



Використання молнупіравіру в терапії COVID-19 серед імунокомпрометованих пацієнтів: ефективність, безпечність та вірологічні результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MOVE-OUT

Пацієнти з імунокомпрометувальними станами, як-от імуносупресія внаслідок лікування онкологічних, автоімунних захворювань чи перенесеної трансплантації гемопоетичних клітин та солідних органів, а також ВІЛ-позитивний статус, становлять групу підвищеного ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19 і пролонгованої реплікації SARS-CoV-2. Затримка елімінації та тривале носійство інфекційно спроможного збудника імунодефіцитними особами є загрозливими з погляду інфекційного контролю, оскільки створюють можливості для підвищеної трансмісії, а також виникнення нових варіантів SARS-CoV-2. За даними літератури, в імунокомпрометованих пацієнтах спостерігалися нижчі рівні антитіл, нейтралізувального спайк-протеїну, а також виникнення резистентних варіантів збудника внаслідок терапії моноклональними антитілами. У цьому матеріалі пропонується огляд ретроспективного аналізу вірологічних даних, а також клінічної ефективності та безпечності використання молнупіравіру в когорті імунокомпрометованих учасників дослідження III фази MOVE-OUT.

Імунокомпрометовані пацієнти при інфікуванні SARS-CoV-2 є схильнішими до тяжкого перебігу COVID-19 та несприятливих клінічних наслідків [1-6]. Окрім того, особи з імунодефіцитом, як-от реципієнти трансплантованих гемопоетичних стовбурових клітин і солідних органів, а також ВІЛ-інфіковані пацієнти із кількістю CD4+ Т-лімфоцитів <200 клітин/мм³, можуть триваліший час бути носіями вірусу, а також виділяти вірусні частинки SARS-CoV-2 в навколишнє середовище після перенесеної коронавірусної хвороби, порівняно з індивідами без імунокомпрометованого статусу [7-11]. До факторів, що негативно впливають на клінічні наслідки COVID-19 і запобігають елімінації SARS-CoV-2 в пацієнтів з імунною супресією, належать, зокрема, кількість CD4+ Т-лімфоцитів <200 клітин/мм³, тип злоякісного захворювання, тип алотранспланту, термін із моменту трансплантації, а також тип та дозування хіміотерапії, імунотерапії чи підтримувальної імуносупресивної терапії після індукції [3, 4, 6-11].

Молнупіравір - пероральний низькомолекулярний рибонуклеозидний препарат, активним метаболітом якого є β-D-N4-гідроксицитидин (NHC), що демонструє потужну противірусну активність стосовно всіх досліджених варіантів SARS-CoV-2 [12-14]. NHC інгібує SARS-CoV-2 упровадженням випадкових нуклеотидних змін на вірусній РНК збудника, що призводить до зниження його інфекційності [15, 16]. За результатами доклінічних досліджень та клінічних випробувань II та III фази, молнупіравір знижує інфекційну спроможність SARS-CoV-2 [17-20]. Так, пацієнти з легким і середнім ступенями тяжкості COVID-19, у яких на початку дослідження був виявлений вірулентний збудник, після курсу лікування молнупіравіром у дозі 800 мг 2 р/добу протягом 5 днів не демонстрували носійства інфекційно спроможного SARS-CoV-2 [19, 20].

Ефективність молнупіравіру для лікування негоспіталізованих

дорослих пацієнтів із легким та середньотяжким перебігами COVID-19, які належали до групи підвищеного ризику щодо прогресування коронавірусної хвороби до тяжкого стану, вивчали в клінічному дослідженні MOVE-OUT. Проміжний аналіз цього подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази із даними пацієнтів, що приєдналися до дослідження в часовий проміжок із 6 травня по серпень 2021 року, показав перевагу молнупіравіру порівняно із плацебо в зниженні ризиків госпіталізації та смерті з усіх причин на 29-ту добу захворювання (7,3 та 14,1% відповідно; різниця -6,8%; довірчий інтервал (ДІ) 95% від -11,3 до -2,4). За результатами фінального аналізу даних усіх рандомізованих пацієнтів, які приєдналися до дослідження із 6 травня до 2 жовтня 2021 року, молнупіравір продемонстрував зменшення ризиків госпіталізації та смерті з усіх причин (6,8 проти 9,7% у групі плацебо; різниця -3,0%; ДІ 95% від -5,9 до -0,1), а також зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 89% порівняно із плацебо [21].

В цьому матеріалі представлені результати ретроспективного аналізу вірологічних даних, а також клінічної ефективності та безпечності використання молнупіравіру в когорті імунокомпрометованих учасників дослідження MOVE-OUT. Було проведено порівняння частоти госпіталізації та смертності з усіх причин і виникнення небажаних явищ серед пацієнтів з ослабленим імунітетом і хворих із нормальним імунним статусом, які отримували молнупіравір або плацебо. Водночас досліджувалася вірусна РНК SARS-CoV-2 та інфекційна спроможність збудника, частоти виникнення нуклеотидних змін у вірусній РНК і змін амінокислотного складу, спричинених терапією молнупіравіром, а також вироблення антитіл до SARS-CoV-2 в групах імунокомпрометованих та здорових осіб, які отримували молнупіравір або плацебо.

Імунокомпрометувальні стани, n ^a	Група молнупіравіру (n=24)	Група плацебо (n=31)
Активний перебіг онкологічного захворювання ^b	13	16
Стабільний, вірологічно пригнічений ВІЛ ^c	6	6
Імуносупресивна терапія ^d	6	8
• Азатіоприн	1	1
• Етанерцепт	0	1
• Голімумаб	1	1
• Леналідомід	1	2
• Метотрексат	1	3
• Мофетилу мінофенолат	2	2
• Такролімус	2	2
• Тоцилізумаб	0	1
В анамнезі системна терапія ГКС ^e	5	6
Трансплантація	3	2
Автологічний кістковий мозок	1	0
Серце	2	1
Нирка	0	1

Примітки: ^a Можлива наявність >1 імунодефіцитного стану в учасника; ^b Не враховувалися онкологічні захворювання, які не супроводжуються імуносупресією та підвищеними рівнями захворюваності/смертності. Активність перебігу захворювання визначалася на розсуд дослідників; ^c Було виключено пацієнтів із кількістю копій РНК ВІЛ >50/мл за даними нещодавньої ПЛР (незалежно від кількості CD4+ Т-лімфоцитів), а також виникненням СНІД-індикаторного захворювання протягом останніх 6 міс; ^d Для терапії основного захворювання (не з метою лікування COVID-19 чи асоційованих із ним станів); ^e Були включені різноманітні типи, лікарські форми, дозування ГКС із тривалістю лікування щонайменше 4 тиж перед призначенням першої дози досліджуваного препарату.

	Імунокомпрометовані				Не імунокомпрометовані			
	Молнупіравір		Плацебо		Молнупіравір		Плацебо	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Учасники популяції:	24		31		686		670	
• з ≥1 побічним ефектом з побічними ефектами, пов'язаними із препаратом ^a із серйозними побічними діями	6	(25,0)	14	(45,2)	210	(30,6)	217	(32,3)
• які померли	0	(0,0)	3	(9,7)	57	(8,3)	56	(8,4)
	2	(8,3)	6	(19,4)	47	(6,9)	61	(9,1)
Припинили приймати препарат у зв'язку із:	1	(4,2)	2	(6,5)	1	(0,1)	10	(1,5)
• побічними ефектами	0	(0,0)	1	(3,2)	10	(1,5)	19	(2,8)
• побічними ефектами, пов'язаними із препаратом	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(0,6)	3	(0,4)

Примітка: ^a зв'язок із досліджуваним препаратом був установлений дослідниками

Результати

Серед усіх учасників, що потрапили до модифікованої вибірки залежно від призначеного лікування, 3,9% осіб (55/1408) були імунокомпрометованими. 2 учасників з історією попереднього прийому ГКС (1 пацієнт із групи молнупіравіру, котрий отримував інгаляції флутиказону та сальметеролу, і 1 хворий з групи плацебо, який отримував бетаметазон/дексхлорфенірамін перорально, а також інгаляції флутиказону, сальметеролу) не були залучені до аналізу. Під час проведення дослідження дозу-

вання кортикостероїдів та інших імуносупресантів, що отримували учасники, не знижувалися. Найчастішими імунокомпрометувальними станами серед пацієнтів в обох групах були онкологічні захворювання в активній фазі. Перелік імунодефіцитних станів, що спостерігалися в учасників дослідження, представлено в таблиці 1.

Частота госпіталізації та смертності серед пацієнтів з ослабленим імунітетом станом на 29-й день у групі молнупіравіру (8,3%, 2/24) були нижчими, ніж у групі плацебо (22,6%, 7/31) (різниця -14,2%, ДІ 95% від -33,5 до 6,6).

Продовження на стор. 11.



Використання молнупіравіру в терапії COVID-19 серед імунокомпрометованих пацієнтів: ефективність, безпечність та вірологічні результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MOVE-OUT

Продовження. Початок на стор. 3.

Слід зазначити, що одним із госпіталізованих учасників групи молнупіравіру був 81-річний чоловік із дифузною великою В-клітинною лімфомою, який отримував циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон та ритуксимаб за 10 днів до першої дози досліджуваного препарату; він був госпіталізований щодо непозалікарняної пневмонії на 7-й день дослідження і помер від поліорганної недостатності на 26-й день випробування. Другим госпіталізованим імунокомпрометованим пацієнтом із групи молнупіравіру був 49-річний чоловік з активним перебігом неуточненого онкологічного захворювання та перенесеною геміколектомією, який був госпіталізований на 8-й день дослідження у зв'язку з періанальним абсцесом. За даними підтверджувального аналізу, серед госпіталізованих або померлих станом на 29-й день дослідження хворих, в 1 (4,2%, 1/24) учасника групи молнупіравіру та 5 (16,1%, 5/31) пацієнтів із групи плацебо госпіталізація чи смертність, на думку дослідників, були пов'язані з COVID-19. У групі молнупіравіру частка пацієнтів, які були госпіталізовані або померли, була схожою в обох підгрупах незалежно від наявності імунодефіциту. В групі плацебо серед імунокомпрометованих хворих частота госпіталізації та смертності були вищими порівняно з учасниками без імунодефіциту. Пропорційно смертність була вищою серед імунокомпрометованих пацієнтів (5,5%, 3/55) порівняно з учасниками без ослабленого імунітету (0,5%, 7/1353).

Молнупіравір загалом добре переносився учасниками з ослабленим імунітетом, а профіль його небажаних явищ був схожим у підгрупах пацієнтів незалежно від імунодефіцитного статусу. В учасників з ослабленим імунітетом спостерігалось менше побічних явищ та серйозних побічних явищ у групі молнупіравіру

(25%, 6/24 та 8,3%, 2/24 відповідно) порівняно із групою плацебо (45,2%, 14/31 та 19,4%, 6/31 відповідно), тоді як у пацієнтів без імунодефіциту профіль небажаних явищ у групі молнупіравіру був схожим до такого в групі плацебо. Було зафіксовано 3 летальні випадки внаслідок небажаних явищ серед учасників з імуносупресією (1 – у групі молнупіравіру та 2 – в групі плацебо), жоден з яких, за оцінкою дослідників, не був пов'язаний з прийомом досліджуваного препарату. Дані щодо виникнення побічних ефектів в учасників дослідження наведено в таблиці 2.

Середній титр РНК SARS-CoV-2 ($\log_{10}$ копій/мл) станом на 1-й день дослідження був дещо вищим серед імунокомпрометованих учасників (6,98, $n=17$ у групі молнупіравіру та 7,07, $n=28$ у групі плацебо) порівняно з учасниками без імунодефіциту (6,88, $n=597$ у групі молнупіравіру та 6,90, $n=569$ у групі плацебо).

Серед учасників без імунодефіциту середнє зниження титрів РНК SARS-CoV-2 стосовно вихідного рівня було значнішим у пацієнтів, які отримували молнупіравір (порівняно з підгрупою плацебо), в усіх часових точках, тоді як середні зміни титрів РНК у когорті учасників з ослабленим імунітетом виявилися схожими в підгрупах препарату та плацебо. Серед пацієнтів групи молнупіравіру, в яких на початку дослідження виявили інфекційно спроможний вірус, у жодного учасника незалежно від їхнього імунного статусу інфекційний вірус не був виявлений у жодній часовій точці після початку лікування.

У групі плацебо 42,9% (3/7) учасників когорти з ослабленим імунітетом мали інфекційно спроможний вірус, виявлений на 3-й день дослідження, а в когорті пацієнтів без імуносупресії – 19,1% (17/89), 2,4% (2/82) учасників мали інфекційний вірус, виявлений на 3-й та 5-й день відповідно.

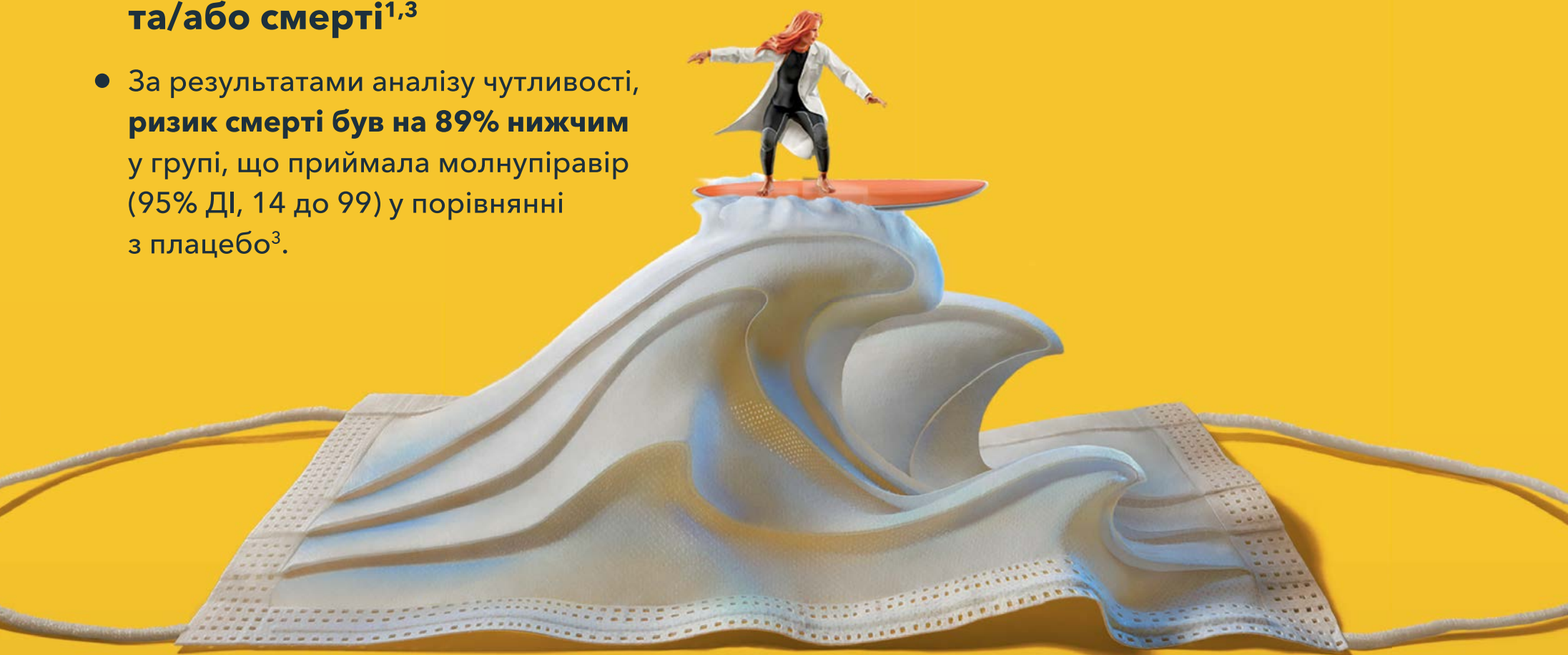
Висновки

Згідно з результатами ретроспективного аналізу даних, отриманих у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази MOVE-OUT, використання молнупіравіру в терапії негоспіталізованих імунокомпрометованих дорослих пацієнтів із легким та середньотяжким перебігом COVID-19, які належали до групи підвищеного ризику щодо прогресування коронавірусної хвороби до тяжкого стану, є ефективним і безпечним. Молнупіравір демонстрував зівставні позитивні вірологічні ефекти в обох підгрупах пацієнтів незалежно від імунного статусу. За даними дослідження інфекційно спроможності вірусу SARS-CoV-2, а також генетичного аналізу збудника методом NGS до початку і після терапії дослідним препаратом, було визначено, що когорта імунокомпрометованих учасників не демонструє підвищеної схильності до розвитку нових варіантів SARS-CoV-2 після лікування молнупіравіром.

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зцідження та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплаченим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте на номер 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: froc.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038, тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.