



## PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 15 minutter

### Lagevrio (molnupiravir)

#### Oralt antiviralt lægemiddel til behandling af mild til moderat covid-19 hos patienter i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

Lagevrio er et nyt antiviralt lægemiddel, der kan reducere risiko for indlæggelse eller død med 30% som følge af covid-19 hos symptomatiske patienter over 18 år med øget risiko for alvorligt forløb med covid-19. Behandlingen skal startes inden for fem døgn efter symptomstart. Lagevrio er undersøgt i en uvaccineret population, men forventes også at være effektiv hos vaccinerede med øget risiko for indlæggelse og død som følge af covid-19, fx personer over 80 år.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at Lagevrio tilbydes til symptomatiske patienter med mild til moderat covid-19 sygdom, påvist ved PCR-, selv- eller antigen-test, og øget risiko for alvorligt forløb ved covid-19 som følger:

- 1)  $\geq 80$  år som ikke har fået 3. stik
- 2)  $\geq 80$  år med en eller flere risikofaktorer **uanset vaccinationsstatus**
- 3) 65-79 år med en eller flere risikofaktorer **og** som ikke har fået 3. stik
- 4) 65-79 år som er uvaccineret
- 5) 50-64 år med en eller flere risikofaktorer **og** uvaccineret



## Hvad skal jeg vide om Lagevrio?

**Præparatets bestanddele:** *Lagevrio indeholder molnupiravir, som er et prodrug, der metaboliseres til ribonukleotid-analogen N-hydroxycytidin (NHC). Kapslerne indeholder 200 mg molnupiravir.*

**Administration/dosis:**

*Ved behandling af covid-19 bør behandlingen påbegyndes hurtigst muligt efter positiv PCR-test og senest inden for fem døgn efter symptomdebut. Den anbefalede dosis er 800 mg (4 kapsler) hver 12. time i fem dage. Der er ingen dosisændringer for ældre eller patienter med nyrefunktionsnedsættelse eller leversygdom.*

**Virkningsmekanisme:** *I celler fosforyles NHC til et farmakologisk aktivt ribonukleotid trifosfat, der, når det inkorporeres i virus RNA, medfører ophobede fejl i det virale genom og dermed hæmning af virus replikation.*

**Indikation:** *Behandling af mild til moderat covid-19 hos voksne med en positiv PCR-test for SARS-COV-2, som ikke har behov for behandling med ilt og har øget risiko for alvorligt forløb ved covid-19.*

Sundhedsstyrelsen anbefaler at følgende patienter tilbydes behandling med Lagevrio, forudsat at de opfylder kriterierne om positiv antigen- eller PCR-test for covid-19 samt betydelige symptomer på covid-19 med symptomdebut inden for de seneste 5 døgn:

- 6)  $\geq 80$  år som ikke har fået 3. stik
- 7)  $\geq 80$  år med en eller flere risikofaktorer **uanset vaccinationsstatus**
- 8) 65-79 år med en eller flere risikofaktorer **og** som ikke har fået 3. stik
- 9) 65-79 år som er uvaccineret
- 10) 50-64 år med en eller flere risikofaktorer **og** uvaccineret

Vaccinerede personer kan i særlige tilfælde sættes i behandling, hvis lægen ud fra en konkret vurdering af patientens samlede tilstand finder, at personen er i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19 på trods af vaccinationsstatus med særlig overvejelse af nedenfor nævnte sygdomme og tilstande.

Risikoen for indlæggelse i gruppen 18-49 år er meget lavt samlet set, men behandling kan overvejes efter individuel vurdering til personer, der ikke har modtaget 3. stik, som har to eller flere kroniske sygdomme eller tilstande som anført nedenfor

Risikofaktorer, herunder kroniske sygdomme og tilstande, hvor behandling bør overvejes jf. ovenstående<sup>1</sup>:

- Kronisk nyresvigt (dog bør der udvises forsigtighed ved svær nyre-insufficiens)
- Dårligt reguleret diabetes
- Alvorlig hjertesygdom
- Svær lungesygdom
- Alvorlig kronisk leversygdom eller korttarmssyndrom
- Neurologisk sygdom med betydende funktionsnedsættelse
- Svær psykisk sygdom, særligt svær skizofreni

<sup>1</sup> [Sundhedsstyrelsen, "Personer med øget risiko ved COVID-19 - fagligt grundlag", 12. marts 2021](#)

- Udbredt (metastatisk) kræft eller nylig eller aktiv cancer
- Downs syndrom
- BMI over 35
- BMI over 30 og samtidig kronisk sygdom
- Tilstande med nedsat immunforsvar grundet sygdom eller immunhæmmende behandling
- Social udsatte, inklusiv personer med et misbrug, hjemløse og psykisk syge med multisygdom

Personer med svær immunsuppression er ikke i målgruppen for behandling med Lagevrio og bør konfereres med infektionsmedicinere mhp. evt. henvisning til vurdering og evt. behandling med monoklonale antistoffer eller remdesivir.

Gravide med særlige risikofaktorer skal konfereres med obstetrisk afdeling, der kan henvise patienten til tidlig behandling i hospitalsregi. For komplet liste over særlige risikofaktorer for gravide henvises til Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik retningslinje

## Konklusion



### Effekt

Resultater fra det kliniske studie viser en risikoreduktion på 30% (1-51%) for indlæggelse eller død ved behandling med Lagevrio inden for fem døgn efter symptomstart af laboratorieverificeret covid-19 i ikke-vaccinerede patienter med mindst én risikofaktor for alvorlig sygdom. NNT for forebyggelse af indlæggelse eller død er 33 i en patientgruppe med en gennemsnitlig risiko for indlæggelse eller død på 9,7 % (risikoen i placebogruppen). Der sås 1 dødsfald i gruppen behandlet med Lagevrio og 9 i placebogruppen, hvilket svarer til en NNT på 87.



### Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger er diarré (3%), kvalme (2%), svimmelhed (1%) og hovedpine (1%). Alle bivirkninger er beskrevet som milde til moderate.



### Pris

Behandling med Lagevrio er gratis for patienten ekskl. eventuel udbringning.

## Er præparatet effektivt?



### Effekt

Lagevrio til behandling af ikke-indlagde patienter med mild til moderat covid-19 og med risiko for at udvikle alvorlig sygdom eller indlæggelse er undersøgt i et randomiseret, placebokontrolleret, fase III studie. Studiet inkluderede 1.433 ikke-vaccineret voksne patienter (median alder var 43 år [fra 18 til 90 år]) med en eller flere risikofaktorer som var: Alder  $\geq 60$  år (17% af patienterne), diabetes (16% af patienterne), overvægt (BMI  $> 30$ , 74% af patienterne), kronisk nyresygdom, alvorlig hjertesygdom, KOL eller aktiv cancer. Patienterne skulle have en laboratorievalideret SARS-CoV-2 infektion

med symptomer, der var startet inden for fem dage inden inklusion i studiet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 800 mg molnupiravir (n=710) eller placebo (n=701) to gange dagligt i fem dage.

For det primære endepunkt indlæggelse ( $\geq 24$  timer) hhv. død inden for 29 dage sås en relativ risikoreduktion på 30% for Lagevrio -behandlede sammenlignet med placebobehandlede (6,8% versus 9,7%, absolut risiko reduktion -3,2% (-5,9, -0,1), NNT = 33). Der sås 1 dødsfald i Lagevrio gruppen og 9 i placebogruppen svarende til en NNT på 87. For en subgruppe med SARS-CoV-2 antistoffer ved behandlingsstart (Lagevrio 5/136; placebo 2/146), et udtryk for respons på aktuel eller tidligere infektion, var effekten usikker (absolut risikoforskel 2,3% [-1,7% til 7,1%]).

### Hvad er der af ulemper?



#### Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré (3%), kvalme (2%), svimmelhed (1%) og hovedpine (1%). Dyrestudier har vist risiko for fosterdød og fosterskade. **Lagevrio** må derfor ikke anvendes under graviditet og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv svangerskabsforebyggelse. Det er uvist om **Lagevrio** udskilles i modermælk, og amning skal afbrydes i forbindelse med behandling og må først genoptages 4 dage efter sidste dosis.

### Hvad mere skal jeg vide?

#### Begrænset viden:

Der er ingen viden angående behandling af patienter under 18 år.

Patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (eGFR  $< 30$ ) var ikke inkluderet i de kliniske studier, og der er begrænset viden om brugen i patienter med leversygdom.

Der er ingen viden om effekt og sikkerhed ved brug udover fem døgn.

Der mangler viden om effekten blandt vaccinerede personer. En subgruppe analyse af om effekten var afhængig af antistoffer ved behandlingsstart, indikerer at personer med antistoffer ikke har effekt af behandling. Analysen var begrænset af, at den kun omfattede 282 af studiedeltagerne (20%). Det kan ikke udelukkes, at vaccinerede personer med symptomer og i risiko for alvorlig sygdom kan have gavn af behandling med molnupiravir, men der er ikke solid evidens til at underbygge denne antagelse.

I Danmark er der i dag en betydelig andel covid-19-relaterede indlæggelser blandt vaccinerede personer.

Sundhedsstyrelsen har indledningsvis valgt, at behandling tilbydes til alle symptomatiske personer i risiko for alvorligt forløb med covid-19.

#### Kontraindikationer:

Overfølsomhed overfor det aktive stof eller en eller flere hjælpestoffer er eneste kontraindikation. Forsigtighed ved patienter med svær nyre- og leversvigt, da disse ikke indgik i det kliniske studie.

#### Interaktioner:

Der er ikke lavet interaktionsstudier med Lagevrio og andre lægemidler. Molnupiravir og NHC er ikke substrat for nogle større lægemiddelomsættende enzymssystemer eller transportører og hæmmer eller inducerer heller ikke disse. Det forventes derfor ikke at Lagevrio interagerer med andre lægemidler.

### **Patientpræferencer og særlige forhold:**

Lagevrio kan ordineres via FMK og lægepraksissystemer, hvor de kan fremsøges på normal vis. Indikation og dosering skal manuelt udfyldes. Ordinationen kan udover elektronisk foregå telefonisk, på papir eller via fax.

Lagevrio er under skærpet overvågning og alle bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

Informationspligten er skærpet da ordination af Lagevrio sker på baggrund af en udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Patienten skal specifikt informeres om, hvilke særlige faglige forhold, der er forbundet med behandlingen og klart oplyses om, at der tilbydes behandling med medicin på udleveringstilladelse. Konkret vil det blandt andet være at informere om at lægemidlet endnu ikke er endelig godkendt og at der er begrænset viden om lægemidlet. Det er som udgangspunkt til strækkeligt, hvis patienten er informeret på baggrund af denne præparatanmeldelse.

Ligeledes stilles der større krav til journalføring ved ordination af et ikke-godkendt lægemiddel. Det skal specifikt journalføres, at der er indhentet informeret samtykke til behandling med et ikke-godkendt lægemiddel. Indikationen for behandlingen og grundlag herfor skal også journalføres. Hertil vil kunne henvises til denne præparatanmeldelse.

### **Referencer**

Midlertidigt/foreløbigt produktresumé for Lagevrio 200 mg. European Medicines Agency. Offentliggjort 19. november 2021. Besøgt 20. november 2021. Tilgængelig fra:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)

UK Produktresumé for Lagevrio 200 mg, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Offentliggjort 4. November 2021. Besøgt 20. november 2021. Tilgængelig fra:

<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio#date-of-revision-of-the-text>

U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Addendum to FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting. November 30, 2021. Besøgt 29. november 2021.

Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/media/154419/download>

Center for Drug Evaluation and Research Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document Addendum Molnupiravir Oral Treatment of covid-19 APPLICATION NUMBER: EUA #000108 Meeting Date: November 30, 2021 Merck & Co., Inc. Kenilworth, New Jersey, U.S.A. Besøgt 29. november 2021. Tilgængelig fra:

<https://www.fda.gov/media/154422/download>