

Nuovi antivirali contro il Covid

Sono stati presentati i risultati di fase 3 riguardanti l'attività clinica di due farmaci contro il Covid di Merck e Pfizer. Di seguito un sintetico confronto sulle loro principali caratteristiche

Marzio Sisti - *Infettivologo, Piacenza*

Sono stati recentemente presentati da parte di Merck e Pfizer i risultati di fase 3 sull'ottima attività clinica di due farmaci: Molnupinavir di Merck Sharp & Dohme in collaborazione con Ridgeback Biotherapeutics e Paxlovid (PF-07321332 + ritonavir) di Pfizer. Entrambe le società hanno presentato le richieste di autorizzazione

all'uso a FDA ed EMA (up to date novembre 2021). Il farmaco di Merck ha già avuto l'autorizzazione all'uso da parte di MHRA (l'ente della Gran Bretagna). Entrambi sono antivirali ad azione diretta, da assumere per via orale al più presto possibile dal momento dell'insorgenza dei sintomi e vengono assorbiti dallo stomaco. Per entrambi i far-

maci è difficile definire un costo preciso. Certamente, in questa prima fase peserà il costo della ricerca di questi anni. Si ipotizza, per entrambi, circa 700-800 euro per ciclo di terapia (5 giorni). Vedremo. Di seguito un sintetico confronto tra i due farmaci sulle loro principali caratteristiche.

Bibliografia disponibile a richiesta

MOLNUPINAVIR

Molnupinavir è nato anni fa come farmaco contro i virus influenzali umani e animali e contro il virus respiratorio sinciziale (VRS), entrambi virus a RNA. In seguito si è osservata la sua attività verso numerose famiglie di virus ad RNA (Flavivirus, Alphavirus, Togavirus, Coronavirus). Il bersaglio di molnupinavir è l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp). La forma attiva funge da substrato competitivo per la RdRp codificata dal virus e, una volta incorporato nell'RNA virale nascente, induce un effetto antivirale attraverso l'accumulo di mutazioni (dannose per il virus) che aumentano con ogni ciclo di replicazione virale, fino a che la replicazione virale scompare.

È, quindi, un analogo nucleosidico e va ad agire sulla RNA polimerasi RNA-dipendente che ha il compito di creare le varie copie virali ed infettare le cellule umane. Uno dei dati più importanti è la presenza di una barriera insolitamente alta contro la resistenza virale. Questo dato, se confermato anche nella *real life*, è un grande punto a favore per una categoria di farmaci in cui la perdita di efficacia, per piccole modificazioni dell'RNA virale, è un frequente "tallone d'Achille".

Uno dei punti deboli potrebbe essere il potenziale mutageno. La-d-N4-idrossicitidina, il metabolita attivo di molnupiravir, non è solo citotossico ma anche mutageno nelle cellule di mammifero.

Nell'ambito degli studi clinici, le donne arruolate dovevano non essere gravide e garantire una adeguata contraccezione così come gli uomini hanno dovuto garantire o l'astinenza per il tempo dell'assunzione del farmaco fino a 4 settimane dopo oppure l'uso continuo e corretto di un contraccettivo. Probabilmente, essendo breve il tempo di assunzione (5 giorni) le probabilità di mutagenesi sono veramente modeste. Vedremo gli enti regolatori quali indicazioni ed autorizzazioni daranno su questo fronte. La dose raccomandata è di quattro capsule da 200 mg assunte ogni 12 ore per 5 giorni. Merck dichiara una efficacia al 50% (il 7,3% dei pazienti che hanno ricevuto molnupiravir è stato ricoverato in ospedale, rispetto al 14,1% dei pazienti trattati con placebo che sono stati ricoverati o sono morti).

PAXLOVID (PF-07321332 + RITONAVIR)

PF-07321332 ha avuto origine nei laboratori di Pfizer ed è un inibitore delle proteasi di SARSCoV2. Sintetizzato nel 2003, all'epoca della SARS, rimase "nel cassetto" stante la scomparsa di quel virus (SARSCoV1) dalla faccia della terra (questa scomparsa rimane uno dei più grandi misteri della medicina). PF-07321332 inibisce la replicazione virale in una fase nota come proteolisi, che si verifica prima della replicazione dell'RNA virale. Negli studi preclinici non ha dimostrato evidenza di interazioni mutagene del DNA. È quindi un farmaco che possiamo considerare più "specifico" contro i virus SARS.

La co-somministrazione con una bassa dose di ritonavir aiuta a rallentare il metabolismo di degradazione di PF-07321332 a livello epatico, in modo che rimanga attivo nell'organismo per periodi di tempo più lunghi a concentrazioni più elevate, pur assumendo poche pillole.

Ritonavir è stato, negli anni '90, un vero farmaco *game changer* che ha modificato la terapia di HIV/AIDS di quell'epoca. È anch'esso un inibitore delle proteasi, ma di HIV (ha una attività modesta sui Coronavirus). Nel tempo venne evidente una sua capacità di allungare l'emivita di altri farmaci, a cui viene associato, permettendo una minor assunzione di pastiglie al giorno con maggior distanza tra una dose e l'altra.

Ad oggi non è chiara la modalità di somministrazione di questo farmaco, dipenderà molto dalla capacità di produrre pastiglie coformulate. Anche in questo caso dobbiamo aspettare di leggere i dati più completi presentati agli enti regolatori e, soprattutto, le indicazioni all'uso, a quali categorie di pazienti.

Pfizer dichiara una efficacia del 89% (lo 0,8% dei pazienti che hanno ricevuto Paxlovid è stato ricoverato rispetto al 7,0% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo e sono stati ospedalizzati o sono deceduti).