieke bronnen

1. Sidebottom DB, Smith DD en Gill D. Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. Editorial. BMJ 2021;375:n2611. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2611> (28/10/21)
2. Godlee F (editor in chief). Covid 19: Why we need a global pandemic treaty. Editor's Choice. BMJ 2021;375:n2963. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2963> (02/12/21)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.