

# Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19  
легкого та середнього ступеня тяжкості,  
які мають високий ризик прогресування  
до важкої форми COVID-19<sup>1, 2</sup>

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті<sup>1, 3</sup>**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір, (95% ДІ від 14 до 99) у порівнянні з плацебо<sup>3</sup>**



ДОПОМОЖІТЬ  
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ  
**ПОДОЛАТИ**  
**COVID-19**



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVIRIO 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 задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарський засіб, 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 годувє грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважася низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершені. 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 лікарський засіб, 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](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm); Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі спланимим пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішперз 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: [drugs.usa@msd.com](mailto:drugs.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@merck.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@merck.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto: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](http://www.msd.ua) UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.



# Застосування молнупіравіру та наслідки COVID-19 під час спалаху інфікування штамом омікрон



**Молнупіравір – пероральний противірусний засіб, активний проти коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2) [1]. 23 грудня 2021 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) видало дозвіл на екстрене застосування молнупіравіру для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) легкого і помірно тяжкого перебігу в пацієнтів із високим ризиком прогресування до тяжкої форми, для яких альтернативні варіанти лікування є недоступними чи клінічно неприйнятними [2].**

Екстрене застосування молнупіравіру ґрунтується на даних рандомізованого контрольованого дослідження MOVE-OUT, в якому оцінювали ефекти терапії у невакцинованих дорослих, котрі не були госпіталізовані, але мали високий ризик прогресування COVID-19. Молнупіравір знизив на 30% частоту первинної кінцевої точки, що включала госпіталізацію або смерть від будь-якої причини (9,7% у групі плацебо проти 6,8% в отримувачів молнупіравіру) [1].

Метою нового випробування було оцінити реальну ефективність терапії молнупіравіром у запобіганні тяжким наслідкам COVID-19 у пацієнтів із високим ризиком, котрі інфіковані варіантом омікрон, а також у вакцинованих [3].

## Методи

### Дизайн дослідження

Обсерваційне ретроспективне когортне дослідження [3] базувалося на даних, отриманих з електронних медичних записів Clalit Health Services (CHS), великої організації охорони здоров'я, яка охоплює  $\approx 65\%$  літнього населення Ізраїлю. Період випробування розпочався 16 січня 2022 року, в 1-й день уведення молнупіравіру пацієнтам CHS, а завершився 31 березня 2022 року. В цей період варіант омікрон (BA.1) SARS-CoV-2 домінував в Ізраїлі. Первинною кінцевою точкою ефективності терапії була частота госпіталізацій, пов'язаних з COVID-19. Вторинним результатом вважалася смерть через COVID-19. За пацієнтами спостерігали протягом 35 днів після встановлення діагнозу. Безпека в цьому дослідженні не вичалася.

### Пацієнти

Досліджувана популяція включала всіх членів CHS віком від 40 років, у яких амбулаторно діагностовано COVID-19, котрі, за оцінками лікарів, мали високий ризик прогресування до тяжкого захворювання та не підходили для терапії нірматрелвіром і ритонавіром через взаємодію між ліками чи порушення функції нирок. Високий ризик було визначено відповідно до прогнозованої оцінки ризику, розробленої в CHS [4]. Пацієнти з оцінкою  $\geq 2$  бали належали до групи високого ризику.

Хворі, що проживали в закладах тривалого догляду, пацієнти, госпіталізовані раніше або в той самий день, коли був отриманий позитивний результат тесту на SARS-CoV-2, а також особи, котрі отримували підсилений ритонавіром нірматрелвір або моноклональні антитіла, були виключені з випробування. Політика CHS полягала в тому, щоб розпочати противірусну терапію у відповідних пацієнтів якнайшвидше після отримання позитивного результату тесту на SARS-CoV-2. Кожен географічний округ CHS відповідав за доставку молнупіравіру додому до пацієнтів і перевірку дотримання режиму лікування. Спостереження за окремими хворими закінчували через 35 днів після встановлення діагнозу COVID-19, після закінчення періоду дослідження або раніше, якщо особа вибувала через смерть, не пов'язану з COVID-19.

### Статистичний аналіз

Модель пропорційної регресії Кокса із залежністю коваріат від часу використовували для оцінки зв'язку між лікуванням молнупіравіром та госпіталізаціями і смертністю внаслідок COVID-19 з поправкою на соціально-демографічні чинники, інші умови й попередній статус імунітету проти COVID-19.

Додатково проводили аналіз у підгрупах залежно від статусу імунітету до SARS-CoV-2.

Всі учасники були класифіковані на дві категорії:

1) пацієнти з набутих імунітетом (попередньо перенесена інфекція, вакцинація або те й інше);

2) хворі без набутого імунітету (нешцеплені чи щеплені лише однією дозою вакцини, раніше не інфіковані SARS-CoV-2).

## Результати

### Учасники

Загалом 1 166 404 члени CHS були інфіковані SARS-CoV-2 протягом періоду дослідження. З них 19 868 підходили для призначення молнупіравіру. 1069 (5%) отримали щонайменше одну дозу молнупіравіру. Середній вік учасників дослідження становив 69 років, причому 68% з них мали вік  $\geq 65$  років; 28% складали жінки. Найпоширенішими супутніми захворюваннями були ожиріння, гіпертонія та діабет. 82% учасників мали набутий імунітет проти COVID-19 через вакцинацію, попередню інфекцію SARS-CoV-2 або гібридний імунітет.

### Лікування молнупіравіром

Частота застосування молнупіравіру була помітно вищою для лікування чоловіків, пацієнтів віком  $\geq 65$  років і хворих з вищим соціально-економічним статусом. Окрім того, лікарі були більш схильними до застосування молнупіравіру в пацієнтів після трансплантації, з імуносупресією, з хронічною обструктивною хворобою легень і раком. Медіана часу від позитивного результату тесту на коронавірус до початку терапії становила 2 дні (діапазон 1-5 днів).

### Первинна кінцева точка: вплив терапії на частоту госпіталізацій

Серед 13 569 хворих віком  $\geq 65$  років госпіталізації, пов'язані з COVID-19, відбулися у 18 пролікованих пацієнтів (74,6 на 100 000 людино-днів) і у 513 нелікованих (127,6 на 100 000 людино-днів). Скоригований коефіцієнт ризику (КР) для госпіталізації становив 0,55 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,34 до 0,88). Серед 6299 пацієнтів віком від 40 до 64 років госпіталізації, пов'язані з COVID-19, відбулися у 8 пролікованих пацієнтів (125,8 на 100 000 людино-днів) і у 97 нелікованих пацієнтів (49,1 на 100 000 людино-днів).

Аналіз інших чинників, які могли змінювати результати, показав, що нещодавні госпіталізації з інших причин, активний рак і діабет були значною мірою пов'язані з високими показниками госпіталізацій через COVID-19 в обох вікових групах. Хронічна серцева недостатність, активна форма раку та хронічне обструктивне захворювання легень були впливовими факторами ризику в пацієнтів віком  $\geq 65$  років. У молодшій віковій групі імуносупресія та відсутність набутого імунітету були сильно пов'язані з ризиком госпіталізації через COVID-19.

Результати аналізу чутливості, який оцінював величину ефекту лікування з 3-го дня спостереження і надалі в пацієнтів віком  $\geq 65$  років, продемонстрували дещо нижчий ефект (на межі статистичної значущості) зі скоригованим КР для госпіталізації 0,62 (95% ДІ 0,38-1,01).

### Аналіз у підгрупах за статусом імунітету

Скоригований КР для госпіталізацій через COVID-19 у пацієнтів без набутого імунітету віком  $\geq 65$  років становив 0,27 (95% ДІ 0,07-1,09) і 2,01 (95% ДІ 0,43-9,37) для осіб віком від 40 до 64 років. Скоригований КР для госпіталізацій,

пов'язаних із COVID-19, у пацієнтів із набутих імунітетом віком  $\geq 65$  років складав 0,62 (95% ДІ 0,38-1,03) і 1,62 (95% ДІ 0,70-3,80) у віковій групі 40-64 роки.

### Вторинна кінцева точка: вплив терапії на смертність

Серед хворих віком  $\geq 65$  років смерть від COVID-19 сталася у 4 із 845 пролікованих та у 137 із 12 724 нелікованих осіб; скоригований КР становив 0,26 (95% ДІ 0,10-0,73). Серед пацієнтів віком від 40 до 64 років смерть від COVID-19 сталася у 4 із 224 пролікованих і в 7 із 6075 нелікованих осіб.

## Обговорення і висновки

Результати дослідження свідчать про те, що лікування молнупіравіром було пов'язане з меншою частотою госпіталізацій та зниженою смертністю від COVID-19 у пацієнтів віком  $\geq 65$  років. В учасників віком 40-64 роки не спостерігалось зниження ризику госпіталізації через COVID-19; крім того, смертельних випадків було всього 4, і всі вони сталися в пацієнтів віком 60-64 роки.

Порівняно з дослідженням MOVE-OUT, яке продемонструвало зниження ризику пов'язаних з COVID-19 госпіталізацій або смертельних випадків на 31% у всій популяції (з пограничною статистичною значущістю) [1], результати цього випробування демонструють вищу ефективність (на 45% зниження частоти госпіталізацій) у пацієнтів віком 65 років і старше.

Ще одне випробування реальної ефективності молнупіравіру, проведене в Гонконзі, з аналогічним масштабом участі амбулаторних пацієнтів також виявило взаємодію між віком ( $>$  або  $< 65$  років) і результатами лікування молнупіравіром. Проте це дослідження показало значно вищий ризик госпіталізації серед молодших пацієнтів і відсутність користі для літніх осіб [5].

Терапія молнупіравіром рекомендована Національним інститутом охорони здоров'я США (NIH) як альтернатива другого вибору. Пріоритетність молнупіравіру була встановлена через відносно низьку клінічну ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях III фази, хоча різні варіанти противірусної терапії не порівнювали між собою безпосередньо [6].

**Основна перевага молнупіравіру над нірматрелвіром, посиленням ритонавіром, полягає у тому, що ані молнупіравір, ані його активні метаболіти не є інгібіторами чи індукторами основних ферментів, що метаболізують ліки, тому в молнупіравіру не було виявлено взаємодій з іншими ліками [7].**

Необхідно враховувати обмеження цього дослідження. Як і в будь-якому ретроспективному когортному випробуванні, різні чинники могли спричинити упереджену оцінку ефективності терапії. Автори намагалися попередити систематичну помилку у визначенні ризику госпіталізації шляхом введення поправок на змінні, які, як відомо, впливають на клінічні наслідки COVID-19. Однак деякі джерела залишкового впливу й упередженість під час відбору пацієнтів, можливо, не були враховані та належно скориговані, наприклад, відмінності в ранній діагностиці, тяжкості захворювання, а також у доступі хворих до терапії молнупіравіром.

Слід зазначити, що оцінка побічних явищ і звіти про безпеку виходили за рамки цього випробування. Потрібні подальші дослідження для оцінки короткострокової та довгострокової безпеки молнупіравіру в умовах рутинної практики.

**Отже, в реальній когорті негоспіталізованих хворих із COVID-19 варіанта омікрон (із високим ризиком тяжкого перебігу) терапія молнупіравіром була пов'язана зі значним зниженням ризику госпіталізацій і смертельних випадків через COVID-19 у пацієнтів віком  $\geq 65$  років.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко