



А.Й. Берналь, М.М. Гомес да Сільва, Д.Б. Мусунгайе, Е. Ковальчук та ін., група дослідження MOVE-OUT

Молнупіравір для перорального лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), зумовленої вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), спричинила майже 270 млн підтверджених випадків і понад 5,2 млн смертей в усьому світі. Госпіталізації потребує значна частина пацієнтів із COVID-19, переважно люди старшого віку й особи з хронічними захворюваннями, як-от ожиріння, цукровий діабет і тяжка серцева патологія. На сьогодні схвалено низку вакцин, високоефективних у зниженні частоти госпіталізації та смертності; утім, охоплення вакцинацією залишається недостатнім. Отже, існує потреба в противірусній терапії, яка б знижувала ризик прогресування COVID-19. Дослідження засвідчили важливість якомога ранішого початку лікування після появи симптомів, тому в ідеалі ця терапія має бути легкодоступною і такою, що може вільно застосовуватися самими пацієнтами.

Молнупіравір – низькомолекулярні рибонуклеозидні проліки N-гідроксицитидину (N-ГЦ) – є активним проти SARS-CoV-2 й інших РНК-вмісних вірусів і має високу стійкість до розвитку резистентності. Після перорального застосування молнупіравіру N-ГЦ надходить у системний кровоток і фосфорилується всередині клітин з утворенням N-ГЦ-трифосфату, який вбудовується у вірусну РНК і порушує її реплікацію шляхом внесення помилок копіювання. Останні накопичуються у вірусному геномі та зрештою роблять вірус незаразним й унеможливають його реплікацію.

Молнупіравір оцінювали в низці досліджень I та II фази. На підставі отриманих результатів обрали добову дозу 800 мг для подальшого вивчення, зокрема в дослідженні III фази MOVE-OUT, у якому взяли участь амбулаторні дорослі пацієнти групи ризику з появою симптомів COVID-19 не раніше 5 днів до включення.

МЕТОДИ

MOVE-OUT, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази з оцінки безпеки й ефективності молнупіравіру в амбулаторних дорослих хворих на COVID-19, розпочалося 6 травня 2021 р., коли перший пацієнт пройшов скринінг. На підставі позитивних результатів ефективності запланованого проміжного аналізу від 10 вересня 2021 р., коли отримали дані 29-денного спостереження 50% із 1550 пацієнтів (цільова вибірка), незалежний комітет із моніторингу рекомендував дочасно припинити набір пацієнтів.

У дослідження залучали дорослих пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які не потребували госпіталізації. Тяжкість хвороби встановлювали на основі визначень, адаптованих із настанов FDA та BOO3. Головними критеріями включення на момент рандомізації були інфекція SARS-CoV-2, лабораторно підтверджена протягом останніх 5 днів, принаймні 1 ознака або симптом COVID-19 та щонайменше 1 фактор ризику прогресування до важкої форми COVID-19 (вік >60 років; активний рак; хронічна хвороба нирок; хронічна обструктивна хвороба легень; ожиріння, визначене як індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²; серйозна патологія серця – серцева недостатність, ішемічна хвороба серця або кардіоміопатія; цукровий діабет). Основні критерії виключення: очікувана потреба в госпіталізації з приводу COVID-19 в останні 48 год, діаліз або розрахована швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м², вагітність, небажання використовувати контрацептиви протягом прийому досліджуваного лікування та щонайменше 4 днів після його завершення, тяжка нейтропенія (абсолютний вміст нейтрофілів <0,5×10⁹/л), вміст тромбоцитів <100×10⁹/л, вакцинація проти SARS-CoV-2. Стандартні лікувальні заходи, як-от антипіретики, протизапальні препарати, глюкокортикоїди та їхні комбінації, дозволялися. Натомість використання терапії, призначеної для лікування COVID-19 (включно з моноклональними антитілами й ремдесівіром) заборонялося до 29-го дня спостереження.

Пацієнтів, котрі відповідали зазначеним критеріям, рандомізували 1:1 для отримання молнупіравіру (добова доза 800 мг; капсули 200 мг 4 рази на день) або плацебо перорально протягом 5 днів.

Вихідну наявність антитіл проти нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 визначали централізовано за допомогою імуноаналізу Elecsys (Roche Diagnostics). Ознаки та симптоми COVID-19 (відсутні, легкі, помірні або тяжкі) пацієнти оцінювали в щоденниках кожного дня – від рандомізації до 29-го дня спостереження.

Для кількісного визначення РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки застосовували полімеразну ланцюгову реакцію, генотипування виконували за допомогою секвенування наступного покоління.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою ефективності була частота госпіталізації з будь-яких причин (визначеної як ≥ 24 год невідкладної допомоги в лікарні або аналогічному закладі) чи смерті протягом 29 днів спостереження в модифікованій популяції ІТТ (від intention-to-treat), що складалася з усіх пацієнтів, котрі пройшли рандомізацію, отримали щонайменше 1 дозу молнупіравіру чи плацебо та не були госпіталізовані до прийому першої дози. Первинною кінцевою точкою безпеки визначили частоту небажаних подій (НП). Показники безпеки, включно із частотою пацієнтів із НП, оцінювали в популяції, що складалася з усіх учасників, котрі пройшли рандомізацію та отримали щонайменше 1 дозу молнупіравіру чи плацебо.

Вторинні кінцеві точки ефективності й безпеки ґрунтувалися на 11-бальній шкалі клінічного прогресування BOO3 та суб'єктивних ознаках і симптомах COVID-19 протягом 29 днів спостереження. Покращення або прогресування ознак і симптомів COVID-19 визначали як будь-яке полегшення або погіршення відповідно, як порівняти з вихідною тяжкістю симптомів. Час до стійкого зникнення або полегшення симптомів визначали як кількість днів від рандомізації до першого з 3 послідовних днів відсутності або полегшення симптомів (без наступного погіршення до 29-го дня спостереження), час до прогресування ознак і симптомів – як кількість днів від рандомізації до першого з 2 послідовних днів погіршення. Пошукові кінцеві точки включали середні зміни вірусного навантаження SARS-CoV-2 порівняно з вихідним показником.

РЕЗУЛЬТАТИ

Запланований проміжний аналіз охопив 775 учасників (54,1% усіх рандомізованих пацієнтів), яких залучили в 78 клінічних центрах 15 країн. Фінальна вибірка складалася загалом із 1433 пацієнтів, залучених у 107 клінічних центрах 20 країн. За виключенням статі (в групі молнупіравіру було дещо більше жінок), вихідні демографічні й клінічні характеристики були в цілому подібними в обох групах на момент як проміжного аналізу, так й аналізу всієї рандомізованої вибірки.

Учасники дослідження були значною мірою репрезентативними реальній популяції хворих на COVID-19. Загалом 47,7% пацієнтів мали ознаки та симптоми ≤ 3 днів до рандомізації, в 44,5% хвороба мала помірно тяжкий характер. Найпоширенішими факторами ризику були ожиріння (73,7%), вік понад 60 років (17,2%) та цукровий діабет (15,9%). Вихідні антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, які свідчать про нещодавню або раніше перенесену інфекцію (не вакцинацію), були присутні в 19,8% учасників. Найчастішими варіантами SARS-CoV-2 були B.1.617.2 (дельта; 58,1%), B.1.621 (мю; 20,5%) та P.1 (гамма; 10,7%). Майже всі пацієнти (98,3%; 709 у групі молнупіравіру й 699 у групі плацебо) увійшли в модифіковану популяцію ІТТ. Серед учасників, котрі приймали молнупіравір або плацебо, більшість (95,2% та 94,7% відповідно) отримали щонайменше 9 доз.

Ефективність

На момент проміжного аналізу молнупіравір досяг попередньо встановленого критерію переваги; на 29-й день спостереження частка пацієнтів у модифікованій популяції ІТТ, котрі були госпіталізовані або померли, була значно меншою в групі молнупіравіру (7,3%), ніж у групі плацебо (14,1%), що відповідає абсолютній різниці між лікуванням -6,8% (95% довірчий інтервал – ДІ – від -11,3 до -2,4; $p=0,001$). У модифікованій ІТТ-популяції всіх рандомізованих пацієнтів учасники, котрі отримували молнупіравір, також мали значно нижчий ризик госпіталізації або смерті протягом 29 днів: 6,8% проти 9,7% у групі плацебо (абсолютна різниця -3,0%; 95% ДІ від -5,9 до 0,1). Запланований аналіз, який оцінював лише госпіталізації та смерті, пов'язані з COVID-19, показав, що таких випадків було 6,3% у групі молнупіравіру та 9,2% у групі плацебо (абсолютна різниця -2,8%; 95% ДІ від -5,7 до 0). Результати *post hoc* аналізу з поправкою на статі пацієнтів (єдиний вихідний фактор, потенційно незбалансований між групами) узгоджувалися з такими первинного аналізу: абсолютний ризик госпіталізації або

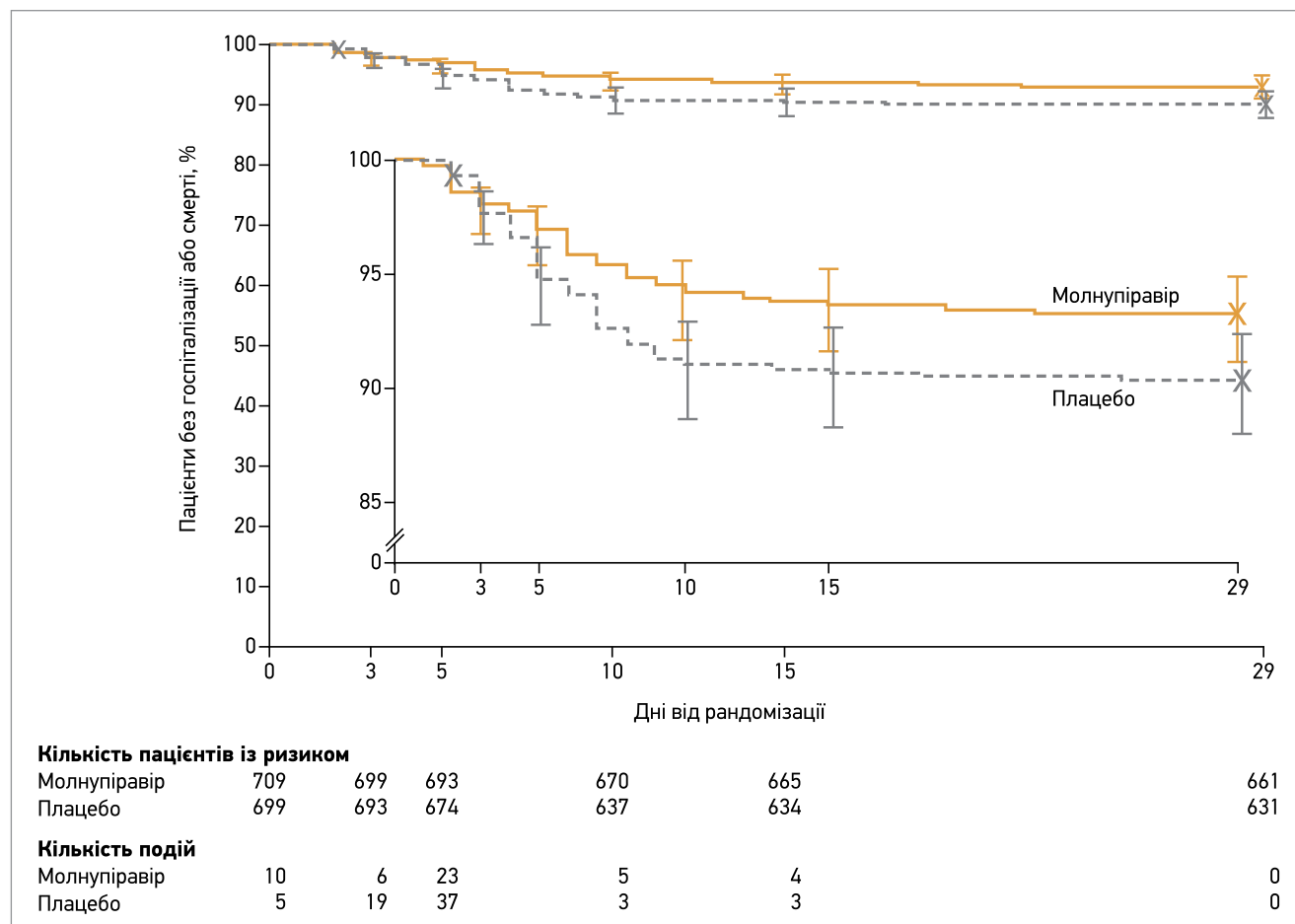


Рис. 1. Аналіз часу до події (госпіталізації або смерті) до 29-го дня в модифікованій популяції ІТТ

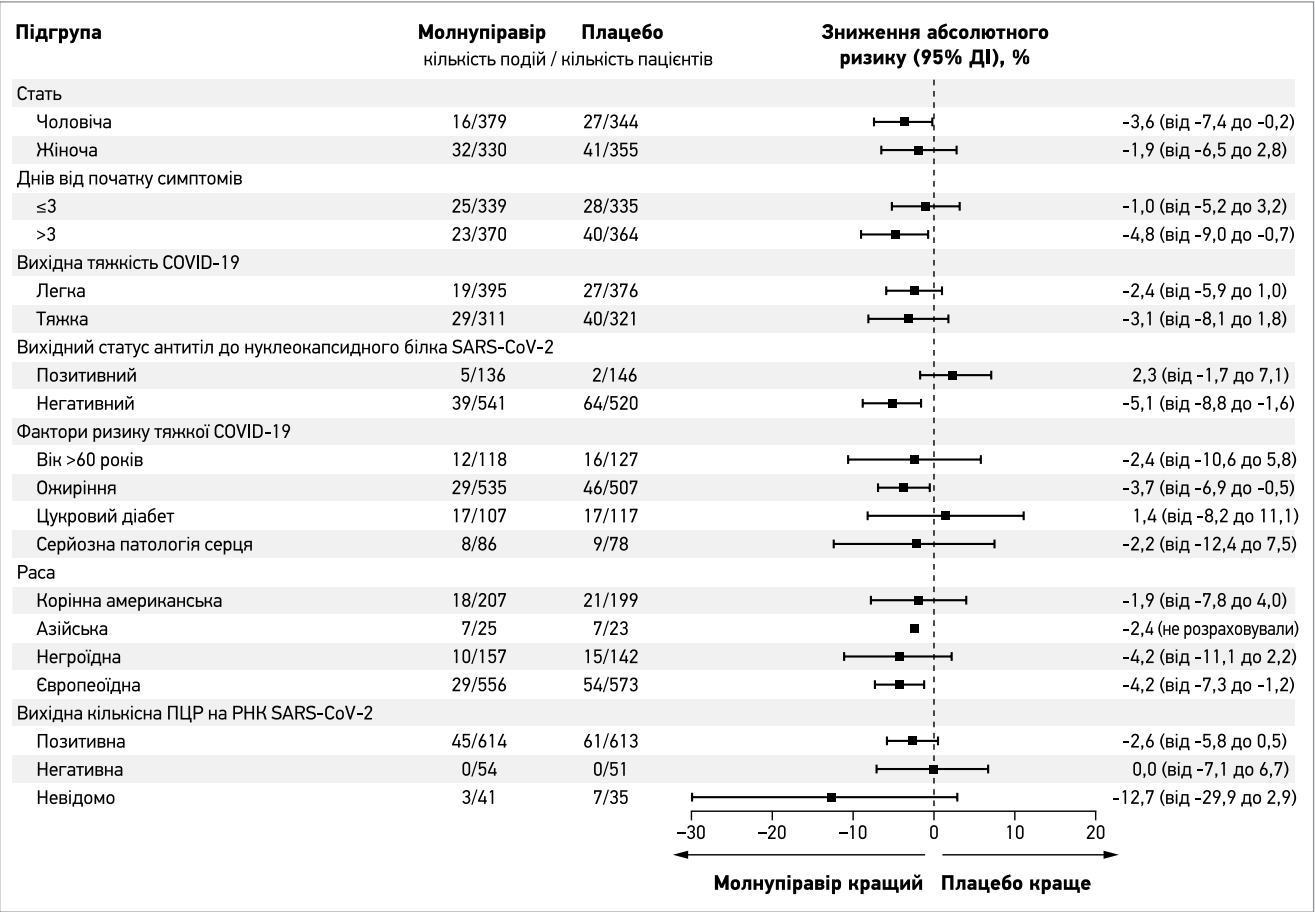


Рис. 2. Частота госпіталізації або смерті на 29-й день у модифікованій популяції ІТТ відповідно до підгруп

смерті до 29-го дня був на 2,8% нижчим (95% ДІ від -5,7 до 0,1) для молнупіравіру порівняно з плацебо. Первинним результатам також відповідали результати аналізу часу до події; частота госпіталізації або смерті протягом 29 днів була приблизно на 31% нижчою для молнупіравіру порівняно з плацебо (відносний ризик 0,69; 95% ДІ 0,48-1,01) (рис. 1). **У групі молнупіравіру зафіксували лише 1 випадок смерті (29-денна загальна летальність 0,1%), натомість у групі плацебо померли 9 хворих (29-денна загальна летальність 1,3%), що відповідає на 89% (95% ДІ 14-99) нижчому ризику смерті для молнупіравіру проти плацебо.** Усі 10 учасників були госпіталізовані перед тим, як померти, і всі летальні випадки були розцінені дослідниками як зумовлені COVID-19.

У більшості попередньо визначених підгруп частка пацієнтів, котрі були госпіталізовані або померли, була нижчою для молнупіравіру порівняно з плацебо, проте відповідні довірчі інтервали свідчать про значну невпевненість щодо ступеня цих ефектів (рис. 2). Імовірна різниця на користь плацебо спостерігалася лише в пацієнтів, які на момент включення мали антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, низьке вірусне навантаження або страждали на діабет, а також у хворих азійської, негроїдної, корінної американської або змішаної негроїдно-європеїдно-американської раси; утім, усі відповідні 95% довірчі інтервали включали нуль і були доволі широкими, зокрема через відносно невелику кількість пацієнтів у деяких із цих підгруп.

На підставі шкали прогресування BOOЗ у групі молнупіравіру більше пацієнтів порівняно з групою плацебо відмітили покращення на 5-й день, водночас найбільшу різницю на користь молнупіравіру спостерігали на 10-й і 15-й день. Для більшості симптомів та ознак COVID-19 стійке зникнення або полегшення було більш імовірним, а прогресування – менш імовірним у групі молнупіравіру порівняно з групою плацебо.

На час проведення аналізу всіх рандомізованих пацієнтів 1093 з 1408 учасників (77,6%) у модифікованій популяції ІТТ мали кількісно визначену РНК, підтверджену в мазках

із носоглотки на момент включення; зразки 964 пацієнтів (88,2%) були протестовані на 5-й день. З огляду на пошуковий характер вірологічної кінцевої точки тестування продовжується. Наявні на сьогодні дані свідчать, що лікування молнупіравіром асоціювалося з більшим зниженням вірусного навантаження порівняно з плацебо на 3-й, 5-й та 10-й день спостереження. Результати для інших часових проміжків були однаковими у двох групах.

Безпека

Частка пацієнтів із щонайменше 1 НП була подібною у двох групах (30,4% у групі молнупіравіру та 33,0% у групі плацебо), так само як і частка пацієнтів із НП, розцінених дослідниками як такі, що пов'язані з призначеним лікуванням (8,0% vs 8,3% відповідно). Випадки смерті внаслідок НП, жодна з яких, за оцінкою дослідника, не була пов'язана з лікуванням, траплялися рідше в групі молнупіравіру, ніж у групі плацебо (табл.).

Найчастішими НП (такими, що спостерігалися у ≥2% пацієнтів однієї чи другої групи) були ковідна пневмонія (6,3% у групі молнупіравіру vs 9,6% у групі плацебо), діарея (2,3% vs 3,0%) та бактеріальна пневмонія (2,0% vs 3,0%); погіршення COVID-19 як НП відзначили в 7,9% vs 9,8% пацієнтів відповідно.

Найчастішими НП (такими, що спостерігалися в ≥1% пацієнтів однієї чи другої групи), розціненими як пов'язані з досліджуванним лікуванням, були діарея (1,7% у групі молнупіравіру vs 2,1% у групі плацебо), нудота (1,4% vs 0,7%) та запаморочення (1,0% vs 0,7%). Зниження рівня тромбоцитів <50×10⁹/л зафіксовано в 1 учасника кожної групи; в групі молнупіравіру низький рівень тромбоцитів спостерігався на 12-й день і не був пов'язаний із лікуванням.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження III фази MOVE-OUT за участю амбулаторних дорослих хворих на COVID-19 із факторами ризику свідчать, що лікування молнупіравіром, розпочате в межах 5 днів від появи симптомів,

знижує ризик госпіталізації з будь-яких причин або смерті протягом 29 днів. Популяція дослідження була репрезентативною реальній популяції хворих з одним або більшою кількістю відомих факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19.

В опублікованих клінічних дослідженнях, у яких вивчали моноклональні антитіла в подібних популяціях амбулаторних хворих на COVID-19, частота госпіталізації або смерті в групах плацебо варіювала від 3% до 7%. Натомість в обговорюваному дослідженні цей показник становив 14% у проміжному аналізі та 10% в аналізі всіх рандомізованих пацієнтів; це свідчить, що учасники зазначеного дослідження мали вищий ризик прогресування хвороби.

Абсолютний ризик госпіталізації або смерті протягом 29 днів у групі молнупіравіру був на 6,8% нижчим порівняно з групою плацебо в проміжному аналізі та на 3,0% нижчим в аналізі всіх рандомізованих пацієнтів. Таке покращення є потенційно значимим для пацієнтів, систем охорони здоров'я та громадського здоров'я загалом. Ефективність молнупіравіру була послідовною в багатьох підгрупах, включно з пацієнтами, інфікованими варіантами SARS-CoV-2 дельта, гамма та мю.

Вторинні кінцеві точки, як-от зміни оцінки за шкалою клінічного прогресування BOOЗ та суб'єктивних симптомів COVID-19, також свідчать про клінічну користь від застосування молнупіравіру порівняно з плацебо.

Як і в попередніх дослідженнях, не спостерігалось жодних побоювань стосовно безпеки молнупіравіру, зокрема щодо клінічно значимих відхилень лабораторних показників. Оскільки вагітність була критерієм виключення з участі в дослідженні, потенційний вплив молнупіравіру на розвиток плода невідомий.

Багато пацієнтів із COVID-19 одужують від гострої інфекції з мінімальним медичним втручанням або без такого. Утім, клінічне прогресування до тяжкої хвороби має суттєвий вплив на пацієнтів і системи охорони здоров'я, підвищуючи потребу в механічній вентиляції легень і ризик смерті та потенційно перевантажуючи локальні й регіональні потужності лікарень під час спалахів COVID-19. Відтак, зменшення зумовлених COVID-19 госпіталізацій, а також потенційне зниження передачі вірусу завдяки швидшому одужанню є критично важливими.

Вакцинація залишається найважливішим наявним медичним втручанням для зниження ризиків госпіталізації та смерті від COVID-19, однак раннє, розпочате невдовзі після появи перших симптомів, лікування також є ефективним. Для лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19 схвалені моноклональні антитіла бамланівімаб-етезевімаб, казирівімаб-імдевімаб та сотровімаб. Проте ці препарати призначаються шляхом інфузії або ін'єкції в умовах лікарні, тому пероральні засоби, як-от молнупіравір, який може застосовуватися пацієнтом у домашніх умовах незабаром після встановлення діагнозу, є більш практичним і дружним до пацієнта лікуванням, якщо немає негайної потреби в госпіталізації. Отже, молнупіравір є цінним доповненням до наявного терапевтичного арсеналу при COVID-19.

Ще однією перевагою молнупіравіру порівняно з моноклональними антитілами, спрямованими проти S-білка SARS-CoV-2, є його ефективність щодо різних варіантів вірусу. Механізм дії препарату не залежить від мутацій S-білка, які можуть впливати на дієвість моноклональних антитіл.

У дослідження MOVE-OUT залучали тільки невакцинованих проти COVID-19 пацієнтів, щоб, по-перше, зосередитися на хворих, котрі найімовірніше потребують противірусної терапії, а по-друге, для швидшої оцінки терапевтичної ефективності молнупіравіру. Відтак, потенційна користь препарату в лікуванні випадків COVID-19, що розвинулися попри вакцинацію, не оцінювалася; показники ефективності в серопозитивних на момент включення пацієнтів не можна використовувати для остаточних висновків, оскільки тест на антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 відображає імунну відповідь на попередню або поточну інфекцію та не виявляє наявності створених вакциною нейтралізуючих анти-S антитіл.

Таким чином, дослідження MOVE-OUT продемонструвало, що в амбулаторних невакцинованих дорослих хворих на COVID-19 із факторами ризику пероральне лікування молнупіравіром, розпочате в межах 5 днів від появи симптомів, є ефективним і безпечним.

Стаття друкується у скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.
Bernal A.J., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10; 386 (6): 509-520.

Переклав з англ. Олексій Терещенко