

Молнупіравір у невакцинованих і вакцинованих пацієнтів із різними варіантами інфекції SARS-CoV-2 у Великій Британії: дослідження AGILE CST-2

Молнупіравір – перший пероральний протівірусний препарат прямої дії проти коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), який отримав умовний дозвіл на продаж у Великій Британії від Агентства з регулювання лікарських засобів і медичної продукції в листопаді 2021 р., а також дозвіл на екстрене застосування від Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в грудні 2021 р. Відповідно до цих схвалень молнупіравір може застосовуватися для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) легкого та помірно тяжкого перебігу в пацієнтів із високим ризиком прогресування до тяжкої форми, для котрих альтернативні варіанти лікування є недоступними або клінічно неприйнятними [1].

Рішення регуляторних органів ґрунтувалися на проміжному аналізі дослідження MOVe-Out [2]. Це подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 1433 невакцинованих дорослих із принаймні одним чинником ризику тяжкої форми COVID-19 виявило, що молнупіравір зменшував частоту госпіталізацій і смертність. Але в дослідженні MOVe-Out не брали участі вакциновані пацієнти, і воно проводилося до того, як набув поширення варіант коронавірусу омікрон. Протягом наступних років після початку пандемії новим викликом для систем охорони здоров'я стала зміна епідеміології варіантів SARS-CoV-2 у всьому світі. Високої поширеності набули штам омікрон (B.1.1.529) BA.2 та подальші варіанти. Це викликає занепокоєння з огляду на передбачувану втрату клінічного ефекту багатьох моноклональних антитіл. Хоча очікується, що протівірусні засоби прямої дії залишаться активними, потрібне підтвердження їхньої ефективності проти нових варіантів вірусу.

Із цієї метою на платформі AGILE було проведено дослідження фази 1b/2a з адаптивним Баєсівським дизайном [3]. Дослідники поставили за мету оцінити безпеку та вірусологічну ефективність молнупіравіру серед вакцинованих і невакцинованих осіб із різними варіантами коронавірусу.

Методи

➔ **Дизайн дослідження й учасники.** AGILE – платформа досліджень ранньої фази для оцінки експериментальної терапії COVID-19 у Великій Британії [4]. У перших дослідженнях AGILE було визначено оптимальну дозу молнупіравіру для дорослих з інфекцією SARS-CoV-2: 800 мг що 12 год протягом 5 днів [5].

Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження фази 2 (AGILE CST-2) проводилося на базі п'яти клінічних центрів Національного інституту охорони здоров'я та догляду Великої Британії (NIHR) у Ліверпулі, Манчестері, Ланкаширі, Саутгемптоні та Лондоні, з координаційним центром у Саутгемптонському відділі клінічних випробувань NIHR, і було спонсороване Університетом Ліверпуля [3]. У дослідження включалися амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статей віком від 18 років із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) інфекцією SARS-CoV-2 від легкого до середнього ступеня тяжкості (з насиченням периферичної крові киснем >94%). Для участі в дослідженні пацієнти мали бути включені протягом 5 днів після появи симптомів і мати загалом добре здоров'я без неконтрольованих хронічних захворювань. Учасників набирали незалежно від того, чи були вони невакциновані, чи отримали одну або декілька доз вакцин, схвалених у Великій Британії.

➔ **Лікування.** Учасники були випадковим чином розподілені в співвідношенні 1:1 у дві групи: для прийому молнупіравіру або плацебо на додачу до стандартного лікування. Молнупіравір і відповідне плацебо призначали у вигляді капсул по 200 мг і застосовували перорально по 800 мг двічі на день (що 12 год; уранці та ввечері, запиваючи водою) протягом 5 днів. Стандарт лікування передбачав полегшення симптомів, зокрема жарознижувальні препарати.

➔ **Критерії оцінювання результатів (кінцеві точки).** Первинним результатом був час від рандомізації до отримання негативного результату ПЛР на SARS-CoV-2 у зразках мазків із носоглотки. Його аналізували за допомогою моделі пропорційних ризиків

Кокса для оцінки ймовірності кращої вірусологічної відповіді (коефіцієнт ризику [КР] >1) для молнупіравіру проти плацебо. У первинній моделі використовувався двобальний пріоритет на основі однакових попередніх імовірностей (50%) того, що КР дорівнює 1,0 або 1,5. Було прийнято апіорі, що якщо ймовірність КР >1 становить понад 80%, то молнупіравір буде рекомендовано для подальшого тестування.

Крім того, оцінювали низку вторинних кінцевих точок, зокрема зміни за 11-бальною шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) стосовно клінічного прогресування COVID-19, дані анкетування FLU-PRO (версія 1.2) щодо наявності та тяжкості грипоподібних симптомів, загальну виживаність, час до госпіталізації, частоту госпіталізації, тривалість вентиляційної підтримки.

Результати

У період із 18 листопада 2020 р. по 16 березня 2022 р. 1723 пацієнтів було оцінено на відповідність критеріям включення. Із них відібрано 180, яких випадковим чином розподілили для прийому молнупіравіру (n=90) або плацебо (n=90). Вихідні характеристики учасників були подібними в групах молнупіравіру та плацебо. Середній вік популяції становив 43 роки (міжквартильний діапазон – 28-55 років); 103 (57%) зі 180 учасників були жінками, 77 (43%) – чоловіками. Усі 180 учасників у перший день мали оцінку 2 бали за шкалою ВООЗ щодо клінічного прогресування COVID-19 (амбулаторні та незалежні пацієнти, з помірно вираженими симптомами захворювання). У досліджуваній популяції визначалися різні варіанти інфекції SARS-CoV-2: дельта (B.1.617.2) у 72 учасників (40%), альфа (B.1.1.7) – у 37 (21%), омікрон (B.1.1.529) – у 38 (21%), а також представлено варіант EU1 (B.1.177) у 28 випадках (16%).

Принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19 до початку дослідження отримали 90 (50%) учасників. Усі 180 учасників отримали принаймні одну дозу призначеного лікування; 88 із 90 пацієнтів (98%) повністю завершили курс лікування молнупіравіром (10 доз по 800 мг).

➔ **Основний результат:** учасники групи молнупіравіру в середньому **на 3 дні швидше отримували негативний результат ПЛР** (8 днів; 95% довірчий інтервал [ДІ] 8-9) порівняно з учасниками групи плацебо (11 днів; 95% ДІ 10-11); $p=0,074$ за лог-ранговим тестом; $p=0,032$ за тестом Бреслоу – Гехана – Вілкоксона. При застосуванні в аналізі двобального пріоритету ймовірність переваги молнупіравіру над плацебо (КР >1) становила 75,4%, що було менше за прийняте порогове значення у 80%. Однак аналіз чутливості з неінформативними безперервними пріоритетами показав 94,7% ймовірність того, що КР на користь ранньої ПЛР-негативності в групі молнупіравіру перевищує 1, із розрахунковим КР 1,30 (95% ДІ 0,92-1,71).

Було проведено додаткові аналізи часу до отримання негативної ПЛР у підгрупах із різним статусом вакцинації, варіантом SARS-CoV-2, статтю й етнічною приналежністю. Кількість учасників у кожній підгрупі була занадто малою для статистичної оцінки, але коефіцієнти ризику були подібними серед вакцинованих і невакцинованих учасників, із номінальною (незначною) перевагою в невакцинованих пацієнтів. На 29-й день дослідження всі учасники, крім дев'яти, мали негативні результати ПЛР. Семеро учасників не мали результату ПЛР-тесту на 29-й день, але раніше в них було отримано негативний результат.

➔ **Перебіг інфекції.** Жоден учасник за період спостереження не мав насичення периферичної крові киснем <92%; **жоден учасник групи молнупіравіру не був госпіталізований.** Чотири учасники групи плацебо були госпіталізовані, один з яких отримував протягом 2 днів кисневу підтримку (єдиний пацієнт у дослідженні, який отримував кисень). Троє (3%) із 90 осіб у групі плацебо були госпіталізовані на 15-й день, а четверо (4%) осіб у групі плацебо були госпіталізовані на 29-й день. Для порівняння часу до госпіталізації не вдалося розрахувати медіани та КР через незначну кількість подій. Жоден пацієнт не потребував штучної вентиляції легень. Оцінки за шкалою ВООЗ щодо клінічного прогресування COVID-19 і FLU-PRO були аналогічними в групах на 15-й і 29-й дні спостереження.

➔ **Переносимість терапії.** Молнупіравір добре переносився в ході лікування та протягом 29 днів спостереження. У 73 (81%) із 90 учасників групи молнупіравіру та 68 (76%) із 90 учасників групи плацебо виникло принаймні одне побічне явище ≥ 1 ступеня. Проте більшість побічних явищ були легкими (1-2 ступеня) й, імовірно, пов'язані з COVID-19. У групі молнупіравіру в жодного пацієнта не спостерігалось серйозних побічних ефектів. Усі учасники залишалися живими на час завершення спостереження.

Обговорення та висновки

AGILE CST-2 – перше клінічне дослідження впливу молнупіравіру на вірусологічну відповідь за різних варіантів SARS-CoV-2 й у вакцинованих пацієнтів. Отримано дані на великій кількості серійних назофарингеальних зразків, у рамках суворого рандомізованого плацебо-контрольованого протоколу, що дало змогу оцінити різницю в часі до отримання негативного тесту ПЛР і титри вірусу в динаміці. Загалом було показано, що пацієнти в групі молнупіравіру швидше позбувалися вірусу (за негативним результатом ПЛР), аніж у групі плацебо. Додаткові аналізи в підгрупах не мали достатньої статистичної потужності для порівняння, але очевидної втрати ефекту через статус вакцинації чи варіант омікрон не відбулося. Зберігання позитивного результату ПЛР на 29-й день у невеликій кількості учасників відповідає іншим опублікованим звітам [6] і може означати виявлення залишкових фрагментів вірусної нуклеїнової кислоти, а не життєздатного вірусу.

Учасники, які отримували молнупіравір, також мали значно більше середнє зниження вірусного навантаження відносно вихідного рівня до кінця лікування (5 днів) порівняно з учасниками, які отримували плацебо. Тимчасове підвищення титрів вірусу після початкового зниження, що спостерігалось в семи учасників (трьох – у групі молнупіравіру та чотирьох – у групі плацебо), не було пов'язане з поверненням або погіршенням клінічних симптомів і, ймовірно, відображає природний перебіг вірусної інфекції. У підсумку представлені результати показують, що молнупіравір має протівірусний ефект. **Зниження вірусного навантаження спостерігалось як у вакцинованих, так і в невакцинованих осіб.** Нові дані узгоджуються з попередніми результатами спостережень із Гонконгу [7] й додають іще більше доказів на користь **збереження активності молнупіравіру проти новіших варіантів SARS-CoV-2.**

➔ **Клінічне значення отриманих доказів і перспективи.** У дослідженні AGILE CST-2 отримано цінні дані про вірусологічну ефективність молнупіравіру у вакцинованих осіб і пацієнтів, інфікованих різними варіантами SARS-CoV-2, зокрема варіантом омікрон, які досі були прогалинами в клінічних доказах молнупіравіру. Результати не суперечать наявним доказам і демонструють помірний протівірусний ефект молнупіравіру. Очікується, що остаточні докази клінічної ефективності молнупіравіру в популяції з високим охопленням вакцинацією будуть отримані в дослідженні PANORAMIC (ISRCTN30448031), яке також проводиться у Великій Британії та включає понад 25 тис. учасників. Наразі це найбільше рандомізоване випробування молнупіравіру, в ньому докладніше буде оцінено ефективність препарату проти нових варіантів SARS-CoV-2.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко