



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla molnupirawiru
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

Data ukończenia 11.01.2022 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa molnupirawiru (MOL; MK-4482, EIDD-2801) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (data wyszukiwania: 27.12.2021 r.) spełniły 4 badania z randomizacją. Mając na uwadze dostępność wyników badań wyższej fazy, odstąpiono od prezentacji wyników badań fazy 1, których celem jest ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki molnupirawiru oraz ustalenie optymalnej dawki leku (Painter 2021, Khoo 2021). Ostatecznie, do analizy szczegółowej zakwalifikowano 2 badania z randomizacją (RCT): **MOVE-OUT (Bernal 2021)** oraz **Fischer 2021**.
- Wyniki badania MOVE-OUT wskazują na znamiennej statystycznie **31% względną redukcję ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu w 29. dniu** w grupie pacjentów leczonych molnupirawirem w porównaniu do placebo. Molnupirawir stosowano we wczesnej fazie choroby (do 5 dni od początku objawów) u niehospitalizowanych pacjentów, z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem COVID-19 oraz z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Wykazano również wpływ terapii molnupirawirem na zmniejszenie śmiertelności w 29-dniowym okresie obserwacji. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami badania.
- Wyniki badania Fisher 2021 wskazują na korzyści ze stosowania molnupirawiru w zakresie zastępczych punktów końcowych, tj. skrócenia czasu do eliminacji RNA wirusa i eliminacji zakaźnego wirusa (ang. *elimination of infectious virus*). Badanie przeprowadzono z udziałem dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19, u których objawy trwały <7 dni. Molnupirawir był dobrze tolerowany, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona dla porównywanych dawek molnupirawiru (200, 400, 800 mg).

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa molnupirawiru (MOL; MK-4482, EIDD-2801) stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 27.12.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 7).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla molnupirawiru

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Molnupirawir (MK-4482, EIDD-2801)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną o możliwie najwyższej wiarygodności (RCT);• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej molnupirawiru w COVID-19 – 4 RCTs:

- MOVE-OUT (Bernal 2021)¹, fazy 3,
- Fischer 2021, fazy 2a²,
- Painter 2021, fazy 1³,
- Khoo 2021, fazy 1⁴.

Mając na uwadze dostępność wyników badań wyższej fazy, odstąpiono od prezentacji wyników badań fazy 1, których celem jest ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki molnupirawiru oraz ustalenie optymalnego dawkowania leku, a nie ocena skuteczności: Painter 2021, Khoo 2021.

3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne zakwalifikowane do przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w Aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa molnupirawiru w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	MOVE-OUT (Bernal 2021)	2 x 800 mg	5 dni	Placebo	Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, bezpieczeństwo	C
2.	Fischer 2021	2 x 200/400/800 mg	5 dni	Placebo	Czas do usunięcia wirusa z organizmu, obecność zakaźnego wirusa w próbce z dróg oddechowych, eliminacja wirusa, czas do ustąpienia objawów, bezpieczeństwo	E

3.1.1. Badania z randomizacją

MOVE-OUT (Bernal 2021)

Badanie MOVE-OUT (Bernal 2021) stanowi wielośrodkową, podwójnie zaślepioną, próbę kliniczną z randomizacją, fazy 3. Celem badania jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa molnupirawiru w porównaniu do placebo u dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19. Do badania włączono pacjentów, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, u których czas od wystąpienia objawów do włączenia terapii wynosił maksymalnie 5 dni. Zwiększone ryzyko ciężkiej postaci COVID-19 zdefiniowano jako wystąpienie jednego z wymienionych kryteriów:

- wiek >60 lat,
- aktywna choroba nowotworowa,
- przewlekła choroba nerek (z wyłączeniem pacjentów dializowanych lub pacjentów z obniżonym eGFR <30 ml/min/1,73 m²),
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- otyłość (BMI ≥30),
- ciężkie choroby serca,
- cukrzyca.

Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do ramienia molnupirawiru (n=716) lub do ramienia placebo (n=717). Molnupirawir stosowano doustnie, w dawce 800 mg dwa razy dziennie przez 5 dni. W obu grupach stosowano opiekę standardową, obejmującą leki przeciwgorączkowe, przeciwzapalne lub glikokortykosteroidy. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na czas od wystąpienia objawów do randomizacji (≤3 dni vs >3 dni). Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy zdefiniowano jako: hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon w 29. dniu. W badaniu oceniano również śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oraz bezpieczeństwo stosowania molnupirawiru.

Wyniki, uzyskane w ramach analizy mITT (ang. *modified intention-to-treat analysis*), wskazują na znamiennej statystycznie, 31% względną redukcję ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu w 29. dniu w grupie pacjentów leczonych molnupirawirem, w porównaniu do placebo (6,8% vs 9,7%; RR=0,69 (95% CI: 0,488; 0,992); NNT=34).

W ramieniu molnupirawiru odnotowano 1 zgon, w ramieniu placebo – 9 zgonów (RR=0,11; 95% CI: 0,01; 0,86; NNT=88).

Wyniki analizy w podgrupach, ze względu na czas od wystąpienia objawów do wdrożenia terapii wskazują na:

- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu w 29. dniu w grupie molnupirawiru w porównaniu do placebo, w podgrupie pacjentów, u których czas trwania objawów wynosił >3 dni (6,2% vs 11%; RR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93); NNT=21),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu w 29. dniu, w podgrupie pacjentów, u których czas trwania objawów wynosił ≤3 dni.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa molnupirawiru wykazała zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania (30,4% vs 33% – brak istotnych statystycznie różnic).

Wśród ograniczeń badania MOVE-OUT należy wskazać:

- przewagę populacji innej niż europejska (Ameryka Łacińska – 55%, Afryka – 15%),
- przedwczesne zakończenie badania (jako uzasadnienie wskazano korzystne wyniki analizy śródterminowej),
- zmodyfikowaną analizę ITT,
- potencjalne różnice w opiece standardowej pomiędzy ośrodkami badania,
- wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon w 29. dniu), wyrażone parametrem względnym RR na granicy istotności statystycznej,

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania MOVE-OUT przedstawiono w Tabeli 5.

Fisher 2021

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, fazy 2a, oceniano aktywność przeciwwirusową i profil bezpieczeństwa molnupirawiru, w porównaniu do placebo (PLB). Badanie przeprowadzono z udziałem dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem COVID-19, u których objawy trwały <7 dni. Molnupirawir (MOL) stosowano doustnie w dawce 200 mg, 400 mg lub 800 mg, 2 razy dziennie przez 5 dni.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do eliminacji wirusa z organizmu. W badaniu oceniano również obecność zakaźnego wirusa (ang. *infectious virus*) w próbce z dróg oddechowych, eliminację wirusa (ang. *viral RNA clearance*), czas do ustąpienia objawów oraz bezpieczeństwo stosowania molnupirawiru.

Czas do eliminacji wirusa (ang. *time to viral RNA clearance*) był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących MOL 800 mg w porównaniu do placebo (mediana czasu odpowiednio 14 vs 15 dni, $p=0,013$). Obecność zakaźnego wirusa w 3 dniu leczenia stwierdzono u istotnie niższego odsetka pacjentów w grupie MOL 800 mg w porównaniu do placebo, odpowiednio 1,9% vs 16,7% ($p=0,016$). W 5. dniu leczenia u żadnego pacjenta z grupy MOL 400 mg oraz MOL 800 mg nie wyizolowano zakaźnego wirusa z pobranej od pacjenta próbki, w porównaniu do 11,1% pacjentów z grupy placebo.²

Molnupirawir był dobrze tolerowany, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona dla porównywanych dawek molnupirawiru.

Wśród ograniczeń badania należy wskazać:

- zmodyfikowaną analizę ITT,
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów – wyższy odsetek pacjentów seropozytywnych i niższy poziom wirēmii w grupie MOL 800 mg w porównaniu do grupy placebo, co może podważać wiarygodność procesu randomizacji,
- niską liczebność próby,
- wykorzystanie w analizach tzw. *pooled placebo group*.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania Fischer 2021 przedstawiono w Tabeli 6.

² Podana przez Autorów badania wartość p wskazuje na istotność statystyczną różnic MOL 400 vs PLB oraz MOL 800 vs PLB; jednak obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem danych surowych wskazują na brak istotności statystycznej różnic dla obu porównań

4. Wnioski

Wyniki badania MOVE-OUT (Bernal 2021) wskazują, że terapia molnupirawirem we wczesnej fazie choroby (do 5 dni od wystąpienia objawów) u pacjentów niehospitalizowanych, z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem COVID-19, była związana ze **znamiennym zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu w 29. dniu**, w porównaniu do placebo. Analiza w podgrupach w zależności od czasu trwania objawów wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść molnupirawiru w przypadku osób, u których objawy trwały >3 dni. Wykazano również wpływ terapii molnupirawirem na zmniejszenie śmiertelności w 29-dniowym okresie obserwacji. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami badania.

Wyniki badania Fisher 2021 wskazują na korzyści ze stosowania molnupirawiru w zakresie zastępczych punktów końcowych, tj. skrócenia czasu do eliminacji RNA wirusa i eliminacji zakaźnego wirusa (ang. *elimination of infectious virus*). Molnupirawir był dobrze tolerowany, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona dla porównywanych dawek molnupirawiru.

ANEKS

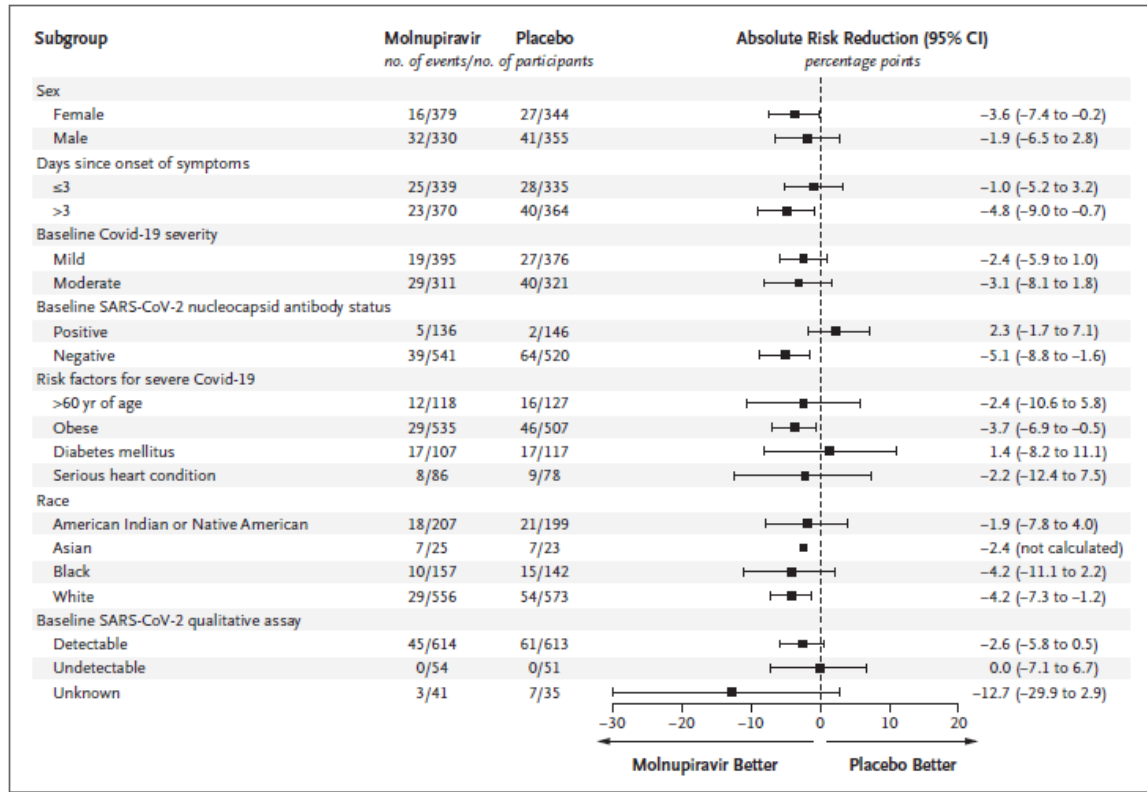
Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania MOVE-OUT (Bernal 2021)

MOVE-OUT (Bernal 2021)						
Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients (NEJM, 16.12.2021); NCT04575597						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
<p>RCT, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3</p> <p>107 sites in 20 countries (Latin America, Europe, Africa etc.)</p> <p>May 6, 2021 to Nov 4, 2021</p> <p>Randomization was stratified according to the time since onset of signs or symptoms (≤ 3 days vs. > 3 days)</p>	<p>N=1433</p> <p>Non-hospitalized, unvaccinated adults with mild-to-moderate COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - non-hospitalized - time from symptom onset ≤ 5 days - laboratory confirmed SARS-CoV-2 (no more than 5 days earlier) - mild-to-moderate disease - unvaccinated - ≥ 1 risk factor for severe COVID-19 illness: age > 60 years, active cancer, chronic kidney disease, COPD; obesity (BMI≥ 30); serious heart conditions, diabetes mellitus <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anticipated need for hospitalization for COVID-19 within the next 48 hours - dialysis or eGFR < 30 ml per minute per 1.73 m² - pregnancy - severe neutropenia - platelet count $< 100,000$ per microliter - SARS-CoV-2 vaccination 		<p>Ni=716 (709 mITT)</p> <p>Molnupiravir</p> <p>800 mg (four 200-mg capsules; twice daily, p.o.) for 5 days;</p>	<p>Nc=717 (699 mITT)</p> <p>Placebo</p> <p>twice daily for 5 days</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Funded by Merck - Majority of study population from non-European regions: Latin America (55%), Africa (15%); Europe (23%) - Potential differences in SoC among the study centres - mITT population (participants who discontinued the trial early) - On the basis of positive efficacy results from a planned interim analysis performed when 50% participants (target enrollment) had been followed through day 29 (achieved on September 10, 2021) an independent data monitoring committee recommended that recruitment be stopped early - Since pregnancy was an exclusion criterion in this trial, the potential impact of molnupiravir on fetal development is unknown 	
	Female, %		53.6	49		
	Age, %	18–49	67.6	64.9		
		≥ 50	32.4	35.1		
	Median age — yr		42	44		
	Variant, %	delta	58.1			
		mu	20.5			
		gamma	10.7			
	COVID-19 severity, %	Mild	55.2	54.4		
		Moderate	44	45		
		Severe or unknown	0.8	0.6		
	Time from symptom onset to randomization of ≤ 3 days, %		47.8	47.7		
Results						
Outcome			Molnupiravir	Placebo	Statistical variability of differences	
event	follow-up (days)				relative parameter (95% CI)	absolute parameter (95% CI)
Hospitalization from any cause* or death (mITT), n/N (%)	Total	29	48/709 (6.8)	68/699 (9.7)	\wedgeRR=0.69 (0.488; 0.992)	\wedgeNNT=34

MOVE-OUT (Bernal 2021)

	≤3 days since onset of symptoms		25/339 (7.4)	28/335 (8.4)	^RR=0.88 (0.53; 1.48)	-
	>3 days since onset of symptoms		23/370 (6.2)	40/364 (11)	^RR=0.57 (0.35; 0.93)	^NNT=21
All cause mortality, n/N (%)		29	1/709 (0.1)	9/699 (1.3)	^RR=0.11 (0.01; 0.86)	^NNT=88
Adverse events		29	216/710 (30.4)	231/701 (33)	^RR=0.92 (0.79; 1.08)	-

Incidence of hospitalization from any cause* or death at day 29, according to subgroup



Authors' conclusions: Early treatment with molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death in at-risk, unvaccinated adults with Covid-19.

SOC - standard of care; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; mITT – modified intention-to-treat population (all participants who had undergone randomization, had received at least one dose of molnupiravir or placebo, and were not hospitalized before the first dose)

^ AOTMIT's own calculation (RR – risk ratio); * defined as ≥24 hours of acute care in a hospital or any similar facility

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Fischer 2021

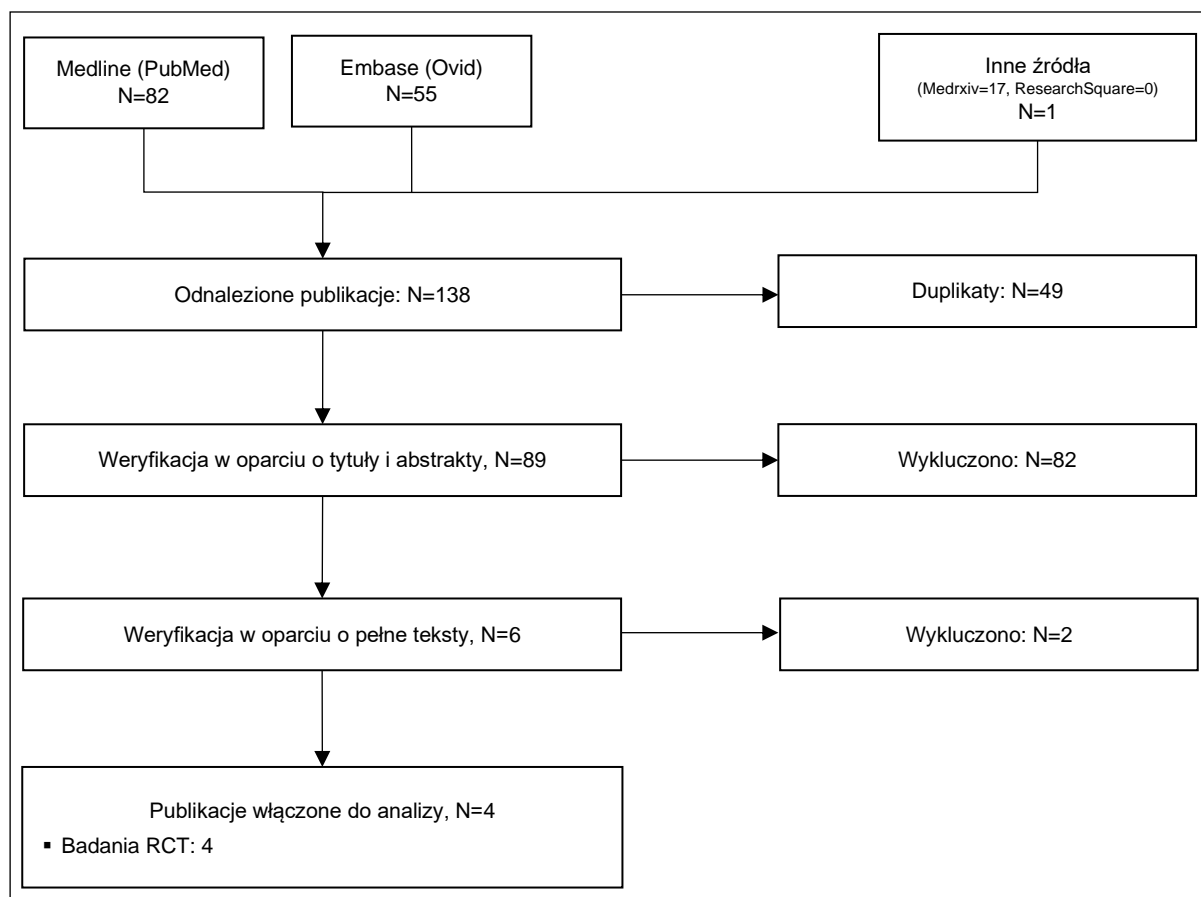
Fischer 2021							
Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients (Science Translation Medicine, 23.12.2021); NCT04405570							
Methodology	Population	Intervention 1	Intervention 2	Intervention 3	Control	Limitations	
RCT, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 2a 10 sites in USA 19 June 2020 to 21 January 2021	N=202 <u>Inclusion criteria:</u> – age ≥18 years – confirmed SARS-CoV-2 infection (within 96 hours) – unvaccinated participants – outpatients – symptom duration <7 days <u>Exclusion criteria:</u> – SARS-CoV-2 vaccination	Ni1=23 (mITT, per protocol) Molnupiravir 200 mg	Ni2=62 (61 mITT, 58 per protocol) Molnupiravir 400 mg	Ni3=55 (53 mITT, 52 per protocol) Molnupiravir 800 mg	Nc=62 (61 mITT, per protocol) Placebo	– baseline differences - greater proportion of seropositive individuals and a lower viral load at baseline among those randomized to receive 800 mg molnupiravir compared to placebo – the use of a pooled placebo group in the analyses – modified ITT analysis	
	orally twice daily for 5 days						
	Female, %	47.8	51.6	49.1	54.8		
	Median median — yr	32	42.5	42	39		
	Age ≥65 years, %	4.3	4.8	7.3	4.3		
	Baseline viral load, mean (SD), log10 copies/mL	6.69 (1.888)	6.38 (1.837)	5.80 (1.823)	6.11 (1.794)		
	Days from symptom onset, median (range), n	4	4.85	4.60	4.55		
	At least 1 risk factor for severe disease, %	65.2	59.7	60	59.7		
	SARS-CoV-2 Spike protein antibody positive on day 1, %	15	30	35.3	18.2		
Results							
Outcome		Molnupiravir 200 mg	Molnupiravir 400 mg	Molnupiravir 800 mg	Placebo	Statistical variability of differences	
event	follow-up (days)					relative parameter (95% CI)/p	absolute parameter (95% CI)
Time to viral RNA clearance*, median days	NA	nd	nd	14	15	p=0.013	nd
Infectious virus detected in swabs, n/N (%)	3	(18.2)	(11.6)	1/53 (1.9)	9/54 (16.7)	p=0.016 ^RR=0.11 (0.02; 0.86)	^NNT=7
	5	(4.5)	0/42 (0)	0/53 (0)	6/54 (11.1)	MOL 400 mg: p=0.034 ^RR=0.09 (0.01; 1.70) MOL 800 mg: p= 0.027 ^RR=0.08 (0.01; 1.36)	-
Viral RNA clearance, %	28	91.3	78.7	92.5	80.3	nd	nd
Time to resolution of COVID-19 symptoms, days	NA	9	5.5	8	8.5	nd	nd
Adverse events	28	Molnupiravir was associated with few, and mainly low grade adverse events that were similar to those reported by participants assigned to the placebo group.					
Authors' conclusions: Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Molnupiravir was well tolerated, with a similar number of adverse events across all doses.							

SD – standard deviation; SoC- standard of care; RT-PCR – reverse transcriptase-polymerase chain reaction; nd – no data; NA – not applicable;

*clearance of viral RNA in nasopharyngeal swabs <10¹⁸ copies/mL; ^ AOTMiT's own calculation (RR – risk ratio); The modified intent to treat (mITT) population included all participants who were randomized into the study and had at least one post baseline viral RNA assessment. The per protocol (PP) population included participants in the safety population who had no important protocol deviations leading to exclusion from the per protocol population and had completed the day 28 followup visit. The safety population included all participants who were randomized and took at least one dose of the study drug.

Tabela 7. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	27.12.2021
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV-2" OR "Wuhan coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID-19 virus" OR "coronavirus disease 2019" OR "COVID19" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "COVID-19" OR "COVID 19"	201 954
2. Molnupiravir OR Lagevrio OR "MK-4482" OR "EIDD-2801"	92
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	82
Embase	27.12.2021
1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	201 237
2. (molnupiravir or "MK-4482" or "EIDD-2801" or Lagevrio).ab,kw,ti.	65
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	55



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 27.12.2021)

Tabela 8. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	MOVE-OUT (Bernal 2021)	Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients
2.	Painter 2021	Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
3.	Fischer 2021	A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus
4.	Khoo 2021	Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study

Tabela 9. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu na podstawie analizy pełnych tekstów przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Wykluczone badania pierwotne			
1.	Fischer 2021 a	Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19	<i>Pre-print</i> badania Fischer 2021 włączonego do przeglądu
2.	Painter 2021 a	Reduction in infectious sars-cov-2 in treatment study of covid-19 with molnupiravir	Abstrakt konferencyjny

Piśmiennictwo

¹ Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub ahead of print. PMID: 34914868.

² Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, Duke ER, Azizad MM, Borroto-Esoda K, Wohl DA, Coombs RW, Loftis AJ, Alabanza P, Lipansky F, Painter WP. A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2021 Dec 23:eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430. Epub ahead of print. PMID: 34941423.

³ Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Erout NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Mar 1;65(5):e02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20. Epub ahead of print. PMID: 33649113; PMCID: PMC8092915.

⁴ Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, Downs N, Walker L, Tansley-Hancock O, Greenhalf W, Woods C, Reynolds H, Marwood E, Mozgunov P, Adams E, Bullock K, Holman W, Bula MD, Gibney JL, Saunders G, Corkhill A, Hale C, Thorne K, Chiong J, Condie S, Pertinez H, Painter W, Wrixon E, Johnson L, Yeats S, Mallard K, Radford M, Fines K, Shaw V, Owen A, Lalloo DG, Jacobs M, Griffiths G. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318. PMID: 34450619; PMCID: PMC8598307.

Format: