

Protocolo Mestre:

Avaliação Adaptativa de Tratamentos para arboviroses (Adapta-Arbo): Um ensaio controlado por placebo, duplo cego, randomizado e adaptativo para avaliar a farmacodinâmica do molnupiravir em infecções sintomáticas e precoces por Chikungunya e dengue

Título curto: Farmacodinâmica do Molnupiravir nas arboviroses

Acrônimo: Adapta-Arbo

Data e número da versão: Versão 1.0 datada de 20 de Janeiro de 2024

Investigador Principal: **Prof Mauro M Teixeira**
Unidade de Pesquisa Clínica,
Centro de Terapias Avançadas e Inovadoras,
Universidade Federal de Minas Gerais

Colaboradores **Dr Renan Pedra Souza**
Dr Renato Santana Aguiar
Departamento de Genética
Universidade Federal de Minas Gerais

Dr Andre Siqueira
Fiocruz, RJ

Suporte ao desenho do estudo e EStatístico:
Dr William Schilling (william@tropmedres.ac) e
Prof. Sir Nicholas J White (nickw@tropmedres.ac)
Mahidol Oxford Unidade de Pesquisa em Medicina Tropical,
Faculdade de Medicina Tropical, Universidade Mahidol
420/6 Ratchawithi Road, Ratchathewi, Bangkok 10400 Tailândia

Financiador: INCT em Dengue e interações microrganismo-hospedeiro. Uma das linhas de pesquisa do Instituto é o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças infecciosas.

Declaração de Confidencialidade

Este documento contém informações confidenciais que não devem ser divulgadas a ninguém além do Patrocinador, Equipe do Investigador, organização anfitriã e membros do Comitê de Ética em Pesquisa e Autoridades Regulatórias, a menos que autorizado a fazê-lo.

Acordo do Investigador e Declaração de Interesses

“O abaixo-assinado leu e entendeu o protocolo do estudo detalhado acima e:

- concorda em conduzir o estudo de acordo com o protocolo.
- concorda em cumprir os princípios da *International Conference on Harmonization Tripartite Guideline on Good Clinical Practice*.
- declara não haver conflito de interesses, de acordo com a versão atual da Declaração de Helsinki”

Professor Mauro M Teixeira

Índice

1. SINOPSE.....	4
2. LISTA DE ABREVIACÕES.....	6
3. ANTECEDENTES E FUNDAMENTAÇÃO	7
3.1. Proposta	8
3.2. Avaliação farmacodinâmica	9
4. OBJETIVOS E DESFECHOS	9
5. PROJETO DO ESTUDO	10
5.1. Intervenção.....	11
6. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE E RECRUTAMENTO	11
6.1. Participantes do estudo.....	11
6.2. Critério de inclusão	11
6.3. Critério de exclusão.....	11
7. INCLUSÃO E PROCEDIMENTOS NO ESTUDO.....	12
7.1. Amostragem virológica	13
7.2. Recrutamento	13
7.3. Triagem e avaliação de elegibilidade	13
7.4. Consentimento informado	13
7.5. Avaliações de linha de base (Consulte o apêndice 1 para ver o cronograma detalhado das atividades)	13
7.6. Dias do estudo	14
7.7. Amostragem Farmacocinética Intensiva:	15
7.8. Manejo de pacientes que adoecem	15
7.9. Manuseio e Retenção de Amostras	15
8. DESCONTINUAÇÃO/RETIRADA DE PACIENTES DO ESTUDO.....	16
8.1. Definição de Fim do Estudo	16
9. RELATÓRIO DE SEGURANÇA.....	16
9.1. Definições	16
9.2. Causalidade	17
9.3. Procedimentos para registro de eventos adversos.....	18
9.4. Classificação de anormalidades laboratoriais	18
9.5. Procedimentos de notificação de eventos adversos graves.....	18
9.6. Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMB)	19
10. ESTATÍSTICAS E ANÁLISES	19
10.1. Visão geral do projeto de estudo adaptativo e abordagem geral	19
10.2. Modelo hierárquico bayesiano de depuração viral	20
10.3. Efeitos de variação de tempo	20

10.4. Estimativa do tamanho da amostra, randomização e considerações estatísticas para o design sequencial do grupo bayesiano	20
10.5. Tamanho da amostra para o subestudo intensivo de PK-PD	21
10.6. Análise final do resultado primário.....	21
11. GESTÃO DE DADOS	21
11.1. Acesso aos dados	21
11.2. Tratamento de Dados e Manutenção de Registros	22
12. CONTROLE DE QUALIDADE E PROCEDIMENTOS DE GARANTIA DE QUALIDADE.....	22
13. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS.....	22
13.1. Declaração de Helsinki	22
13.2. Diretrizes para Boas Práticas Clínicas.....	22
13.3. Aprovações	23
13.4. Confidencialidade do paciente	23
13.5. Despesas	23
13.6. Risco	23
13.7. Benefícios.....	23
13.8. Comunicando	23
13.9. Finanças	23
13.10. Propriedade dos dados.....	23
13.11. política de publicação.....	23
14. REFERÊNCIAS	24
15. Anexo 1: Cronograma de atividades	26
16. Apêndice 2: Medicamento do estudo	27
16.1. Molnupiravir	27

1. SINOPSE

Título do estudo	Avaliação Adaptativa de Tratamentos para arboviroses (Adapta-Arbo): Um ensaio controlado por placebo, duplo cego, randomizado e adaptativo para avaliar a farmacodinâmica do molnupiravir em infecções sintomáticas e precoces por Chikungunya e dengue
Justificativa	Não existem tratamentos medicamentosos disponíveis para pacientes com arboviroses, em especial a dengue e a Chikungunya. Hoje, adotam-se medidas de suporte clínico, mas não medidas medicamentosas que possam alterar o curso da doença. Evidências quantitativas são necessárias para avaliar a atividade de antivirais em pacientes com arboviroses. Estes estudos quantitativos iniciais são fundamentais para identificar medicamentos que serão testados posteriormente em estudos de fase 3.
Desenho do estudo	Randomizado, controlado por placebo, duplo cego, adaptável
Critérios de Inclusão e Exclusão	Critério de inclusão • O paciente compreende os procedimentos e requisitos e está disposto e é capaz de dar consentimento informado para a participação total no estudo • Adultos, homens ou mulheres, com idade entre 18 e 65 anos no momento do consentimento. • Participante com quadro clínico compatível com arbovirose aguda cujos sintomas começaram há no máximo 60 horas. Sintomas podem incluir febre, mialgia, artralgia ou artrite, cefaleia, conjuntivite • Concorda e é capaz de aderir a todos os procedimentos do estudo, incluindo disponibilidade e informações de contato para visitas de acompanhamento Critério de exclusão • Tomando qualquer medicamento de uso crônico que possa interagir com o Molnupiravir ou ter atividade antiviral na opinião do investigador principal do estudo; • Presença de qualquer doença/condição crônica com comorbidade significativa na opinião do investigador principal do estudo; • Anormalidades laboratoriais clinicamente relevantes descobertas na triagem (havendo alterações nos exames de inclusão, o participante é excluído após a primeira dose e acompanhado pelo tempo do estudo, por precaução) ○ Hemoglobina <10g/dL ○ Contagem de plaquetas < 50.000/uL ○ ALT > 3x LSN ○ Bilirrubina total >1,5 x LSN ○ TFG < 60mls/min/1,73m² • Para mulheres: gravidez, tentativa ativa de engravidar ou lactação (mulheres em uso de contraceptivos orais são elegíveis para participar); • Contraindicação para tomar ou reação de hipersensibilidade conhecida ao Molnupiravir; • Atualmente participando de outro ensaio terapêutico com medicamentos; • Evidência clínica de outro quadro infeccioso que pode explicar a apresentação atual.
Tamanho da amostra planejado	Estima-se neste momento que precisaremos de 50 participantes em cada braço do estudo (Molnupiravir versus placebo) para cada uma das doenças. Portanto, em um primeiro momento, estima-se incluir 200 participantes.
Período de estudo planejado	2 anos para a duração total do estudo e 180 dias para o envolvimento individual do participante com Chikungunya e 28 dias para o participante com Dengue

Intervenções	Utilizaremos o Molnupiravir , medicamento com excelente perfil de segurança e aprovado em vários locais do mundo, inclusive o Brasil, para o tratamento da COVID-19 e que tem atividade pré-clínica demonstrada para dengue e Chikungunya. Receberão, ainda, o tratamento de suporte do sistema de saúde local; por exemplo, antipiréticos e analgésicos, de acordo com o julgamento do médico assistente).	
Grupo controle	Os participantes controles receberão placebo (medicamento semelhante ao Molnupiravir contendo apenas excipiente). Receberão, ainda, o tratamento de suporte do sistema de saúde local; por exemplo, antipiréticos e analgésicos, de acordo com o julgamento do médico assistente)	
Justificativa	Não há tratamento específico para a dengue ou a Chikungunya no presente momento, justificando a existência de grupo controle e estudos que avaliam o efeito antiviral de novos fármacos.	
	Objetivos	Desfechos
Primário	Comparar a eficácia antiviral do Molnupiravir em participantes com infecção aguda por dengue ou Chikungunya. 1. Avaliar a eficácia antiviral do Molnupiravir em pacientes com Dengue (eliminação viral acelerada em relação ao braço placebo). Esta é uma comparação de superioridade. 2. Avaliar a eficácia antiviral do Molnupiravir em pacientes com Chikungunya (eliminação viral acelerada em relação ao braço placebo). Esta é uma comparação de superioridade.	Taxa de depuração viral - estimada a partir da densidade viral log10 derivada de qPCR de amostras de sangue periférico coletadas diariamente desde a linha de base (dia 0) até o dia 4 para cada braço terapêutico em comparação com o controle que recebeu placebo.
Secundário	Caracterizar os determinantes da depuração viral na infecção precoce por dengue ou Chikungunya, incluindo tipo/subtipo do vírus, resposta imunológica e a genética do hospedeiro	Taxa de depuração viral e medidas de resposta imune, sequências dos vírus e genética do hospedeiro
	Determinar a farmacocinética do Molnupiravir se houver atividade antiviral considerável	Concentração molnupiravir no sangue dos participantes.
	Comparar o tempo até a resolução dos sintomas, incluindo a febre, entre a intervenção e placebo para as duas doenças.	Tempo para alívio dos sintomas e duração da febre para o Molnupiravir e placebo para as duas doenças
	Comparar a necessidade de internação entre a intervenção e placebo para as duas doenças.	Hospitalização por qualquer causa.
	Para participantes com Chikungunya, comparar a incidência de alterações crônicas significativas entre as intervenções	Incidência de artralgia, artrite e neuropatia com 3 e 6 meses do início dos sintomas.
	Para participantes com Chikungunya, caracterizar a relação entre títulos virais na apresentação, a taxa de depuração viral, genética e sintomas crônicos	Incidência de artralgia, artrite e neuropatia com 3 e 6 meses do início dos sintomas

2. LISTA DE ABREVIações

ALT	Alanina aminotransferase
AVDs	Atividades do dia a dia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa)
COVID 19	Coronavirus Disease 2019
CRF	Case Report Form – formulário de pesquisa clínica
CTCAE	Critérios terminológicos comuns para eventos adversos
DSMB	Data Safety and Monitoring Board (Conselho de monitoramento e segurança de dados)
EA	Evento Adverso
EAG	Evento Adverso Grave
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EPI	Equipamento de proteção pessoal
EV	Endovenosa
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
GCP	Good Clinical Practice (Boas Práticas Clínicas)
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
IM	intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
MORU	Mahidol Oxford Unidade de Pesquisa em Medicina Tropical
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Farmacodinâmica
PI	Investigador Principal
PK	Farmacocinética
POP	Procedimento operacional Padrão
PSI	Produto Sob Investigação
RA	Reação adversa
RAG	Reação Adversa Grave
RT-qPCR ou qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SAR-CoV2	Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TNF	Fator de necrose tumoral
U&E	Uréia e Eletrólitos

3. ANTECEDENTES E FUNDAMENTAÇÃO

O desenvolvimento de **fármacos antivirais** eficazes modificou de forma muito substancial a história natural de várias doenças virais crônicas, a exemplo da AIDS e da Hepatite C. A evidência do benefício inequívoco dos antivirais no contexto das doenças virais agudas é menos abundante, mas foi claramente demonstrado no contexto da COVID-19, em que fármacos com efeitos antivirais modificaram de forma bastante acentuada o prognóstico da doença causada pelo SARS-CoV-2, em especial em indivíduos idosos. De fato, estudos clínicos demonstraram de forma inequívoca o efeito benéfico de vários fármacos, como o Remdesivir ⁽¹⁾, anticorpos monoclonais (para algumas linhagens de vírus) ^(2,3), e, em especial, da combinação Nirmatrelvir/Ritonavir (comercialmente conhecida como Paxlovid) ⁽⁴⁾, na diminuição de desfechos clínicos duros como mortalidade e risco de internação por COVID-19. Por outro lado, estes **estudos falharam em grande parte em demonstrar efeito antiviral nos participantes**, uma vez que estudos de viremia utilizando dia único tem alta variabilidade. Com o advento de vacinas eficazes, o desenvolvimento de antivirais para a COVID-19 tem se tornado cada mais difícil, uma vez que a incidência de desfechos clínicos mais significativos (como morte ou mesmo internação com uso de suporte por oxigênio) estão cada vez mais raros. Isto tem impedido o desenvolvimento de novos medicamentos antivirais para esta doença. E, de fato, esta é a realidade para a maioria das infecções virais agudas em que desfechos mais graves e objetivos são menos frequentes. Em colaboração com a MORU Tropical Health (uma colaboração entre as universidades de Oxford e Mahidol), desenvolvemos um projeto inovador para contornar as dificuldades impostas pela menor incidência de COVID-19 grave e necessidade de estudos com n amostral muito grande e proibitivos do ponto de vista do custo e operacionalidade.

Em nosso estudo com COVID-19 (denominado **PLATCOV**), realizamos um **estudo adaptativo de plataforma** atualmente sendo conduzido na Tailândia e no Brasil. Neste estudo, desenvolvemos e validamos uma plataforma rápida para avaliação quantitativa e comparativa *in vivo* de efeitos antivirais em pacientes de baixo risco com COVID-19 não complicado e de carga viral alta ⁽⁵⁾. O resultado primário do PlatCov é a **taxa de depuração viral medida como a inclinação da curva de depuração viral orofaríngea log10**. Isso demonstrou ser um desfecho uniformemente melhor em termos de aumento do poder do estudo em comparação com o tempo para a depuração viral, parâmetro mais comumente utilizado. A avaliação é do efeito antiviral em seres humanos, distinto do resultado no curso clínico da infecção. Os resultados são aplicáveis a todos os estágios da doença em que ocorre a replicação viral e demonstram claramente se o composto em questão tem ou não atividade antiviral e que, portanto, possa ser estudo mais profundamente em estudos que hoje são bem mais extensos e dispendiosos ⁽⁶⁾. Fundamentalmente, utilizando esta plataforma, conseguimos demonstrar com poucos participantes (n em torno de 60) a eficácia ou ausência de eficácia de um fármaco antiviral ^(5,7,8). Mais recentemente, esta plataforma está sendo validada para avaliação *in vivo* da atividade antiviral contra outros vírus respiratórios agudos, incluindo influenza sazonal e pandêmica (Projeto aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG “Avaliação Adaptativa dos Tratamentos para Influenza (AD ASTRA): Um ensaio de plataforma, adaptativo e randomizado para avaliar a farmacodinâmica antiviral em infecções sintomáticas e precoces por influenza”, CAAE: 69409823.8.0000.5149).

A situação para o tratamento das doenças de determinação social causadas por arbovírus, que no Brasil inclui principalmente a Dengue, a Chikungunya, a Febre Amarela e a Zika, é bastante desoladora. Não há antivirais com efeito clínico demonstrado para estas doenças. Neste projeto, focaremos na dengue e Chikungunya.

Nas últimas duas décadas, o Brasil vem enfrentando epidemias constantes de **dengue** com números de casos de doença e morte cada vez maiores, segundo dados do Ministério da Saúde (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>). Apesar de já existir uma vacina aprovada há alguns anos (DengVaxia) e outra aprovada ano passado (2023 – Qdenga), o uso destas vacinas ainda não está disseminado e as mesmas não são eficazes contra todos os tipos de dengue. Existem avanços no uso de estratégias inovadoras de controle vetorial (como o uso de mosquitos com a bactéria Wolbachia) ⁽⁹⁾, mas estes também não têm aplicação disseminada em nosso meio ou mesmo no mundo. Por fim, e de interesse para o presente estudo, **não existem medicamentos antivirais** ou com outro mecanismo de ação aprovados para o uso em pacientes com Dengue. De fato, não existem medicamentos que previnam a evolução para os quadros mais graves ou que modifiquem o curso da infecção naqueles que evoluíram para as formas mais graves da doença. O uso de antivirais poderá ser uma estratégia complementar àquela das vacinas e controle vetorial ⁽¹⁰⁾.

A situação do desenvolvimento de estratégias para a prevenção ou tratamento da **Chikungunya** é ainda mais grave. **Não existem vacinas** aprovadas (pelo menos uma vacina da empresa Valneva está em fase avançada de testes e já esta aprovada para viajantes em alguns países). Casos de Chikungunya são relatados no Brasil desde 2014. Na região metropolitana de Belo Horizonte, apenas em 2023 foi relatado a primeira epidemia de Chikungunya. A doença causada pelo vírus se assemelha aquela causada pela Dengue com maior probabilidade de haver dor articular e artrite durante a fase aguda da infecção. Em um estudo, cerca de 30% das pessoas ainda

Protocolo Chik Treatment_Master versão 2.0 datada de 13 de Março de 2024

tinham algum grau de acometimento articular 1,5 anos após a infecção pela Chikungunya ⁽¹¹⁾, o que claramente demonstra o enorme impacto a longo prazo desta infecção. Em um estudo em Contagem com indivíduos com sintomas de Chikungunya por até 72 h, demonstramos que a curva de decaimento viral é bastante rápida, sendo que a maioria dos participantes tinham baixa carga viral no 4 dia após o atendimento (ver a figura abaixo). Além de **não existirem tratamentos** antivirais aprovados para Chikungunya, existem muito poucos estudos na literatura demonstrando a eficácia de antivirais existentes ou novos para este vírus. O presente estudo visa contribuir para preencher esta lacuna de conhecimento.

O **molnupiravir** é uma molécula (*small molecule*) que é pró-fármaco ribonucleosídeo da N-hidroxicitidina (NHC). Muitos estudos in vitro e in vivo, inclusive, foram realizados como NHC. O NHC é fosforilado intracelularmente em NHC trifosfato (NHC-TP). O NHC-TP é incorporado ao RNA viral pela RNA polimerase viral, causando um acúmulo de erros deletérios no genoma viral. Isso causa um “erro catastrófico” ao aumentar a taxa de mutação no genoma viral a um nível letal para o vírus e causar a extinção do mesmo ⁽¹²⁾. O molnupiravir foi originalmente planejado para tratar infecções por alfavírus e, no início da pandemia de COVID-19, estava em testes pré-clínicos para influenza sazonal. Após a disseminação do COVID-19, o programa de desenvolvimento do molnupiravir mudou para o tratamento do COVID-19 ⁽¹³⁾. O molnupiravir foi licenciado para o tratamento de COVID-19 leve a moderado em pacientes com risco de doença grave na dose de 800 mg BD por 5 dias com base nos ensaios de fase 2 e 3.

Estudos já demonstraram que o metabólito ativo do **Molnupiravir**, a molécula β -D-N4-Hydroxycytidine (NHC), tem potente **ação antiviral contra o vírus da dengue** ⁽¹⁴⁾ e **Chikungunya** ⁽¹⁵⁾ em concentrações que são alcançadas pelo tratamento por via oral, sugerindo que este medicamento, agora desenvolvido para COVID-19, possa ser útil em pacientes com dengue e Chikungunya.

Avaliação da depuração viral

PLATCOV é um estudo adaptativo de plataforma multinacional em andamento atualmente sendo conduzido na Tailândia e no Brasil por meio do qual desenvolvemos e validamos uma plataforma para avaliação quantitativa e comparativa in vivo rápida de efeitos antivirais em pacientes de baixo risco com COVID-19 não complicado e de carga viral alta (CAAE 51593421.1.0000.5149). O resultado primário deste estudo é a taxa de depuração viral medida como a inclinação da curva de depuração viral orofaríngea log10. Isso demonstrou ser um desfecho uniformemente melhor em termos de aumento do poder do estudo em comparação com o tempo amplamente usado e relatado para a depuração viral. A avaliação é do efeito antiviral in vivo, distinto do resultado no curso clínico da infecção, apesar de claramente haver uma relação causal entre estes dois parâmetros. Os resultados são aplicáveis a todos os estágios da doença em que ocorre a replicação viral. Esta plataforma validada está sendo adaptada para avaliação in vivo da atividade antiviral em outros vírus respiratórios agudos, incluindo influenza sazonal e pandêmica (CAAE 69409823.8.0000.5149). Aqui, usaremos a mesma metodologia para determinar a taxa de clareamento viral para dengue e Chikungunya a partir da inclinação da curva do log10 de densidade viral no plasma de indivíduos infectados entre os dias 0 e 4 da infecção.

3.1. Proposta

Neste estudo randomizado, controlado por placebo, duplo cego, adaptável, avaliaremos e compararemos o desempenho de uma intervenção, Molnupiravir, atualmente aprovada para uso clínico (COVID-19) e que tem atividade potencial demonstrada em estudos pré-clínicos. O Molnupiravir já foi usado em milhões de pessoas no mundo para o tratamento da COVID-19 com segurança bem definida.

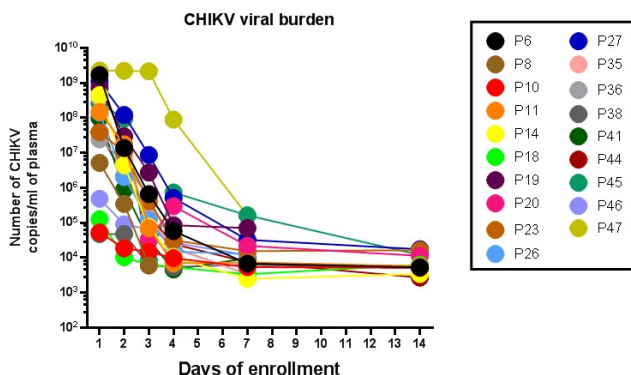
Não existem medicamentos antivirais aprovados para o uso em pacientes com dengue ou Chikungunya. Estudos em modelos pré-clínicos sugerem que o Molnupiravir, medicamentos recomendados para o tratamento de indivíduos com Covid-19 tem efeito antiviral significativo contra dengue e Chikungunya ^(16,17).

Ao comparar a intervenção com o placebo, testaremos se o Molnupiravir tem atividade antiviral eficaz contra a dengue e Chikungunya em seres humanos. Os resultados obtidos serão fundamentais para orientar a realização de estudos de fase 3 e para o desenvolvimento de terapias antivirais únicas para a dengue e a Chikungunya.

A principal métrica avaliada no presente estudo é a taxa de depuração viral, calculada a partir da inclinação da curva do log10 de densidade viral no plasma de indivíduos infectados entre os dias 0 e 4 da infecção.

3.2.Avaliação farmacodinâmica

Para o ensaio PLATCOV, utilizamos dados de carga viral em série coletados prospectivamente de



indivíduos infectados com SARS-CoV-2. A taxa de depuração (*rate of clearance*) mostrou ser um desfecho uniformemente melhor em termos de erro tipo 2 (ou seja, resulta em aumento de potência) do que o tempo de liberação amplamente utilizado e relatado em outros estudos ^(5,7,8). A taxa de declínio nas estimativas de qPCR orofaríngea da densidade viral medidas diariamente também permite uma avaliação mais curta e eficiente da depuração viral. Estas simulações mostraram que este desenho de ensaio poderia identificar rapidamente uma terapia eficaz no cenário de um ensaio de plataforma e descartar rapidamente

terapias ineficazes. Dados preliminares obtidos pelo nosso grupo e mostrados no gráfico ao lado sugerem que a cinética de eliminação do Chikungunya do sangue segue uma relação semelhante àquela do SARS CoV-2, porém de duração inferior.

Um estudo recente demonstrou o decaimento da viremia em grande coorte de pacientes com dengue ⁽¹⁸⁾. Neste estudo, demonstrou-se que os níveis de viremia diminuíram rapidamente após o início dos sintomas, com variações observadas dependendo do sorotipo infectante. Por exemplo, o DENV-1 exibiu os níveis médios de viremia mais elevados durante os primeiros 5-6 dias, enquanto o DENV-4 demonstrou o menor tempo de eliminação. De forma interessante, mostrou-se que os níveis elevados de viremia em cada dia de doença aumentaram o risco de desenvolver dengue grave e extravasamento de plasma.

O achado que a curva de decaimento varia com o tipo viral é muito importante pois sugere que adaptações sejam realizadas para o tipo de vírus circulante em uma determinada epidemia. Assim, baseados na experiência da COVID-19 (estudo PLATCOV) e nos resultados mostrados anteriormente para dengue e Chikungunya, optamos pelo cronograma de amostragem diário e por 5 dias (dias 0 a 4) e que será revisado e atualizado após a primeira análise provisória dos primeiros 30 pacientes recrutados.

4. OBJETIVOS E DESFECHOS

	Objetivos	Desfechos	Ponto(s) de tempo da avaliação deste desfecho (se aplicável)
Primário	Comparar a eficácia antiviral do Molnupiravir em participantes com infecção aguda por dengue ou Chikungunya. 1. Avaliar a eficácia antiviral do Molnupiravir em pacientes com Dengue (eliminação viral acelerada em relação ao braço placebo). Esta é uma comparação de superioridade. 2. Avaliar a eficácia antiviral do Molnupiravir em pacientes com Chikungunya (eliminação	Taxa de depuração viral - estimada a partir da densidade viral log10 derivada de qPCR de amostras de sangue periférico coletadas diariamente desde a linha de base (dia 0) até o dia 4 para cada braço terapêutico em comparação com o controle que recebeu placebo.	Dias 0-4

	viral acelerada em relação ao braço placebo). Esta é uma comparação de superioridade.		
Secundário	Caracterizar os determinantes da depuração viral na infecção precoce por dengue ou Chikungunya, incluindo tipo/subtipo do vírus, resposta imunológica e a genética do hospedeiro	Taxa de depuração viral e medidas de resposta imune, sequências dos vírus e genética do hospedeiro	Dias 0-4
	Determinar a farmacocinética do Molnupiravir se houver atividade antiviral considerável	Concentração molnupiravir no sangue dos participantes.	Dias 0-4
	Comparar o tempo até a resolução dos sintomas, incluindo a febre, entre a intervenção e placebo para as duas doenças.	Tempo para alívio dos sintomas e duração da febre para o Molnupiravir e placebo para as duas doenças	Dias 0-4
	Comparar a necessidade de internação entre a intervenção e placebo para as duas doenças.	Hospitalização por qualquer causa.	Dia 14
	Para participantes com Chikungunya, comparar a incidência de alterações crônicas significativas entre as intervenções	Incidência de artralgia, artrite e neuropatia com 3 e 6 meses do início dos sintomas.	3 e 6 meses
	Para participantes com Chikungunya, caracterizar a relação entre títulos virais na apresentação, a taxa de depuração viral, genética e sintomas crônicos	Incidência de artralgia, artrite e neuropatia com 3 e 6 meses do início dos sintomas	3 e 6 meses

5. PROJETO DO ESTUDO

O presente estudo é um estudo em plataforma experimental randomizada, duplo cego, controlada por placebo e adaptativa que será conduzido em pacientes com síndrome aguda similar a dengue, e que, portanto, possam ter o diagnóstico de dengue ou Chikungunya. Serão adultos de 18 a 65 anos com quadro clínico compatível de dengue ou Chikungunya, cujos sintomas tenham começado há no máximo 60 horas. Sintomas podem incluir febre, mialgia, artralgia ou artrite, cefaleia e conjuntivite. Pacientes com sintomas do trato respiratório superior serão excluídos, uma vez que estes sintomas são raramente associados à dengue ou Chikungunya e comumente associados à COVID-19, influenza e outros vírus respiratórios. Para os pacientes que podem ser incluídos, será oferecido a realização do teste de RT-PCR para o diagnóstico de dengue ou Chikungunya. Espera-se que o teste de RT-PCR esteja disponível em até 12 h da obtenção da amostra de sangue. Para evitar atrasos no tratamento, o tratamento será iniciado antes do resultado do RT-PCR. Esta medida é muito importante pois ainda não existem testes rápidos para a Chikungunya e o início rápido do tratamento é fundamental para se garantir eficácia antiviral. Caso o resultado do RT-PCR seja positivo para dengue ou Chikungunya, o paciente continuará no estudo. Se o RT-PCR for negativo os participantes serão retirados do estudo e acompanhados pela equipe até a resolução do quadro clínico. O perfil de segurança do uso do Molnupiravir é muito positivo, justificando o uso do medicamento de forma precoce e excluindo a posteriori os poucos indivíduos cujos resultados são negativos. De fato, em nossa experiência nas epidemias de 2016 e 2019,

cerca de 80% dos casos de indivíduos com suspeita de infecção por arbovírus tinham uma infecção confirmada de dengue (dados não publicados). A inclusão e a randomização deverão ocorrer dentro de 60 horas após o início relatado dos sintomas. Os participantes serão incluídos após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, apenas serão incluídos pacientes que possam ser acompanhados de forma confiável até o término do estudo.

A medida farmacodinâmica primária neste estudo é a taxa de depuração viral (expressa como a inclinação de uma regressão ajustada ao segmento linear das densidades de qPCR de amostras de sangue em série de 0 a 4 dias) após o tratamento. Haverá um braço de controle sem tratamento antiviral composto por pacientes que não receberam nenhum tratamento antiviral, embora o tratamento de suporte hospitalar local permaneça inalterado para os pacientes, incluindo antipiréticos e analgésicos a critério clínico do médico assistente.

5.1. Intervenção

- Molnupiravir
- Placebo.

A randomização será monitorada continuamente. O participante pode ser incluído e randomizado no estudo antes do resultado de RT-PCR. Os pacientes incluídos cujo teste de RT-PCR for positivo para dengue ou Chikungunya serão acompanhados conforme o protocolo clínico. Para avaliar a dinâmica da depuração viral com precisão ao longo do tempo, são necessárias altas densidades virais iniciais. Em nossos estudos preliminares, inclusão com até 60 h do início dos sintomas parece identificar os indivíduos com maior carga viral.

Baseado em nossa experiência com o estudo PLATCOV com medicações de maior eficácia, inicialmente pretendemos identificar intervenções que acelerem a depuração viral em no mínimo 10%. Este limite e o cronograma de amostragem (dias 0-4) serão revisados na primeira análise interina de 30 participantes para dengue e 30 participantes para Chikungunya. Esta análise não abre o tratamento do estudo e os investigadores terão acesso apenas aos resultados globais da depuração viral. Depois desta análise interina, todo o estudo segue de forma cega. Se a análise interina do estudo ficar atrasada por qualquer motivo, o estudo será continuado até o alvo calculado inicialmente.

Se a intervenção mostrar uma aceleração da depuração viral, definida como uma probabilidade superior a 90% de acelerar a depuração viral em mais de 10%, um estudo aninhado (*nested*) de farmacocinética-farmacodinâmica será realizado. Neste estudo aninhado, a amostragem frequente de sangue permitirá a avaliação da relação entre as concentrações plasmáticas da droga e a depuração viral. O desenho do estudo farmacocinético depende da propriedade farmacocinética do molnupiravir.

6. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE E RECRUTAMENTO

6.1. Participantes do estudo

Pacientes adultos com síndrome arbovirose aguda sintomática precoce (com até 60 h do início dos sintomas no momento da inclusão). Para aumentar a segurança do estudo, serão excluídos indivíduos com comorbidades significativas.

6.2. Critério de inclusão

- O paciente compreende os procedimentos e requisitos e está disposto e é capaz de dar consentimento informado para a participação total no estudo;
- Adultos, homens ou mulheres, com idade entre 18 e 65 anos no momento do consentimento.
- Participante com quadro clínico compatível com arbovirose aguda cujos sintomas começaram há no máximo 60 horas. Sintomas podem incluir febre, mialgia, artralgia ou artrite, cefaleia, conjuntivite
- Concorda e é capaz de aderir a todos os procedimentos do estudo, incluindo disponibilidade e informações de contato para visitas de acompanhamento.

6.3. Critério de exclusão

O participante não pode entrar no estudo se QUALQUER uma das seguintes condições se aplicar:

- Tomando qualquer medicamento de uso crônico que possa interagir com o Molnupiravir ou ter atividade antiviral na opinião do investigador principal do estudo;
- Presença de qualquer doença/condição crônica com comorbidade significativa na opinião do investigador principal do estudo;
- Anormalidades laboratoriais clinicamente relevantes descobertas na triagem (havendo alterações nos exames de inclusão, o participante é excluído após a primeira dose e acompanhado pelo tempo do estudo, por precaução)
 - Hemoglobina <10g/dL
 - Contagem de plaquetas < 50.000/uL
 - ALT > 3x LSN
 - Bilirrubina total >1,5 x LSN
 - TFG < 60mls/min/1,73m²
- Para mulheres: gravidez, tentativa ativa de engravidar ou lactação (mulheres em OCP são elegíveis para participar)
- Contraindicação para tomar ou reação de hipersensibilidade conhecida ao Molnupiravir;
- Atualmente participando de outro ensaio terapêutico com medicamentos;
- Evidência clínica de outro quadro infeccioso que pode explicar a apresentação atual, em especial a presença de sintomas respiratórios (como tosse, coriza, dor de garganta).

7. INCLUSÃO E PROCEDIMENTOS NO ESTUDO

A inclusão de pacientes e seu acompanhamento será feito na Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Terapias Avançadas e Inovadoras da UFMG. Pacientes com diagnóstico suspeito arbovirose aguda provenientes de unidades básica ou de pronto atendimentos da região metropolitana serão informados do estudo e da possibilidade de realização do teste diagnóstico. Sintomas podem incluir febre, mialgia, artralgia ou artrite, cefaleia e conjuntivite. Uma vez o projeto aprovado e o centro da UFMG iniciado, o projeto será encaminhado para aprovação ética e inclusão do centro de pesquisa clínica no INI, sob coordenação do Dr André Siqueira.

Para os pacientes que podem ser incluídos, será oferecido a realização do teste de RT-PCR para o diagnóstico de dengue ou Chikungunya. Será feito um teste rápido para COVID-19 para excluir indivíduos com esta doença. Espera-se que o teste de RT-PCR esteja disponível em até 12 h da obtenção da amostra de sangue. Para evitar atrasos no tratamento, o tratamento será iniciado antes do resultado do RT-PCR. Não existem testes rápidos para a Chikungunya e o início rápido do tratamento é fundamental para se garantir eficácia antiviral. Testes rápidos para dengue são de baixíssima sensibilidade em nosso meio. Caso o resultado do RT-PCR seja positivo para dengue ou Chikungunya, o paciente continuará no estudo. Se o RT-PCR for negativo os participantes serão retirados do estudo e acompanhados pela equipe até a resolução do quadro clínico. A inclusão e a randomização deverão ocorrer dentro de 60 horas após o início relatado dos sintomas. Os pacientes com um teste de PCR positivo para dengue ou Chikungunya serão incluídos no estudo após o consentimento informado por escrito.

Após a inclusão, todos os pacientes recrutados serão visitados em sua casa ou local de residência, ou serão vistos na Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Terapias Avançadas e Inovadoras da UFMG. Todos os funcionários usarão equipamentos de proteção individual (EPI) adequados, de acordo com as diretrizes do sistema de saúde local. Para visitas domiciliares, um membro treinado da equipe fará a coleta de amostra de sangue.

Durante a visita inicial, os participantes serão questionados sob seus sintomas e sua história médica. O paciente será submetido a um exame físico e coleta de sangue para hematologia e bioquímica de rotina e outras investigações iniciais. Após a inclusão no estudo, o paciente será randomizado para um dos braços do estudo.

Uma amostra de sangue será obtida usando um procedimento operacional padrão (POP) antes de receber a primeira dose do medicamento do estudo. A primeira dose do Molnupiravir ou placebo será administrada sob observação na unidade de pesquisa clínica. Para as doses subsequentes, durante as visitas diárias (na residência ou na unidade de pesquisa), haverá coleta de sangue e a administração da medicação sob a supervisão da equipe do estudo. Os participantes irão autoadministrar a segunda dose da medicação em sua residência e irão registrar o horário em um cartão.

7.1. Amostragem virológica

Amostras de sangue seriadas serão coletadas de acordo com o cronograma de amostra por pessoal de estudo treinado de acordo com um procedimento operacional padrão (POP) estabelecido para tanto. A amostragem diária será realizada por pessoal do estudo na residência do participante ou no centro do estudo. As amostras serão mantidas resfriadas e posteriormente armazenadas a -80°C conforme detalhado no POP. Os tempos de transporte serão registrados, bem como o tempo para que o plasma seja congelado a -80°C. Os genomas virais das amostras de sangue serão quantificados por RT-qPCR. As medições do paciente ao longo do tempo serão usadas para estimar a taxa de depuração viral sob um modelo de efeitos mistos linear hierárquico bayesiano.

Todas as amostras positivas para dengue ou Chikungunya serão tipadas para determinar o efeito do subtipo na carga viral e na resposta ao tratamento. Isso será feito usando tecnologia de sequenciamento do genoma inteiro ou PCRs específicos para determinar subvariantes.

7.2. Recrutamento

Os potenciais pacientes com sintomatologia sugestiva para doença arboviral aguda serão convidados a participar do estudo. Serão distribuídos folder na UFMG, em unidades básicas de saúde e/ou em posto de atendimento de urgência informando sobre o estudo. Faremos também divulgação através de mídias sociais. Os participantes podem entrar em contato com o grupo de pesquisa para terem maiores informações do estudo. Todos os procedimentos e acompanhamentos dos participantes ocorrerá na Unidade de Pesquisa Clínica do CT Terapias da UFMG, localizado na Rua Leopoldo Pereira, 407. Jardim Montanhês, Belo Horizonte, MG.

7.3. Triagem e avaliação de elegibilidade

A avaliação de elegibilidade ocorrerá no momento da triagem. Se, com base nos critérios de inclusão e exclusão, o paciente for elegível e estiver disposto a concluir o estudo completo, ele será incluído no estudo após a obtenção do consentimento informado.

7.4. Consentimento informado

Versões escritas e verbais das informações do participante e consentimento informado serão apresentadas aos pacientes detalhando a natureza exata do estudo; o que isso envolverá para o paciente; as implicações e restrições do protocolo; e os efeitos colaterais conhecidos dos medicamentos sob avaliação e quaisquer riscos envolvidos em sua participação. Será declarado claramente que o paciente é livre para se retirar do estudo a qualquer momento por qualquer motivo, sem prejuízo dos cuidados futuros e sem obrigação de fornecer o motivo da retirada.

O paciente terá todo o tempo necessário para considerar as informações, desde que permaneça elegível e dentro do prazo para recrutamento no estudo, e a oportunidade de questionar o investigador ou outras partes independentes para decidir se eles participarão.

O consentimento informado por escrito será então documentado por um paciente com a assinatura datada da pessoa que apresentou e obteve o consentimento informado. A pessoa que obteve o consentimento deve ser devidamente qualificada e experiente e ter sido autorizada a fazê-lo pelo PI do site. Uma cópia do consentimento informado assinado será entregue ao paciente. O formulário original assinado será mantido no local do estudo.

7.5. Avaliações de linha de base (Consulte o apêndice 1 para ver o cronograma detalhado das atividades)

Um exame físico, sinais vitais, saturação de oxigênio, revisão de sintomas e dados demográficos básicos serão registrados. Se não houver qualquer motivo de exclusão por motivo clínico, o participante será incluído, randomizado e receberá a primeira dose do medicamento para o qual for sorteado. Um total de 40 ml de sangue venoso será coletado neste momento para as avaliações de rotina e dosagens relacionadas especificamente ao estudo. O participante poderá ser excluído antes da próxima dose se houver anormalidades laboratoriais que resultem em uma contraindicação. Se um hemograma completo e bioquímica foram obtidos nas 24 horas anteriores da inclusão do estudo, os resultados podem ser usados para determinar se há uma contraindicação.

Uma das amostras de sangue de linha de base será usado para testes genéticos do hospedeiro. Isso permitirá a investigação de possíveis assinaturas genéticas associadas a respostas imunes diferenciais à infecção por dengue ou Chikungunya. Além disso, naqueles antivirais que aceleram a depuração viral, os determinantes

genéticos da resposta aos medicamentos (farmacogenômica) podem ser essenciais para a dosagem otimizada dos medicamentos e, portanto, para o manejo da gripe precoce.

Exames laboratoriais na linha de base

- Amostra de sangue para
 - Hemograma e contagem diferencial
 - Bioquímica (incluindo U&ES, creatinina, testes da função hepática)
 - Citocinas, incluindo IL-6, IFN- α , TNF- α
 - Sorologia (respostas de anticorpos)
 - Concentração do fármaco
 - Genotipagem do hospedeiro para avaliar determinantes da resposta terapêutica

7.6. Dias do estudo

7.6.1. Randomização D0

Após a inclusão, o participante será randomizado para um dos braços do estudo (Molnupiravir ou placebo) usando um aplicativo de randomização on-line gerenciado pelo estatístico do estudo. As taxas de randomização serão uniformes para os participantes com dengue ou Chikungunya (1:1). Somente a equipe de estudo designada (equipe não cega) será autorizada a acessar o aplicativo da web para alocação de pacientes e será protegida por senha. Para participantes randomizados para o Molnupiravir ou placebo, a primeira dose de tratamento (hora 0) será supervisionada pela equipe do estudo após obtenção de uma nova amostra para RT-PCR (consulte o apêndice 1 para cronograma de atividades). O participante será então observado por no mínimo 1 hora na Unidade de Pesquisa clínica antes de ser liberado para casa.

Se o estudo intensivo de PK for desencadeado (demonstração de que há eficácia do uso do Molnupiravir para o tratamento da dengue ou Chikungunya), os participantes permanecerão para exames de sangue extras com finalidade de monitoramento dos níveis dos medicamentos, de acordo com as características farmacocinéticas já descritas para o Molnupiravir em indivíduos saudáveis ⁽¹⁵⁾.

7.6.2. Dia 1 ao dia 4*

As seguintes variáveis serão avaliadas diariamente:

- Verificação de elegibilidade e avaliação do tratamento (a administração dos medicamentos tomados será observada pelo pessoal do estudo e o horário registrado. O paciente registrará o horário em que as doses não observadas são tomadas em um cartão diário).
- Obtenção de uma amostra de sangue (para realização do qPCR) pelo pessoal do estudo
- Temperatura axilar registrada duas vezes ao dia pela equipe do estudo ou participante (informações coletadas em um diário e revisadas diariamente pela equipe do estudo)
- A equipe do estudo completa uma breve lista de verificação de sintomas todos os dias
- Amostras de sangue serão coletadas (dia 2 e 4) para avaliação dos níveis de citocinas e para análises farmacocinéticas e hemograma completo e bioquímica, para avaliar os possíveis efeitos adversos da droga e avaliar a resposta ao tratamento.

*Consulte o apêndice 1 para ver o cronograma detalhado das atividades. Existem pouquíssimos dados de literatura relatando a dinâmica de circulação viral da Chikungunya. Embora a taxa de depuração determinada entre os dias 0-4 seja considerada a mais benéfica, calcularemos também a taxa de depuração também entre os dias 0-3 para se ter uma ideia melhor da dinâmica de depuração viral.

7.6.3. Avaliação do dia 7 e 14

As seguintes variáveis serão avaliadas nos dias 7 e 14:

- Obtenção de uma amostra de sangue (para realização do qPCR) pelo pessoal do estudo
- A equipe do estudo completa uma breve lista de verificação de sintomas e faz um exame físico
- Amostras de sangue serão coletadas para avaliação dos níveis de citocinas e resposta de anticorpos.

7.6.4. Avaliação do dia 28 (1 mês), dia 90 (3 meses) e 180 (6 meses)

Para os participantes com diagnóstico de dengue, apenas a avaliação de 28 dias será realizada. Para os participantes com Chikungunya, faremos uma avaliação adicional nos dias 90 e 180 da entrada do estudo,

buscando alterações crônicas comumente encontradas nestes indivíduos. As seguintes variáveis serão avaliadas nos dias 28 (1 mês $\pm$ 4 dias), 90 (3 meses $\pm$ 1 semana) e 180 (6 meses $\pm$ 2 semanas).

- A equipe do estudo completa uma breve lista de verificação de sintomas.
- Amostras de sangue serão coletadas para avaliação dos níveis de citocinas (dias 28,90 e 180), resposta de anticorpos (dia 28) e obtenção de leucócitos para estudo da resposta imune (dias 28,90 e 180).

7.7. Amostragem Farmacocinética Intensiva:

Caso o Molnupiravir atenda aos critérios de sucesso do estudo (definido como mais de 90% de probabilidade de acelerar a depuração viral em mais de 10%), conduziremos então uma amostragem farmacocinética intensiva (PK) para outros pacientes inscritos. O cronograma exato de amostragem dependerá das características do medicamento do estudo (ver 15), mas, em geral, o paciente permanecerá na unidade de pesquisa clínica pelo resto do dia para realizar mais exames de sangue. Um cateter será inserido para que o sangue possa ser coletado sem a necessidade de repetidas punções venosas. Um novo exame de sangue será realizado no dia seguinte, na unidade de pesquisa clínica ou em sua casa, se possível. O volume de sangue não excederá 20 ml.

7.8. Manejo de pacientes que adoecem

Durante o estudo, embora isso seja improvável pois estamos recrutando pacientes com baixo risco de desenvolver doença mais grave, o paciente pode piorar clinicamente ou pode desenvolver uma nova doença intercorrente ou potencialmente um efeito colateral relacionado à medicação do estudo. Todos os pacientes que desenvolverem dificuldade nas atividades da vida diária ou piora de seus sintomas serão encaminhados para os médicos da equipe do projeto para uma avaliação mais aprofundada. A deterioração clínica neste estudo pode ser devida a vários fatores, incluindo progressão da doença dengue ou Chikungunya, desenvolvimento de complicações, como o choque, reação adversa a medicamentos, entre outros. Assim, uma avaliação clínica completa será realizada pelo médico do estudo. Com base nessa avaliação, eles podem ser encaminhados a uma unidade de pronto atendimento, reexaminados no dia seguinte, ou solicitados a atualizar a equipe de pesquisa por telefone celular com frequência sobre seu bem-estar.

Se um paciente for encaminhado para uma unidade de pronto atendimento, uma avaliação clínica será feita pelo médico assistente e um diagnóstico será feito. A decisão de interromper o medicamento do estudo dependerá desse diagnóstico e será feita entre a equipe da unidade e o PI do estudo.

Os médicos da unidade de pronto atendimento terão a responsabilidade pelo atendimento ao paciente, mas a equipe de pesquisa continuará a acompanhar o progresso dos pacientes no hospital. O tratamento para dengue ou Chikungunya grave o suficiente para justificar a hospitalização seguirá as diretrizes nacionais.

As amostras de sangue D0, D2, D4, D7 e D14 serão testadas para hemograma completo e bioquímica (Ureia, creatinina e testes de função hepática) para avaliar efeitos adversos relacionados a medicamentos ou anormalidades que exijam um possível ajuste de dose ou interrupção da intervenção terapêutica ou clínica. Estes exames são importantes também para acompanhamento clínico do participante do estudo. A responsabilidade de avaliar e agir sobre os resultados dos exames de sangue pertencerá à equipe de estudo. Eles usarão seu julgamento clínico na avaliação do participante, testes adicionais e encaminhamento posterior. A qualquer momento do estudo, testes laboratoriais extras podem ser realizados no participante, se for clinicamente indicado pela equipe de pesquisa, com base em sintomas ou anormalidades laboratoriais anteriores.

7.9. Manuseio e Retenção de Amostras

As amostras serão transferidas para instalações de teste designadas, onde serão submetidas a testes de acordo com as melhores práticas de medidas de laboratório e procedimentos de segurança.

As amostras de sangue para detecção do vírus serão processadas usando a reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR) quantitativa validada para detectar dengue e Chikungunya, de acordo com o POP do estudo. As amostras serão retidas de acordo com os regulamentos e aprovações éticas locais. Os pacientes que consentem podem rescindir seu consentimento até a conclusão do estudo. A menos que solicitado, as amostras coletadas antes da data de retirada serão retidas para análise do estudo.

Algumas das amostras de sangue restantes serão armazenadas e poderão ser usadas para estudos posteriores no âmbito relacionado com suscetibilidade ou resposta à infecção por dengue e Chikungunya e tratamentos. As amostras de sangue serão rotuladas com um número único e iniciais, mas não com o nome do

paciente. Qualquer teste adicional além do indicado neste estudo será testado somente após a permissão do comitê de ética e aplicando novo TCLE se julgado necessário.

8. DESCONTINUAÇÃO/RETIRADA DE PACIENTES DO ESTUDO

Os participantes podem optar por interromper o tratamento e/ou as avaliações do estudo, mas podem permanecer sob acompanhamento do estudo. Os participantes também podem retirar seu consentimento, o que significa que desejam se retirar completamente do estudo. No caso de retirada do tratamento e do acompanhamento ativo, as seguintes opções para uma retirada escalonada do estudo se aplicariam

- Os pacientes se retiram do estudo, mas permitem que os dados e amostras obtidos até o ponto de retirada sejam retidos para uso na análise do estudo. Nenhum outro dado ou amostra seria coletado após a retirada,
- Os pacientes se retiram do acompanhamento ativo e da comunicação adicional, mas permitem que a equipe do estudo continue acessando seus registros médicos e quaisquer dados hospitalares relevantes que sejam registrados como parte do padrão de atendimento de rotina; ou seja, tomografia computadorizada, resultados de sangue e dados de progressão da doença, etc.
- Os pacientes retiram, mas não permitem que os dados e amostras coletadas sejam usados.

Além disso, o Investigador pode **interromper um participante do tratamento experimental** a qualquer momento, se o Investigador considerar necessário por qualquer motivo, incluindo, entre outros:

- Gravidez;
- Inelegibilidade (surgindo durante o estudo ou retrospectivamente tendo sido negligenciado na triagem);
- Desvio significativo de protocolo;
- Não conformidade significativa com o regime de tratamento ou com os requisitos do estudo;
- Um evento adverso que requer a descontinuação do medicamento em estudo ou resulta na incapacidade de continuar a cumprir os procedimentos do estudo;
- Progressão da doença que requer a descontinuação da medicação em estudo ou resulta na incapacidade de continuar a cumprir os procedimentos do estudo.

O motivo da descontinuação e/ou retirada será registrado no Formulário de Relato de Caso. Os dados de qPCR de participantes retirados do estudo ainda serão analisados se pelo menos três pontos de tempo distintos estiverem disponíveis para a estimativa de uma inclinação de depuração. O tamanho da amostra é adaptável, portanto, não há necessidade de substituir os pacientes retirados.

Os participantes que consentem podem rescindir seu consentimento até a conclusão do estudo. A menos que solicitado, os dados e amostras coletados antes da data de retirada serão retidos no banco de dados e análise do estudo.

8.1. Definição de Fim do Estudo

O final do estudo é a data da visita de acompanhamento de 180 dias do último paciente inscrito.

9. RELATÓRIO DE SEGURANÇA

9.1. Definições

Evento Adverso (EA)	Qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ao qual um medicamento foi administrado, incluindo ocorrências que não são necessariamente causadas ou relacionadas a esse produto.
Reação Adversa (RA)	Uma resposta indesejável e não intencional em um paciente a um medicamento experimental que está relacionado a qualquer dose administrada a esse paciente. A frase "resposta a um medicamento experimental" significa que uma relação causal entre um medicamento experimental e um EA é pelo menos uma possibilidade razoável, ou seja, a relação não pode ser descartada. Todos os casos julgados pelo profissional médico qualificado relator ou pelo Patrocinador como tendo uma suspeita razoável de relação causal com o medicamento em estudo se qualificam como reações adversas.

	Um evento adverso grave é qualquer ocorrência médica desfavorável que: • resulta em morte; • é uma ameaça à vida; • requer internação hospitalar ou prolongamento de hospitalização existentes; • resulta em deficiência/incapacidade persistente ou significativa; • consiste em uma anomalia congênita ou defeito congênito. Outros 'eventos médicos importantes' também podem ser considerados graves se colocarem em risco o paciente ou exigirem uma intervenção para prevenir uma das consequências acima.
Evento Adverso Grave (EAG)	NOTA: O termo "risco de vida" na definição de "grave" refere-se a um evento em que o paciente estava em risco de morte no momento do evento; não se refere a um evento que hipoteticamente poderia ter causado a morte se fosse mais grave. A hospitalização é definida como uma internação formal e não planejada, mesmo que a internação seja uma medida de precaução para observação contínua. O paciente deve ficar internado por pelo menos uma noite; uma curta permanência de várias horas para receber tratamento não é considerada hospitalização. Se um paciente for internado durante a noite ou por mais tempo por motivos sociais/econômicos ou de isolamento e estiver clinicamente estável, isso não constitui um SAE. Outros exemplos de visitas a uma instalação hospitalar que não são consideradas hospitalização são: visitas ao pronto-socorro, cirurgia ambulatorial, procedimentos pré-planejados ou eletivos para uma condição pré-existente (desde que essa condição não tenha piorado durante o tratamento experimental ou antecipado devido ao agravamento dos sintomas) e para efeito deste estudo, estar internado para isolamento de Influenza.
Reação Adversa Grave (RAG)	Um evento adverso que é grave e, na opinião do investigador relator, acredita-se com razoável probabilidade de ser devido a um dos tratamentos do estudo, com base nas informações fornecidas.

NB: para evitar confusão ou mal-entendido sobre a diferença entre os termos EAG e EA grau 3 “grave”, é fornecida a seguinte nota de esclarecimento: “Grave” é frequentemente usado para descrever a intensidade de um evento específico, que pode ser de importância médica relativamente menor. EAG é a definição regulatória fornecida acima.

Qualquer gravidez que ocorra durante o ensaio clínico e o resultado da gravidez deve ser registrada e acompanhada quanto a anormalidades congênitas ou defeitos congênitos, caso em que se enquadraria na definição de EAG.

9.2.Causalidade

A relação de cada evento adverso com o medicamento em estudo deve ser determinada por um indivíduo medicamente qualificado de acordo com as seguintes definições:

Definitivamente relacionado:	Há evidências claras para sugerir uma relação causal e outros possíveis fatores contribuintes podem ser descartados.
Provavelmente relacionado:	Há evidências que sugerem uma relação causal e a influência de outros fatores é improvável.
Possivelmente relacionado:	Existem algumas evidências que sugerem uma relação causal (por exemplo, porque o evento ocorre dentro de um período de tempo razoável após a administração do medicamento em estudo). No entanto, a influência de outros fatores pode ter contribuído para o evento (ex: quadro clínico do paciente, outros tratamentos concomitantes).

É improvável que esteja relacionado: Existem poucas evidências que sugiram a existência de uma relação causal (por exemplo, o evento não ocorreu dentro de um prazo razoável após a administração do medicamento em estudo) ou outra explicação razoável para o evento (por exemplo, a condição clínica do paciente, outro tratamento concomitante).

Não relacionado: Não há evidências de qualquer relação causal.

9.3. Procedimentos para registro de eventos adversos

Uma lista de verificação de sintomas será realizada diariamente até D4, D7 e D14 com uma avaliação final de acompanhamento em D180 para auxiliar na identificação de eventos adversos. A gravidade dos eventos adversos será avaliada seguindo os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) v5.0:

1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave, 4 = risco de vida, 5 = fatal.

Os EAs ocorridos em participantes desde a inclusão e durante a participação no estudo que forem observados pelo investigador ou relatados pelo paciente com grau de intensidade 3 (grave) ou superior serão registrados no CRF, atribuídos ou não ao medicamento do estudo.

Se combinações de medicamentos forem avaliadas, a equipe registrará separadamente todos os EAs clínicos (grau 1 ou superior) para aqueles que receberam a combinação, bem como aqueles que receberam os mesmos medicamentos individualmente. Isso será importante para monitorar a segurança e a tolerabilidade das combinações em comparação direta com os medicamentos individuais.

As seguintes informações serão registradas: descrição, data de início e data final, gravidade, avaliação da relação com o medicamento em estudo, outro medicamento ou dispositivo suspeito e ação tomada. Informações de acompanhamento devem ser fornecidas conforme necessário.

Os EAs considerados relacionados ao medicamento do estudo, conforme julgado por um investigador médico qualificado ou pelo Patrocinador, serão acompanhados até a resolução ou o evento for considerado estável.

Caberá ao julgamento clínico do investigador decidir se um EA é ou não de gravidade suficiente para exigir a remoção do paciente do tratamento. Um paciente também pode retirar-se voluntariamente do tratamento devido ao que ele percebe como um EA intolerável. Se qualquer um desses ocorrer, o paciente deve passar por uma avaliação final do estudo e receber cuidados adequados sob supervisão médica até que os sintomas desapareçam ou a condição se torne estável.

9.4. Classificação de anormalidades laboratoriais

Achados laboratoriais anormais detectados durante o estudo ou presentes na linha de base e piorados após a ingestão da medicação do estudo serão relatados como EAs ou EAGs. Se forem considerados anormais, os valores serão classificados de acordo com o CTCAE v5.0. EAs de grau de gravidade 3 ou superior ou EAGs serão registrados no CRF e serão acompanhados até o grau 2 ou inferior, retornados à linha de base ou considerados permanentes. Para resultados laboratoriais que não estão disponíveis no CTCAE v5.0, o investigador do centro deve determinar se a anormalidade laboratorial é ou não clinicamente significativa. Se o investigador do centro acreditar que uma anormalidade laboratorial é clinicamente significativa, ela deve ser relatada como um evento adverso e um grau deve ser identificado da melhor maneira possível.

9.5. Procedimentos de notificação de eventos adversos graves

Todos os EAGs detectados pelo investigador do local devem ser relatados ao DMSB dentro de 24 horas após o conhecimento do EAG.

Outros relatórios de acompanhamento devem ser enviados, se necessário, até que o EAG seja resolvido, seja considerado estável/permanente ou resulte em morte. Um status final deve ser determinado para quaisquer EAGs em andamento na data final do estudo.

O PI do local também deve relatar os EAGs ao comitê de ética local e à autoridade reguladora de acordo com os requisitos locais.

9.6. Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMB)

Será criado um Conselho de Monitoramento e Segurança de Dados (DSMB) independente, composto por voluntários qualificados com o conhecimento necessário de ensaios clínicos. O DSMB receberá relatórios resumidos do estudo conforme definido pelo estatuto ou por solicitação ad hoc, antes de cada reunião. Todos os dados revisados pelo DSMB serão estritamente confidenciais. Um estatuto do DSMB irá delinear suas responsabilidades e como ele irá operar.

Um relatório provisório será preparado pelo Estatístico para a análise interina pré-especificada. Em caso de questões de segurança, informações adicionais ou análises intermediárias formais podem ser solicitadas pelo DSMB.

O DSMB se reunirá formalmente nos seguintes horários:

- após os primeiros 30 pacientes terem sido incluídos no estudo
- Em pontos de tempo adicionais, conforme indicado pelo DSMB após sua revisão, se considerado necessário

Todas as recomendações do DSMB serão comunicadas. O PI será responsável por enviar os relatórios resumidos do DSMB por escrito com as recomendações aplicáveis ao comitê de ética local e outros grupos aplicáveis.

10. ESTATÍSTICAS E ANÁLISES

10.1. Visão geral do projeto de estudo adaptativo e abordagem geral

O plano estatístico para o presente estudo é baseado no teste de plataforma COVID-19, PLATCOV (<https://github.com/jwatowatson/PLATCOV-SAP>).

Os resultados iniciais do estudo PLATCOV demonstraram que o esfregaço orofaríngeo regular do dia 0 ao dia 7 caracterizou bem a taxa de depuração viral. Embora alguns estudos de influenza publicados anteriormente com desfechos virológicos tenham sugerido uma duração mais curta de depuração do vírus influenza em comparação com SARS-CoV-2, quando RT-PCR foi usado em vez de cultura viral, o RNA influenza foi detectado até o dia 7 (7,8). Em nossos estudos preliminares e dados da literatura⁽¹⁸⁾, houve depuração significativa até o dia 03 mas alguns participantes ainda tinham alguma quantidade de vírus no dia 04 tanto para dengue como para Chikungunya. Assim, optamos pelo cronograma de amostragem (diariamente e estendendo até um dia a mais do que os resultados iniciais – portanto dos dias 0-4), metodologia e, portanto, cálculos de potência para este estudo, que serão revisados e atualizados após a primeira análise interina de 30 pacientes (para cada uma das doenças) recrutados.

Ensaio clínico com designs adaptativos estão sendo cada vez mais usados em pesquisas, inclusive em estudos COVID-19 bem-sucedidos e proeminentes como o estudo RECOVERY. Além disso, a FDA e a EMA fornecem orientações sobre estudos com esses designs. Eles não têm tamanhos de amostra fixos como ensaios clínicos randomizados convencionais. O número de pacientes recrutados depende dos resultados (ou seja, são adaptativos). Os benefícios de um tamanho de amostra adaptável são maior eficiência e considerações éticas (ou seja, eles podem interromper grupos ineficazes mais cedo, identificar grupos eficazes mais cedo e limitar o número de grupos ineficazes em comparação com estudos de número de amostra fixa). Devido a essas vantagens, é provável que esse tipo de estudo se torne mais prevalente, mas é importante que o estudo seja bem planejado com antecedência, que o projeto adaptativo seja apropriado para o projeto geral do estudo e tenha mecanismos para controlar o erro tipo I.

Como no estudo PLATCOV, o principal desfecho farmacodinâmico é a taxa de depuração viral, estimada a partir de medições seriadas de qPCR em cada paciente. O ponto final medido é a inclinação do declínio linear logarítmico inicial nas densidades virais estimadas por qPCR. A taxa de depuração será correlacionada com a presença de sintomas e possivelmente outros desfechos clínicos, como a duração da hospitalização. Portanto, a principal abordagem analítica será ajustar um modelo bayesiano hierárquico às medições qPCR em série (usando prioris bayesianos pouco informativos padrão para ajudar no ajuste do modelo), em que as cargas virais de linha de base (interceptação) e as taxas de depuração de primeira ordem (inclinação de declínio inicial) podem variar entre locais e entre indivíduos. A inclinação da depuração viral também depende do braço do estudo randomizado. A interrupção de um braço de intervenção por futilidade ou o desencadeamento de um subestudo aninhado PK-PD intensivo será decidido usando as probabilidades posteriores de que o braço resulta

em uma inclinação aumentada. O subestudo aninhado PK-PD também será acionado se houver evidência de depuração viral acelerada de outros estudos.

10.2. Modelo hierárquico bayesiano de depuração viral

Em cada análise interina, ajustaremos uma série de modelo hierárquico bayesiano (efeitos mistos) às medições seriadas de carga viral (modeladas diretamente na escala Ct). O modelo linear principal terá a seguinte forma:

$$y_{k,i,t} \sim \text{Student}(\alpha_0 + \alpha_k + \alpha_i + (\beta_0 + \beta_i + \beta_k + \beta_{T(i)})t, \sigma^2, \text{dof})$$

onde $y_{k,i,t}$ é o log observado da carga viral para o indivíduo i no tempo t do local k (dois valores por ponto no tempo), e $T(i)$ é o braço aleatório atribuído ao indivíduo i . σ^2 é o erro de medição (erro residual). O modelo de erro é uma distribuição t com graus de liberdade inferidos a partir dos dados (dof). A inclinação da depuração viral se decompõe em 4 termos: a inclinação média da população β_0 ; o efeito aleatório local β_k ; o efeito aleatório individual β_{eu} ; e o efeito do tratamento (fixo entre locais e indivíduos) $\beta_{T(i)}$. O termo intercepto (carga viral basal) se decompõe em 3 termos: o intercepto populacional α_0 ; o efeito aleatório local α_k ; e o efeito aleatório individual α_{eu} . Todas as comparações são feitas em relação ao braço de controle sem tratamento antiviral, portanto, definimos $\beta_{\text{ao controle}} = 0$. O ajuste será feito para a concentração de RNaseP humana. O modelo tratará a carga viral correspondente aos valores CT de 40 como censura à esquerda. Um modelo não linear equivalente (permitindo um aumento inicial na carga viral, seguido por uma diminuição linear) também será ajustado aos dados como uma análise de sensibilidade.

10.3. Efeitos de variação de tempo

É importante caracterizar e identificar efeitos variáveis no tempo não especificados no modelo principal:

- As intervenções que são adicionadas posteriormente durante o estudo não podem ser comparadas diretamente com todos os dados do braço de controle sem considerar possíveis diferenças na população ao longo do tempo (conforme uma epidemia evolui, as populações incluídas podem diferir em um único local ao longo do tempo).

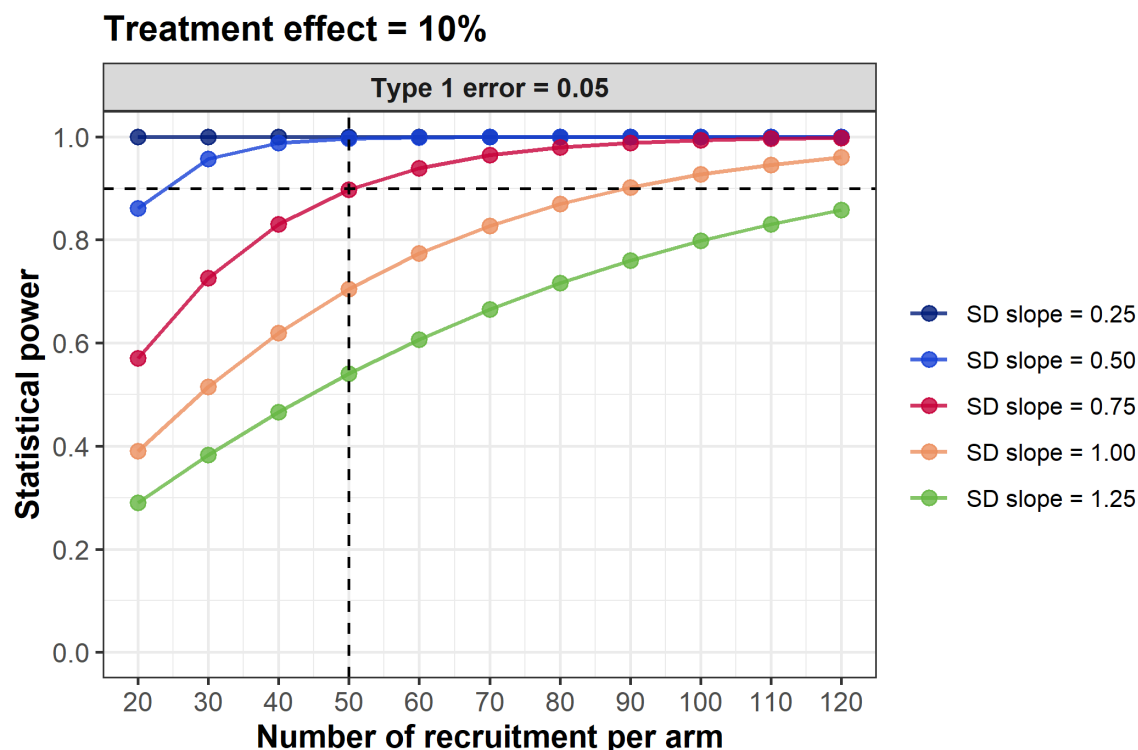
Usaremos abordagens descritivas para detectar efeitos variantes no tempo (parcelas residuais ao longo do tempo, inclinações médias em indivíduos de controle ao longo do tempo). Se forem observados efeitos substanciais de variação no tempo, adicionaremos um componente de *spline* variável no tempo suave ao modelo linear. O modelo básico não incluirá isso para simplificar.

10.4. Estimativa do tamanho da amostra, randomização e considerações estatísticas para o design sequencial do grupo bayesiano

O objetivo principal do presente estudo é caracterizar a eficácia antiviral do Molnupiravir versus o braço placebo em pacientes com dengue e Chikungunya.

O cálculo da estimativa do tamanho amostral foi feito por uma análise de poder (*power analysis*) utilizando dados de 13 pacientes que foram recrutados prospectivamente com Chikungunya e que tinham uma alta densidade de vírus no sangue (< 30 valor de CT/mL). A razão média de clareamento viral (inclinação), utilizando os dados de CT da análise de qPCR, foi de aproximadamente de 4.4 CT/dia com um desviado padrão (variação entre os indivíduos) de aproximadamente 0,25 CT/dia. A análise de poder sugere que, para um erro do tipo I limitado a 5%, uma amostra de 50 pacientes por braço de estudo daria 90% de poder estatístico para detectar um efeito do tratamento de 10% de aceleração da razão de clareamento viral, assumindo uma variação interindividual conversadora de inclinação da curva de 0.75/dia (ou 3 vezes o desvio padrão estimado em nossos estudos) (ver gráfico abaixo). Dados observados a partir de estudos em pacientes com dengue⁽¹⁸⁾ sugerem números semelhantes para dengue. Assim, baseados nos cálculos estatísticos acima, precisaremos 100 participantes por doença (50 Molnupiravir e 50 placebos) e, portanto, 200 participantes no total.

Uma análise cega dos primeiros 30 participantes em cada uma das doenças será realizada para determinar se dinâmica viral com a cepa circulante no momento da epidemia reflete os dados obtidos anteriormente. Baseando-se nestes dados, um novo cálculo estatístico será realizado para informar o plano de análise estatística.



A randomização dos participantes utilizará um sistema centralizado em que apenas pessoas autorizadas terão acesso ao aplicativo de alocação dos pacientes para o grupo placebo ou Molnupiravir. O webapp será protegido por senha. Todas as atividades de randomização serão rastreadas no aplicativo da web e atribuídas a um carimbo de data/hora junto com o código anônimo do estudo do paciente, idade e sexo.

10.5. Tamanho da amostra para o subestudo intensivo de PK-PD

Se houver evidência de eliminação viral acelerada com o molnupiravir atendam ao desfecho de sucesso (> 90% de probabilidade de que a eliminação seja acelerada em mais de 10% em relação ao controle) serão incluídos em um estudo PK-PD intensivo. Usaremos uma abordagem baseada em simulação de PK, na qual simularemos os valores previstos de área sob a curva (AUC) do medicamento para pacientes, dadas as características dos pacientes (peso e sexo) e usaremos a variabilidade observada nas taxas de depuração viral para estimar o tamanho da amostra necessário para inferir uma relação dose-resposta em que um aumento de 10% na AUC resultou em um aumento de 10% na inclinação da depuração viral com 80% de poder e 5% de erro tipo 1.

10.6. Análise final do resultado primário

A análise final ajustará uma série Bayesiana hierárquica de modelos lineares e não lineares às medidas seriadas de carga viral log₁₀ (cópias por mL). As estimativas primárias de interesse são as mudanças relativas na taxa de depuração viral para os braços de intervenção em comparação com o braço sem medicamento do estudo. Estes serão relatados como suas estimativas posteriores médias juntamente com intervalos confiáveis. Todas as análises serão feitas usando R usando o pacote rstan junto com o software sob medida. Todo o código de análise está disponível abertamente por meio de um repositório GitHub: <https://github.com/jwatowatson/PLATCOV-SAP>. Os dados de carga viral anonimizados e os principais metadados (por exemplo, local, estratos, alocação aleatória) serão disponibilizados na publicação dos resultados.

11. GESTÃO DE DADOS

11.1. Acesso aos dados

O acesso direto será concedido a representantes autorizados, comitês de ética locais e autoridades reguladoras e qualquer instituição anfitriã para monitoramento e/ou auditoria do estudo para garantir a conformidade com os regulamentos. Dados de resultado e dados de atribuição de tratamento serão disponibilizados para análise em tempo real.

11.2. Tratamento de Dados e Manutenção de Registros

Os dados do estudo clínico serão registrados em CRFs e inseridos em um banco de dados protegido por senha pelo PI do estudo local, enfermeira pesquisadora ou pessoa designada. O banco de dados do estudo será construído no MACRO EDC, um sistema de gerenciamento de dados clínicos em conformidade com ICH GCP e regulação do FDA, título 21 do *Code of Federal Regulations* Parte 11. Será hospedado em um servidor seguro e com acesso restrito. O banco de dados do estudo incluirá verificações internas de qualidade para identificar dados que pareçam inconsistentes, incompletos ou imprecisos.

Serão tomadas medidas para garantir a não divulgação de informações potencialmente prejudiciais aos pacientes. Registros em papel (por exemplo, informações de identificação do paciente para fins de acompanhamento, registros de triagem e TCLEs assinados) serão mantidos em armários trancados; os dados eletrônicos só estarão acessíveis ao pessoal com contas de usuário e senhas. O banco de dados contém uma trilha de auditoria que mantém o registro das alterações nos dados e na atividade do usuário no banco de dados. Todos os dados eletrônicos serão armazenados em servidores seguros com backup diário, com armazenamento fora do local semanalmente.

Os registros do paciente no local serão, levando em consideração a capacidade dos locais, armazenados em fichários em uma sala segura de acesso limitado. Os registros serão retidos por pelo menos cinco anos após a conclusão do estudo ou de acordo com a regulamentação local do local. O banco de dados do estudo será mantido indefinidamente.

12. CONTROLE DE QUALIDADE E PROCEDIMENTOS DE GARANTIA DE QUALIDADE

O estudo será conduzido de acordo com os regulamentos relevantes e procedimentos operacionais padrão.

O estudo será conduzido em conformidade com este protocolo, as Diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para Boas Práticas Clínicas (GCP) e qualquer requisito regulamentar aplicável. O monitoramento será realizado localmente e supervisionado com o auxílio do MORU *Clinical Trials Support Group* (CTSG) de acordo com um plano de monitoramento baseado em risco pré-especificado para garantir a conformidade com o protocolo do estudo e as diretrizes e regulamentos aplicáveis. As amostras biológicas serão processadas e armazenadas de acordo com os POPs do Centro de Pesquisa.

A validação dos dados será realizada para identificar erros ou discrepâncias e, assim, garantir a integridade, validade e precisão dos dados.

13. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULATÓRIAS

Este estudo será conduzido em pacientes que provavelmente não evoluirão para uma doença grave. Os medicamentos investigados podem beneficiar o paciente; isto é, encurtam a duração dos sintomas ou diminuem sua gravidade, mas é improvável que tenham um efeito adverso significativo na doença do paciente e subsequente saúde. Os fundos serão reservados para cobrir os custos hospitalares no caso improvável de uma reação adversa a medicamentos. Toda a assistência será prestada ao participante caso haja algum problema de saúde decorrente de sua participação no estudo.

As mulheres que estão grávidas, tentando engravidar ativamente ou amamentando serão excluídas deste estudo, pois não se sabe se algum dos tratamentos testados terá benefícios adicionais que superem quaisquer riscos associados à gravidez/amamentação.

13.1. Declaração de Helsinki

O Investigador garantirá que este estudo seja conduzido de acordo com a revisão atual da Declaração de Helsinki.

13.2. Diretrizes para Boas Práticas Clínicas

O Investigador garantirá que este estudo seja conduzido de acordo com os regulamentos relevantes e com as Boas Práticas Clínicas (ICH GCP).

13.3. Aprovações

O protocolo, o formulário de consentimento informado, a folha de informações do participante e qualquer material publicitário proposto serão submetidos aos comitês de ética local para aprovação por escrito. O Investigador apresentará e, quando necessário, obterá a aprovação das partes acima para todas as alterações nos documentos originais aprovados.

13.4. Confidencialidade do paciente

A equipe do estudo garantirá que o anonimato dos pacientes seja mantido. Os pacientes serão identificados apenas por um número de identificação do paciente em todos os documentos do estudo e em qualquer banco de dados eletrônico. Todos os documentos serão armazenados de forma segura e acessíveis apenas pela equipe do estudo e pessoal autorizado. O estudo cumprirá a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), que exige que os dados pessoais não sejam mantidos como dados identificáveis por mais tempo do que o necessário para os fins em questão.

13.5. Despesas

Os pacientes e seu acompanhante terão suas despesas como de alimentação e transporte decorrentes da sua participação no estudo, ressarcidas pelo estudo, de acordo com os regulamentos éticos vigentes.

13.6. Risco

O Molnupiravir é bem tolerado e muito seguro, sendo que milhões de pacientes já usaram a medicação no mundo para o tratamento da COVID-19. Os riscos associados à retirada de sangue durante o estudo incluem desconforto local, sangramento ocasional ou hematomas no local da punção da agulha e, muito raramente, infecção.

13.7. Benefícios

Pode haver resolução precoce dos sintomas naqueles que são randomizados para certos braços de tratamento ativo, mas o benefício não é garantido. Como são fármacos já em uso para outras indicações, não se esperar qualquer malefício associado ao uso dos mesmos. Embora um paciente individual possa não se beneficiar pessoalmente, este estudo deve ajudar futuros pacientes com dengue ou Chikungunya identificando tratamentos que tenham o melhor efeito antiviral no início da doença. Os participantes serão reembolsados pelos custos associados à viagem ao local do estudo e alimentação.

13.8. Comunicando

O PI deve enviar um Relatório Semestral de Progresso ao CEP local no aniversário da data de aprovação do estudo. Além disso, o PI deve enviar um relatório final do estudo ao CEP local.

13.9. Finanças

13.9.1 Financiamento

O projeto será financiado com recursos próprios do investigador recebidos pelo projeto INCT em Dengue e interações microrganismo hospedeiro.

13.10. Propriedade dos dados

Os dados gerados neste estudo pertencem ao grupo de estudo como um todo. O banco de dados final será compartilhado entre o PI do local e os principais membros da equipe de pesquisa. O banco de dados pode ser compartilhado com pesquisadores não diretamente envolvidos neste estudo após a publicação do artigo principal. Os critérios de autoria serão consistentes com as diretrizes internacionais (<http://www.icmje.org/#autor>).

13.11. política de publicação

Os investigadores estarão envolvidos na revisão dos rascunhos dos manuscritos, resumos, comunicados à imprensa e quaisquer outras publicações decorrentes do estudo. A autoria será determinada de acordo com as diretrizes do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) e outros

colaboradores serão reconhecidos. Os resultados do estudo serão resumidos em linguagem leiga, tanto em inglês quanto no(s) idioma(s) comumente falado(s) nos locais de estudo, e divulgados para as principais partes interessadas, comunidades de usuários e pacientes.

14. REFERÊNCIAS

- 1- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.
- 2- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
- 3- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625.
- 4- Hammond, Jennifer, Heidi Leister-Tebbe, Annie Gardner, Paula Abreu, Weihang Bao, Wayne Wisemandle, MaryLynn Baniecki, et al. 2022. "Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19." *The New England Journal of Medicine* 386 (15): 1397–1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
- 5- Schilling WHK, Jittamala P, Watson JA, Ekkapongpisit M, Siripoon T, Ngamprasertchai T, Luvira V, Pongwilai S, Cruz C, Callery JJ, Boyd S, Kruabkontho V, Ngernseng T, Tubprasert J, Abdad MY, Piaraksa N, Suwannasin K, Hanboonkunupakarn P, Hanboonkunupakarn B, Sookprome S, Poovorawan K, Thaipadungpanit J, Blacksell S, Imwong M, Tarning J, Taylor WRJ, Chotivanich V, Sangketchon C, Ruksakul W, Chotivanich K, Teixeira MM, Pukrittayakamee S, Dondorp AM, Day NPJ, Piyaphanee W, Phumratanaprapin W, White NJ; PLATCOV Collaborative Group. Pharmacometrics of high-dose ivermectin in early COVID-19 from an open label, randomized, controlled adaptive platform trial (PLATCOV). *Elife*. 2023 Feb 21;12:e83201. doi: 10.7554/eLife.83201. PMID: 36803992; PMCID: PMC9988254.
- 6- Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, Dorward J, Lowe DM, Standing JF, Breuer J, Khoo S, Petrou S, Hood K, Nguyen-Van-Tam JS, Patel MG, Saville BR, Marion J, Ogburn E, Allen J, Rutter H, Francis N, Thomas NPB, Evans P, Dobson M, Madden TA, Holmes J, Harris V, Png ME, Lown M, van Hecke O, Detry MA, Saunders CT, Fitzgerald M, Berry NS, Mwandigha L, Galal U, Mort S, Jani BD, Hart ND, Ahmed H, Butler D, McKenna M, Chalk J, Lavalley L, Hadley E, Cureton L, Benysek M, Andersson M, Coates M, Barrett S, Bateman C, Davies JC, Raymundo-Wood I, Ustianowski A, Carson-Stevens A, Yu LM, Little P; PANORAMIC Trial Collaborative Group. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):281-293. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02597-1. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36566761; PMCID: PMC9779781.
- 7- Jittamala P, Schilling WHK, Watson JA, Luvira V, Siripoon T, Ngamprasertchai T, Almeida PJ, Ekkapongpisit M, Cruz C, Callery JJ, Boyd S, Anunsittichai O, Hongsuwan M, Singhaboot Y, Pagornrat W, Tuntipaibontana R, Kruabkontho V, Ngernseng T, Tubprasert J, Abdad MY, Keayarsa S, Madmanee W, Aguiar RS, Santos FM, Batty EM, Hanboonkunupakarn P, Hanboonkunupakarn B, Sookprome S, Poovorawan K, Imwong M, Taylor WRJ, Chotivanich V, Sangketchon C, Ruksakul W, Chotivanich K, Pukrittayakamee S, Dondorp AM, Day NPJ, Teixeira MM, Piyaphanee W, Phumratanaprapin W, White NJ; PLATCOV Collaborative Group. Clinical Antiviral Efficacy of Remdesivir in Coronavirus Disease 2019: An Open-Label, Randomized Controlled Adaptive Platform Trial (PLATCOV). *J Infect Dis*. 2023 Nov 11;228(10):1318-1325. doi: 10.1093/infdis/jiad275. PMID: 37470445; PMCID: PMC10640773.

- 8- Schilling WHK, Jittamala P, Watson JA, Boyd S, Luvira V, Siripoon T, Ngamprasertchai T, Batty EM, Cruz C, Callery JJ, Singh S, Saroj M, Kruabkontho V, Ngernseng T, Tanglakmankhong N, Tubprasert J, Abdad MY, Madmanee W, Kouhathong J, Suwannasin K, Pagornrat W, Piaraksa N, Hanboonkunupakarn P, Hanboonkunupakarn B, Poovorawan K, Potaporn M, Srisubat A, Loharjun B, Taylor WRJ, Chotivanich V, Chotivanich K, Imwong M, Pukrittayakamee S, Dondorp AM, Day NPJ, Teixeira MM, Piyaphanee W, Phumratanaprapin W, White NJ; PLATCOV Collaborative Group. Antiviral efficacy of molnupiravir versus ritonavir-boosted nirmatrelvir in patients with early symptomatic COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jan;24(1):36-45. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00493-0. Epub 2023 Sep 28. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2023 Dec;23(12):e511. PMID: 37778363; PMCID: PMC7615401.
- 9- Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, Supriyati E, Wardana DS, Meitika Y, Ernesia I, Nurhayati I, Prabowo E, Andari B, Green BR, Hodgson L, Cutcher Z, Rancès E, Ryan PA, O'Neill SL, Dufault SM, Tanamas SK, Jewell NP, Anders KL, Simmons CP; AWED Study Group. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2177-2186. doi: 10.1056/NEJMoa2030243. PMID: 34107180; PMCID: PMC8103655.
- 10- Dengue Alliance. Electronic address: gnmalavige@dndi.org; Dengue Alliance. Treatments for dengue: a Global Dengue Alliance to address unmet needs. *Lancet Glob Health*. 2023 Nov;11(11):e1680-e1681. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00362-5. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37660714.
- 11- Silva MMO, Kikuti M, Anjos RO, Portilho MM, Santos VC, Gonçalves TSF, Tauro LB, Moreira PSS, Jacob-Nascimento LC, Santana PM, Campos GS, Siqueira AM, Kitron U, Reis MG, Ribeiro GS. Risk of chronic arthralgia and impact of pain on daily activities in a cohort of patients with chikungunya virus infection from Brazil. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr;105:608-616. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.003. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684559.
- 12- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Nov-Dec;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34742052; PMCID: PMC8556684.
- 13- Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaql SI, Alshammari MK, Alshehri MM, Alshrari AS, Mateq Ali A, Al-Shammeri AM, Alhazmi BD, Harshan AA, Alam MT, Abida. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021 Sep 24;26(19):5795. doi: 10.3390/molecules26195795. PMID: 34641339; PMCID: PMC8510125.
- 14- An YJ, Choi SM, Choi ER, Nam YE, Seo EW, Ahn SB, Jang Y, Kim M, Cho JH. Synthesis and biological evaluation of new β -D-N4-hydroxycytidine analogs against SARS-CoV-2, influenza viruses and DENV-2. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 Mar 1;83:129174. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129174. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36764470; PMCID: PMC9905048.
- 15- Ehteshami M, Tao S, Zandi K, Hsiao HM, Jiang Y, Hammond E, Amblard F, Russell OO, Merits A, Schinazi RF. Characterization of β -d-N4-Hydroxycytidine as a Novel Inhibitor of Chikungunya Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4):e02395-16. doi: 10.1128/AAC.02395-16. PMID: 28137799; PMCID: PMC5365705.
- 16- An YJ, Choi SM, Choi ER, Nam YE, Seo EW, Ahn SB, Jang Y, Kim M, Cho JH. Synthesis and biological evaluation of new β -D-N4-hydroxycytidine analogs against SARS-CoV-2, influenza viruses and DENV-2. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 Mar 1;83:129174. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129174. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36764470; PMCID: PMC9905048.
- 17- Ehteshami M, Tao S, Zandi K, Hsiao HM, Jiang Y, Hammond E, Amblard F, Russell OO, Merits A, Schinazi RF. Characterization of β -d-N4-Hydroxycytidine as a Novel Inhibitor of Chikungunya Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4):e02395-16. doi: 10.1128/AAC.02395-16. PMID: 28137799; PMCID: PMC5365705.
- 18- Nguyen Lam Vuong, Nguyen Than Ha Quyen, Nguyen Thi Hanh Tien, Duong Thi Hue Kien, Huynh Thi Le Duyen, Phung Khanh Lam, Dong Thi Hoai Tam, Tran Van Ngoc, Thomas Jaenisch, Cameron P. Simmons, Sophie Yacoub, Bridget A. Wills, Ronald B. Geskus. Dengue Viremia Kinetics and Effects on Platelet Count and Clinical Outcomes: An Analysis of 2340 Patients from Vietnam. *medRxiv* 2023.10.20.23297326; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.20.23297326>.

Apêndices

15. Anexo 1: Cronograma de atividades

Procedimentos	D0			D1	D2	D3	D4	D7	D14	D28	D90	D180
	Pré-1ª dose	H0	H1									
Avaliação de elegibilidade	x											
Teste de gravidez urinário (mulher em idade fértil)	x									x		
Consentimento informado	x											
Informações básicas, incluindo dados demográficos básicos, sintomas, exame físico e sinais vitais.	x											
Randomização	x											
Dose observada		X1		X1	X1	X1	X1					
Observação após a primeira dose			X1									
Verificação de sintomas			X	x	x	x	x	x	x			
Virologia												
qPCR em amostras de Sangue	X		X	X	X	X	X	X	X			
Sangue												
Hemograma	X2				X		X	X	X			
Bioquímica (incluindo Ureia, creatinina, Função hepática)	X2				X		X	X	X			
Citocinas	X				X		X	X	X	X	X	X
Sorologia	X									X	X	X
Obtenção de leucócitos circulantes (PBMC)	X								X	X	X	X
Concentração do fármaco					X		X	X	X			
Genotipagem do hospedeiro	X											

X1 - Depende do esquema de dosagem do medicamento. A primeira dose será administrada sob observação. Para medicamentos em que são necessárias doses adicionais, pelo menos uma dose por dia será observada pela equipe do estudo. A hora em que o medicamento é tomado será registrada pela equipe do estudo. Os resultados X2 serão usados para detectar anormalidades laboratoriais incluídas nos critérios de exclusão.

16. Apêndice 2: Medicamento do estudo

16.1. Molnupiravir

Justificativa

O molnupiravir é um pró-fármaco ribonucleosídeo que, ao ser metabolizado, dá origem à N-Hidroxicitidina (NHC). O NHC, por sua vez, é fosforilado intracelularmente em trifosfato NHC (NHC-TP). O NHC-TP é incorporado ao RNA viral pela RNA polimerase viral, causando um acúmulo de erros deletérios no genoma viral. Isto causa uma “erro catastrófico” de tradução, aumentando a taxa de mutação no genoma viral a um nível letal para o vírus e causando a sua extinção (1). A forma ativa do Molnupiravir, NHC, tem atividade antiviral de amplo espectro e demonstrou atividade *in vitro* contra SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, Influenza, Vírus da Hepatite C, Vírus Ebola, Vírus Chikungunya e Dengue Vírus (2,3). A atividade antiviral *in vitro* do NHC contra o vírus Chikungunya é cerca de 10 vezes maior do que contra o SARS-CoV-2 (2).

Estudos em camundongos infectados com SARS-CoV-1 descobriram que EDII-2801 (um pró-fármaco NHC biodisponível por via oral) melhorou a função pulmonar e reduziu o título do vírus quando administrado de forma profilática e terapêutica (4). Um estudo *in vivo* em camundongos com expressão da ECA2 humana nos pulmões (K18 mice) descobriu que o molnupiravir inibiu dramaticamente a replicação do SARS-CoV-2 (5). Um ensaio de segurança de Fase 1 com doses de até 1.600 mg por dia descobriu que o molnupiravir foi bem tolerado e a incidência de efeitos adversos foi maior no braço placebo (6). Outro estudo de Fase 1 concluiu que o molnupiravir era seguro e bem tolerado e aconselhou 800 mg duas vezes por dia durante 5 dias (7).

Um ensaio de Fase 2 comparou a depuração viral com uma série de doses e descobriu que no dia 5, o vírus não foi isolado para aqueles que receberam 400 ou 800 mg BD de molnupiravir (0/42 e 0/53 respectivamente), em comparação com 11,1% (6/ 54) no grupo placebo ($p = 0,03$).

O fabricante do medicamento, Merck, Sharpe & Dohme (MSD), realizou um ensaio duplo-cego randomizado, controlado por placebo, que administrou molnupiravir dentro de 5 dias após os sintomas a adultos não hospitalizados e não vacinados com COVID-19 leve/moderado e pelo menos 1 fator de risco para COVID-19 grave. A dose foi de 800mg BD por 5 dias. O desfecho primário de eficácia foi a hospitalização por qualquer causa ou morte no dia 29. Os resultados provisórios mostraram que 28 dos 285 (7,3%) pacientes que receberam molnupiravir foram hospitalizados ou morreram, em comparação com 53 dos 377 (14,1%) no grupo placebo. grupo (diferença de -6,8%, -11,3 a -2,4; $P = 0,001$). Além disso, a análise totalmente randomizada também mostrou que o tratamento com molnupiravir foi associado a maiores reduções desde o início do estudo na carga viral média do que o placebo nos dias 3, 5 e 10 (8).

Até o momento não existem estudos clínicos de molnupiravir em doenças como Chikungunya ou Dengue, doenças que possuem morbidade e mortalidade consideráveis. No entanto, os estudos em COVID-19 com molnupiravir demonstram que o fármaco era muito seguro. De fato, uma meta-análise de segurança em 9 estudos clínicos randomizados, com 15.846 indivíduos recebendo molnupiravir mostrou que a incidência de eventos adversos ou eventos adversos graves era semelhante entre o grupo molnupiravir em comparação ao placebo (9). Milhões de pessoas já receberam molnupiravir para a COVID-19 e o medicamento também demonstrou um bom perfil de segurança pós-comercialização (10).

Composição e dose

Cada cápsula de Lagevrio® contém 200 mg de molnupiravir, a dose recomendada é de 800 mg por via oral a cada 12 horas durante 5 dias. O molnupiravir é produzido pela MSD.

O molnupiravir será obtido do fabricante do medicamento. Por protocolo, o fármaco deve ser administrado dentro de 60 h após o início dos sintomas.

Características farmacocinéticas

O molnupiravir é um pró-fármaco metabolizado no análogo do ribonucleosídeo N- hidroxicitidina (NHC) e fosforilado no ribonucleosídeo trifosfato ativo (NHC-TP). Após a administração oral de 800 mg de molnupiravir duas vezes ao dia, o tempo médio para atingir o pico das concentrações plasmáticas de NHC é de 1,5 horas. A meia-vida efetiva do NHC é de aproximadamente 3,3 horas. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Toxicidade

A dose mais alta testada em testes de segurança foi 800MG BD, que apresentou probabilidade de 0,9% de ter 30% de excesso de toxicidade em comparação ao controle, portanto considerada segura (5).

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida ao fármaco

Cuidados

Não é necessário ajuste de dose para insuficiência renal. No entanto, a farmacocinética não foi avaliada com TFGe <30 mL/min, nem avaliada com insuficiência hepática. Por segurança, estes grupos serão excluídos do presente estudo.

De acordo com o conselho da FDA dos EUA, aqueles que tomam molnupiravir precisam estar cientes de como evitar a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar precisam usar um método contraceptivo confiável durante o tratamento e também por 4 dias após a dose final de molnupiravir. Homens com potencial reprodutivo, se forem sexualmente ativos com mulheres com potencial para engravidar devem usar uma forma confiável de contracepção durante o tratamento e pelo menos 3 meses após a dose final.

Portanto, além do teste de gravidez inicial, um teste repetido em mulheres com potencial para engravidar que recebem Molnupiravir será realizado no D14.

Interações medicamentosas

Nenhuma identificada. O molnupiravir e os seus metabolitos não são substratos das enzimas CYP e são decompostos em uridina e citidina através das vias normais do catabolismo intracelular da pirimidina.

Referências

1. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(6):102329.
2. Tian L, Pang Z, Li M, Lou F, An X, Zhu S, Song L, Tong Y, Fan H, Fan J. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Apr 4;13:855496. doi: 10.3389/fimmu.2022.855496. PMID: 35444647; PMCID: PMC9013824.
3. An YJ, Choi SM, Choi ER, Nam YE, Seo EW, Ahn SB, Jang Y, Kim M, Cho JH. Synthesis and biological evaluation of new β -D-N⁴-hydroxycytidine analogs against SARS-CoV-2, influenza viruses and DENV-2. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 Mar 1;83:129174. doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129174. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36764470; PMCID: PMC9905048.
4. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Hill CS, Leist SR, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. *Biorxiv*. 2020.
5. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinno KH, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021;591(7850):451-7.
6. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NC, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(5):e02428-20.
7. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(12):3286-95.
8. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2021.
9. Tian F, Feng Q, Chen Z. Efficacy and Safety of Molnupiravir Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Aug;62(2):106870. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106870. Epub 2023 May 26. PMID: 37245600; PMCID: PMC10214763.
10. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-announce-that-3-1-million-courses-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-covid-19-medicine-have-been-supplied-to-the-u-s-government-for-use-in-the-united-states/>