

ORIGINAL ARTICLE

Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients

Molnupiravir Đường Uống Điều Trị Covid-19 Ở Bệnh Nhân Ngoại Trú

Bản lược dịch của bác sĩ trần minh thành- khoa HSTC-CD

Bệnh viện đa khoa tỉnh khánh hòa

A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez,
V. Delos Reyes, A. Martín-Quiros, Y. Caraco, A. Williams-Diaz, M.L. Brown, J. Du,
A. Pedley, C. Assaid, J. Strizki, J.A. Grobler, H.H. Shamsuddin, R. Tipping,
H. Wan, A. Paschke, J.R. Butters, M.G. Johnson, and C. De Anda,
for the MOVE-OUT Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Cần có các phương pháp điều trị mới để giảm nguy cơ tiến triển của bệnh coronavirus 2019 (Covid-19). Molnupiravir là một tiền thuốc kháng vi-rút đường uống, phân tử nhỏ, có hoạt tính chống lại coronavirus 2 gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS-CoV-2).

PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi đã tiến hành một thử nghiệm đối chứng giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên, giai đoạn 3 để đánh giá hiệu quả và độ an toàn việc điều trị bằng molnupiravir bắt đầu trong vòng 5 ngày sau khi bắt đầu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng ở bệnh nhân người lớn ngoại viện, chưa tiêm phòng với mức độ từ nhẹ đến trung bình, mẫu xét nghiệm xác nhận Covid-19 và ít nhất một yếu tố nguy cơ gây Covid-19 mức độ nặng. Những người tham gia thử nghiệm được chỉ định ngẫu nhiên để nhận 800 mg molnupiravir hoặc giả dược hai lần mỗi ngày trong 5 ngày. Chỉ tiêu hiệu quả chính là tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong ở ngày 29; tỷ lệ của các biến cố bất lợi là chỉ tiêu an toàn chính. Một phân tích lâm thời theo kế hoạch đã được thực hiện khi 50% trong số 1550 người tham gia (đăng ký mục tiêu) đã được theo dõi cho đến ngày 29.

KẾT QUẢ

Tổng cộng có 1433 thành viên tham gia, trải qua quá trình phân bổ ngẫu nhiên: 716 người được chỉ định nhận molnupiravir và 717 người dùng giả được. Ngoại trừ mất cân bằng giới tính, các đặc điểm cơ bản ở hai nhóm là tương tự nhau. Tính ưu việt của molnupiravir đã được chứng minh tại phân tích lâm thời; nguy cơ nhập viện vì bất kỳ nguyên nhân nào hoặc tử vong cho đến ngày 29 với molnupiravir (28 trong số 385 người tham gia [7,3%]) thấp hơn so với giả được (53 trên 377 [14,1%]) (sự khác biệt, $-6,8$ điểm phần trăm; khoảng tin cậy 95%; $-11,3$ đến $-2,4$; $P = 0,001$). Trong phân tích tất cả những người tham gia đã trải qua phân tích ngẫu nhiên, tỷ lệ người tham gia nhập viện hoặc tử vong cho đến ngày 29 ở nhóm molnupiravir thấp hơn ở nhóm giả được (6,8% [48 trên 709] so với 9,7% [68/699]; chênh lệch, $-3,0$ điểm phần trăm; khoảng tin cậy 95%, $-5,9$ đến $-0,1$). Kết quả phân tích nhóm phụ phân lớn phù hợp với các kết quả tổng thể; trong một số phân nhóm, chẳng hạn như bệnh nhân có hàng chứng nhiễm SARS-CoV-2 trước đó, những người có tải lượng vi rút cơ bản thấp và những người mắc bệnh tiểu đường, ước tính điểm cắt cho sự khác biệt được ưu tiên cho giả được. Một trường hợp tử vong đã được báo cáo ở nhóm molnupiravir và 9 trường hợp được báo cáo ở nhóm dùng giả được cho đến ngày 29. Các biến cố bất lợi đã được báo cáo ở 216 trong số 710 người tham gia (30,4%) trong nhóm molnupiravir và 231 trên 701 (33,0%) ở nhóm giả được.

KẾT LUẬN

Điều trị sớm với molnupiravir làm giảm nguy cơ nhập viện hoặc tử vong ở người lớn có nguy cơ, chưa được tiêm chủng với Covid-19 (Funded by Merck Sharp and Dohme; MOVE-OUT ClinicalTrials.gov number, NCT04575597.)

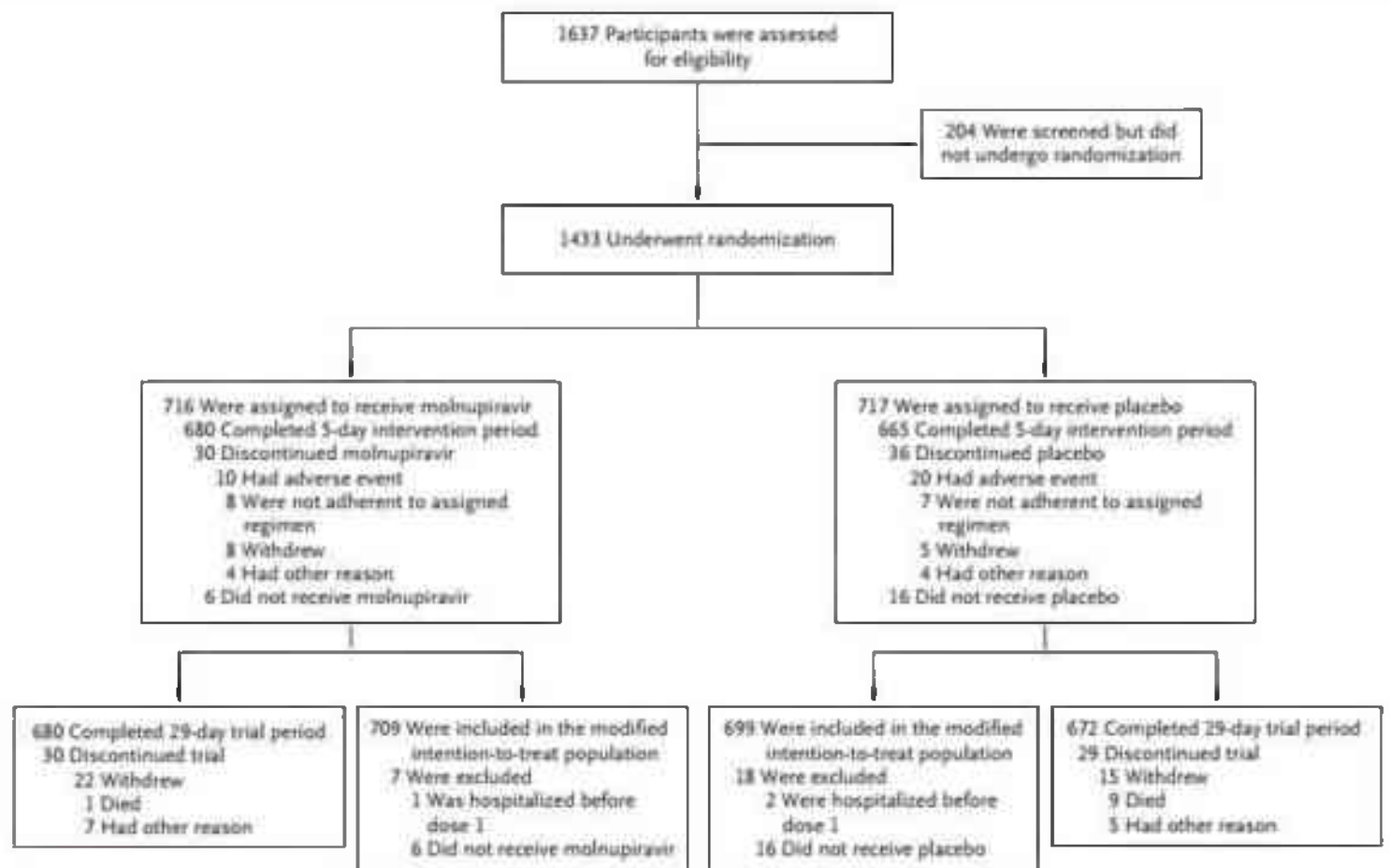


Figure 1. Randomization and Flow of Participants from Baseline through Day 29.

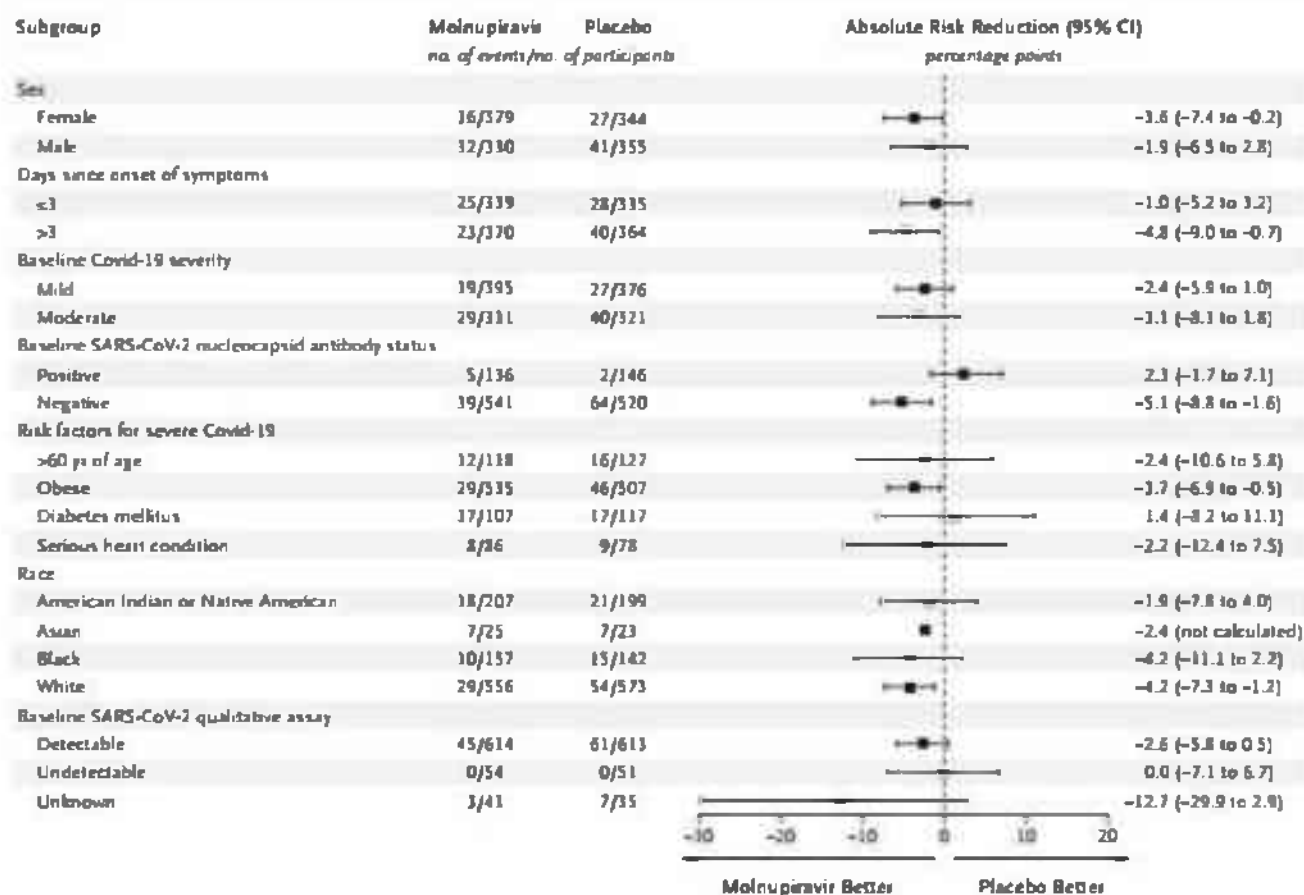
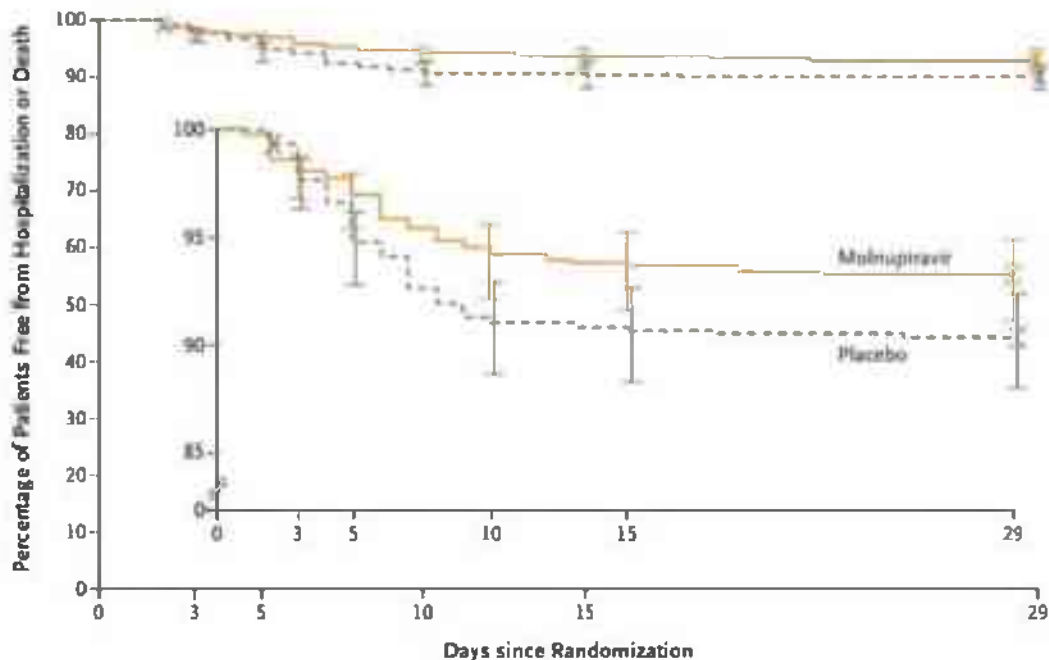


Figure 3. Incidence of Hospitalization or Death at Day 29 in the Modified Intention-to-Treat Population, According to Subgroup.

Shown are data for the primary end point in key subgroups of the modified intention-to-treat population. The 95% confidence intervals are based on the unstratified Miettinen and Nurminen method. Obesity was defined by a body-mass index of 30 or above. Data on baseline nucleocapsid antibody status are based on a nucleocapsid antibody assay and do not reflect previous vaccination status, since Covid-19 vaccines generate antibodies against the SARS-CoV-2 spike protein, not the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. Race and ethnic group were reported by the participants, who identified themselves from a set of available options. Each race or ethnic group category includes participants who identified themselves as belonging to that race or ethnic group only or as belonging to that race or ethnic group plus one or more other races or ethnic groups; thus, participants could be counted in more than one race or ethnic group category. Confidence intervals were not adjusted for multiple comparisons and may not be reproducible. For the Asian race group, the confidence interval was not calculated, in accordance with the analysis plan, owing to a sample size of less than 25 participants in either group. (See Fig. S3 for details on race and ethnic group.) Outcomes according to baseline clade are not shown here, since at the time of this report, clade sequencing had not yet been conducted for about 45% of all participants who underwent randomization.



No. at Risk

Molnupiravir	709	699	693	670	665	661
Placebo	699	693	674	637	634	631

No. of Events

Molnupiravir	10	6	23	5	4	0
Placebo	5	19	37	3	3	0

Figure 2. Time-to-Event Analysis of Hospitalization or Death through Day 29 in the Modified Intention-to-Treat Population.

Shown are Kaplan-Meier curves with 95% confidence intervals (I bars). X indicates censored values. Data for the single participant with unknown survival status and no hospitalization reported were censored on the day when the participant was last known to be alive. The inset shows the same data on an expanded y axis.

Table 2. Incidence of Adverse Events in the Safety Population.

Adverse Events and Discontinuation	Molnupiravir (N = 710)	Placebo (N = 701)	Estimated Difference (95% CI) ^a
	number (percent)		percentage points
Participants with adverse events			
≥1 Adverse event	216 (30.4)	231 (33.0)	-2.5 (-7.4 to 2.3)
≥1 Adverse event related to the assigned regimen†	57 (8.0)	59 (8.4)	-0.4 (-3.3 to 2.5)
≥1 Serious adverse event	49 (6.9)	67 (9.6)	-2.7 (-5.6 to 0.2)
≥1 Serious adverse event related to the assigned regimen†	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.8 to 0.4)
Death	2 (0.3)	12 (1.7)	-1.4 (-2.7 to -0.5)
Participants who discontinued the assigned regimen because of an adverse event			
Adverse event	10 (1.4)	20 (2.9)	-1.4 (-3.1 to 0.1)
Adverse event related to the assigned regimen†	4 (0.6)	3 (0.4)	0.1 (-0.8 to 1.1)
Serious adverse event	5 (0.7)	13 (1.9)	-1.2 (-2.5 to 0.0)
Serious adverse event related to the assigned regimen†	0	0	0.0 (-0.5 to 0.5)

^a Differences shown are for molnupiravir as compared with placebo. Difference estimates were based on the Miettinen and Numminen method.

† Related events were those determined by the investigators to be related to the assigned regimen.

In this trial, oral molnupiravir was found to be effective for the treatment of Covid-19, without evident safety concerns, when initiated within 5 days after the onset of signs or symptoms in this population of nonhospitalized, unvaccinated adults who were at risk for progression to severe disease.

Supported by Merck Sharp and Dohme, a subsidiary of Merck, Kenilworth, NJ.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

A data sharing statement provided by the authors is available with the full text of this article at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

We thank the participants and their families and caregivers for their participation in this trial and Wendy Painter, M.D., and Wayne Holman, M.D., both of Ridgeback Biotherapeutics, Miami, for scientific discussions. Medical writing assistance was provided by Dominik J. Wolf, M.Sc., who wrote the first draft of the manuscript under guidance from the authors, and editorial assistance was provided by Karyn Davis, B.S., both of Merck Sharp and Dohme, a subsidiary of Merck, Kenilworth, NJ.