

MOLNUPIRAVIR DAN NIRMATRELVIR/RITONAVIR SEBAGAI TERAPI ORAL COVID-19

Emanuela Angelina¹, Sofyan Budi Raharjo²

¹RS Kusuma Ungaran

²RSUP Dr.Kariadi Semarang

E-mail: angelinaemanuela97@gmail.com

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus which was declared as global pandemic on March 11, 2020. Currently, effective, safe, and well-tolerated antiviral drugs are being developed. This literature review discussed molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir as COVID-19 therapy to provide a more in-depth picture of the effectiveness of the two drugs. Molnupiravir worked by inhibiting RdRp-enzyme, while nirmatrelvir/ritonavir acted as a protease inhibitor that interfered with viral replication. These two drugs were used orally so they were more practical. Five VOC (Variant-of-Concern) have been identified, namely Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Omicron. In-vitro results showed that molnupiravir and nirmatrelvir were able to retain their activity against all current VOCs including Omicron. In general, molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir were considered safe and provided effective results as COVID-19 therapy in preventing disease progression and reducing the percentage of hospitalized patients/deaths. Molnupiravir reduced risk of hospitalization/death by 30%, while nirmatrelvir/ritonavir by 70% to 94% in mild-to-moderate COVID-19 patients. These results were a consideration that the administration of nirmatrelvir/ritonavir was preferred as the first choice of an oral drug over molnupiravir. It is expected that there will be studies that directly compare effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir as COVID-19 therapy.

Keywords: molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, Covid-19

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan virus SARS-CoV-2 yang dideklarasikan sebagai pandemik global tanggal 11 Maret 2020. Obat-obat anti virus yang efektif, aman dan dapat ditoleransi dengan baik sedang dikembangkan. Tinjauan literatur ini membahas molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir sebagai terapi COVID-19 untuk memberikan gambaran lebih mendalam mengenai efektivitas kedua obat tersebut. Molnupiravir bekerja dengan menghambat enzim RdRp sedangkan nirmatrelvir sebagai protease inhibitor yang menyebabkan terganggunya replikasi virus. Kedua obat ini penggunaannya peroral sehingga lebih praktis, dapat diterima masyarakat, serta distribusinya lebih mudah. Berbagai varian baru SARS-CoV-2 yang telah teridentifikasi, terutama ada 5 VOC (Variant of Concern) yaitu Alpha, Beta, Gamma, Delta dan Omicron. Hasil invitro menunjukkan bahwa molnupiravir serta nirmatrelvir mampu melawan semua VOC yang ada saat ini termasuk Omicron. Secara umum molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir dinilai aman dan memberikan hasil efektif sebagai terapi COVID-19 dalam mencegah progresivitas penyakit, serta menurunkan persentase pasien rawat inap/kematian. Molnupiravir menurunkan risiko rawat inap/kematian sebesar 30%, sedangkan nirmatrelvir/ritonavir sebesar 70% sampai 94% pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang. Hasil ini menjadi pertimbangan bahwa pemberian nirmatrelvir/ritonavir lebih dipilih sebagai obat oral pilihan pertama dibandingkan molnupiravir. Kedepannya diharapkan ada penelitian yang membandingkan secara langsung mengenai efektivitas molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir sebagai terapi COVID-19.

Kata kunci: molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, Covid-19

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Kasus ini ditemukan pertama kali di Kota Wuhan, Provinsi Hubei di Cina pada akhir Desember 2019. WHO mendeklarasikan *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) sebagai pandemik global pada tanggal 11 Maret 2020.¹ Hingga hari ini (12 April 2022) terdapat total 497.057.239 kasus COVID-19 dengan 6.179.104 kematian di dunia dan data terus berubah berjalan dengan waktu.²

Saat ini muncul berbagai varian baru dari SARS-CoV-2, terutama ada 5 VOC (*Variants of Concern*) yaitu *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta*, *Omicron*.³ RT-PCR masih merupakan standar baku diagnosis COVID-19 untuk mendeteksi asam nukleat virus SARS-CoV-2.⁴

Untuk mengantisipasi meluasnya penyebaran COVID-19, digencarkan vaksin diseluruh dunia. Faktanya, meskipun seseorang telah divaksin dua kali bahkan ditambah *booster* sekalipun masih belum terjamin bisa terhindar dari infeksi virus SARS-CoV-2, tetapi berpeluang memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami progresivitas penyakit dibandingkan dengan yang belum pernah divaksin.⁵ Sebagian lain, ada populasi yang tidak bisa mendapatkan vaksin karena syarat-syarat medis yang tidak bisa terpenuhi maupun karena adanya penolakan dengan alasan tertentu. Oleh

karena itu meskipun sudah divaksin tetap disarankan untuk menjaga protokol kesehatan seperti memakai masker, menjaga jarak, mencuci tangan, menjauhi kerumunan, mengurangi mobilitas. Terlepas dari tingkat efektivitas berbagai vaksin yang ada, diperlukan juga obat antivirus yang efektif untuk mencegah keparahan penyakit sehingga diharapkan bisa menurunkan persentase rawat inap maupun kematian. Beberapa obat antivirus oral untuk COVID-19 yang sedang dikembangkan antara lain molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir. Pada Desember 2021, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) mengeluarkan izin penggunaan darurat yang mengizinkan 2 obat antivirus oral yaitu molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir untuk digunakan sebagai terapi COVID-19 derajat ringan sampai sedang yang berisiko berkembang menjadi derajat berat.⁶ Keuntungan lain dari kedua obat itu adalah pemakaiannya per-oral sehingga lebih praktis karena bisa dikonsumsi secara pribadi dan distribusi obat ke masyarakat lebih mudah.

Tujuan penulisan literatur ini adalah untuk memberikan gambaran lebih mendalam mengenai efektivitas molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir dari berbagai uji klinik yang ada sehingga dapat lebih mengenal peran kedua obat tersebut.

METODE

Metode penelitian ini menggunakan tinjauan literatur. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang didapat dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para peneliti terdahulu. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian sumber data yaitu "Molnupiravir atau EIDD 2801 atau MK-4482, Nirmatrelvir atau PF-07321332 /Ritonavir, COVID-19 journal". Tinjauan literatur ini mencakup penelitian yang sudah selesai maupun sedang berlangsung.

HASIL

Didapatkan beberapa uji klinik fase 1, 2 dan 3 pada molnupiravir dan nirmatrelvir /ritonavir untuk terapi COVID-19, dengan jumlah partisipan yang beragam.

Pada uji klinik NCT04392219 (n=130), molnupiravir ditoleransi dengan baik pada dosis 2 kali 50 mg - 800 mg/hari untuk 5,5 hari dan dosis tunggal sampai 1600 mg. Efek samping yang muncul seperti sakit kepala, diare. Tidak ada laporan efek samping yang berat maupun perubahan yang signifikan pada tanda vital, hasil laboratorium, maupun EKG pada penelitian ini.^{7,8}

Pada uji klinik NCT04746183 (n=18) molnupiravir dinilai aman dan ditoleransi dengan baik pada dosis 300 mg, 600 mg, dan 800 mg tanpa adanya efek samping yang berat. Efek samping yang muncul merupakan derajat ringan (grade 1-2) seperti sakit kepala, mialgia, diare, mual.

Pada uji klinik ini, direkomendasikan dosis 2 x 800 mg selama 5 hari untuk evaluasi uji klinik fase 2.^{9,10}

Pada uji klinik molnupiravir NCT04405570 (n=202) didapatkan isolasi virus secara signifikan lebih rendah pada grup penerima 800 mg molnupiravir dengan persentase 1,9% dibandingkan plasebo 16,7% pada hari 3 ($p = 0,02$). Pada hari 5, virus tidak terdeteksi dari isolat grup penerima 400 atau 800 mg molnupiravir, sedangkan pada plasebo didapatkan 11,1% ($p=0,03$). Pasien yang mendapatkan molnupiravir 800 mg, secara bermakna memiliki waktu klirens RNA virus yang lebih cepat (median 14 hari) dibandingkan grup plasebo (median 27 hari) ($p=0,001$). Pada hari ke-28, terdapat 92,1% antibodi positif dimana penelitian dilakukan pada pasien dengan antibodi negatif pada *baseline*. Molnupiravir secara umum ditoleransi dengan baik dan tidak ada efek samping yang serius dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada bukti kelainan hematologi, ginjal maupun hepar.^{11,12}

Pada uji klinik NCT04575597 (MOVE OUT) partisipan merupakan pasien COVID-19 derajat ringan-sedang (rawat jalan), belum divaksin, memiliki minimal 1 faktor risiko (obesitas, penyakit jantung koroner, PPOK, gagal ginjal kronik, gagal jantung, diabetes melitus, dll) untuk menjadi gejala berat. Dari hasil analisis sementara dengan total partisipan 775, yang dirawat dirumah sakit/meninggal sampai hari ke-29 lebih rendah pada grup

molnupiravir (7,3%) daripada plasebo (14,1%) ($p=0,001$). Pada hasil analisis akhir ($n=1433$) selama periode penelitian 29 hari 6,8% yang memakai molnupiravir dirawat dirumah sakit/meninggal, sedangkan pada grup plasebo didapatkan 9,7%.^{13,14,15}

Uji klinik fase 2/3 ini (NCT04575584) (MOVE IN) ($n=304$) mengevaluasi efektivitas, keamanan serta farmakokinetik molnupiravir oral pada pasien COVID-19 yang dirawat inap. Molnupiravir dinilai aman, tidak ada bukti toksisitas pada hematologi, pankreas maupun hepar tetapi tidak ada keuntungan secara klinis pada pasien yang di rawat inap sehingga diambil keputusan untuk tidak melanjutkan uji klinik ini.^{14,16,17}

Selanjutnya dibahas mengenai uji klinik nirmatrelvir/ritonavir. Uji klinik NCT04756531 ($n=70$) dilakukan pada partisipan sehat. Nirmatrelvir aman dan ditoleransi dengan baik.^{18,19}

Pada uji klinik nirmatrelvir/ritonavir, NCT04960202, EPIC HR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High Risk Patients*) ($n=2246$) penilaian dilakukan pada pasien COVID-19 rawat jalan yang berisiko berkembang menjadi derajat berat. Di analisis akhir setelah dikonsumsi dalam 3 hari setelah munculnya gejala dibandingkan dengan plasebo; terdapat 0,7% grup nirmatrelvir/ritonavir yang dirawat inap/meninggal hingga hari ke 28 dibandingkan dengan 6,5% grup plasebo ($p<0,0001$). Setelah dikonsumsi dalam 5

hari setelah munculnya gejala dibandingkan dengan plasebo; terdapat 0,8% grup nirmatrelvir/ritonavir yang di rawat inap/meninggal dalam 28 hari dibandingkan 6,3% pada grup plasebo ($p<0,0001$). Pada pasien usia ≥ 65 tahun, terdapat 1,1% grup penerima nirmatrelvir/ritonavir yang dirawat inap/meninggal sampai hari ke-28 dibandingkan 16,3% pada grup plasebo ($p<0,0001$). Pada keseluruhan populasi penelitian sampai hari 28, tidak ada laporan kematian pada grup nirmatrelvir/ritonavir dibandingkan 12 kematian di grup plasebo (1,2%). Nirmatrelvir/ritonavir relatif mengurangi *viral load* 10 kali dibandingkan plasebo lipat pada hari ke-5.^{20,21,22}

Uji klinik NCT05011513, EPIC SR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients*) ($n=1150$), dilakukan pada pasien COVID-19 rawat jalan yang memiliki risiko rendah untuk masuk ke rumah sakit/meninggal. Adanya penurunan 70% kejadian masuk rumah sakit dan tidak ada kasus kematian. Terdapat penurunan *viral load* sekitar 10 kali lipat dibandingkan plasebo pada hari ke-5. Hasil analisis sementara yang mencakup 45% dari total peserta yang direncanakan ($n=673$) pada grup nirmatrelvir/ritonavir terdapat 0,6% masuk rumah sakit dibandingkan 2,4% grup plasebo yang masuk rumah sakit. Hasil ini sesuai dengan analisis lanjutan dengan 80% dari total peserta yang direncanakan sudah dicapai, dimana 0,7% grup

nirmatrelvir/ritonavir masuk rumah sakit, dibandingkan 2,4% grup plasebo yang masuk rumah sakit ($p=0,051$). Tidak ada kasus kematian pada kedua grup.^{20,23}

Rangkuman penelitian mengenai

penggunaan Molnupiravir dan Nirmatrelvir/Ritonavir sebagai terapi COVID-19 disajikan pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**.

Tabel 1. Rangkuman Penelitian Mengenai Penggunaan Molnupiravir sebagai terapi COVID-19

Penulis, Clinical Trial ID	Jenis Penelitian	Spesifikasi	Hasil
Painter, dkk NCT04392219 ^{7,8}	Uji klinik fase 1, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=130)	Mengevaluasi keamanan, tolerabilitas dan farmakokinetik molnupiravir pada partisipan sehat	Molnupiravir ditoleransi dengan baik dan dinilai aman. Saat molnupiravir dikonsumsi bersama makan, ada penurunan tingkat absorpsi, tetapi tidak ada penurunan efek terapi secara keseluruhan
Khoo, dkk NCT04746183 ^{9,10}	Uji klinik terbuka fase 1, randomisasi dengan pengobatan standar, menggunakan metode Bayesian (n=18)	Menilai keamanan dan dosis optimal molnupiravir pada pasien COVID-19 di fase awal	Molnupiravir dinilai aman dan ditoleransi dengan baik. Dosis 2x800 mg untuk 5 hari direkomendasikan untuk evaluasi uji klinis fase 2
Fischer, dkk NCT04405570 ^{11,12}	Uji klinik fase 2a, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=202)	Mengevaluasi keamanan, tolerabilitas dan efektivitas molnupiravir pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang	Molnupiravir efektif dalam menurunkan waktu klirens RNA virus, isolasi virus SARS-CoV-2 serta dinilai aman dan memiliki tolerabilitas yang baik
Bernal, dkk NCT04575597 (MOVE OUT) ^{13,15}	Uji klinik fase 3, multi-lokasi, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=1433)	Mengevaluasi efektivitas dan keamanan molnupiravir pada pasien dewasa COVID-19 derajat ringan-sedang (rawat jalan) yang tidak divaksin serta memiliki minimal 1 faktor risiko yang dapat berkembang	Pengobatan awal dengan molnupiravir dinilai efektif dan aman dalam mengurangi risiko rawat inap/kematian pada COVID-19 derajat ringan-sedang yang berisiko berkembang menjadi derajat berat. Terdapat penurunan risiko rawat inap/kematian pada grup molnupiravir

		menjadi derajat berat	sebesar 30% daripada placebo
Arribas, dkk NCT04575584 (MOVE IN) ^{16,17}	Uji klinik fase 2/3, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=304)	Mengevaluasi efektivitas, keamanan, dan farmakokinetik molnupiravir pada pasien dewasa COVID-19 yang di rawat inap	Berdasarkan hasil analisis sementara, diambil keputusan untuk tidak melanjutkan studi ini, dikarenakan pemberian molnupiravir pada pasien COVID-19 yang dirawat inap tidak memberikan keuntungan secara klinis

Tabel 2. Rangkuman penelitian mengenai penggunaan Nirmatrelvir/Ritonavir sebagai terapi COVID-19

Penulis, Clinical Trial ID	Jenis Penelitian	Spesifikasi	Hasil
Owen, dkk NCT04756531 ^{18,19}	Uji klinik fase 1, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=70)	Mengevaluasi keamanan, tolerabilitas, dan farmakokinetik nirmatrelvir pada partisipan sehat	Nirmatrelvir aman dan ditoleransi dengan baik serta menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi plasma ketika dikonsumsi bersama ritonavir
- NCT04960202 (EPIC HR) ^{20,22}	Uji klinik fase 2/3, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=2246)	Mengevaluasi efektivitas dan keamanan nirmatrelvir/ritonavir pada pasien COVID-19 rawat jalan yang memiliki risiko tinggi berkembang menjadi derajat berat	Adanya penurunan risiko rawat inap/kematian sebesar 89% dibandingkan plasebo pada pasien COVID-19 ber-risiko tinggi menjadi derajat berat setelah dikonsumsi dalam 3 hari setelah munculnya gejala, dan penurunan risiko 88% jika dikonsumsi 5 hari setelah muncul gejala. Terdapat penurunan <i>viral load</i> sekitar 10 kali lipat dibandingkan placebo

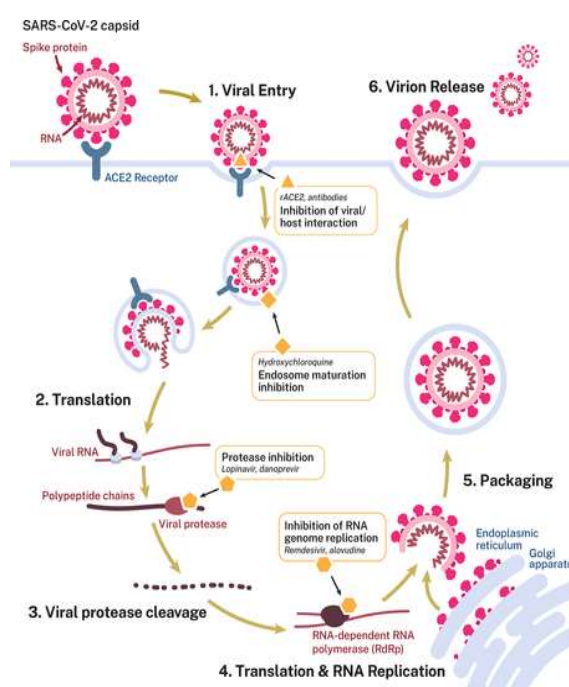
- NCT05011513 (EPIC SR) ^{20,23}	Uji klinis fase 2/3, randomisasi, penyamaran ganda dengan plasebo (n=1150)	Mengevaluasi efektivitas dan keamanan Nirmatrelvir/ritonavir pada pasien COVID-19 rawat jalan yang memiliki risiko standar (berisiko rendah masuk rumah sakit/kematian)	Adanya penurunan 70% kejadian masuk rumah sakit dan tidak ada kasus kematian. Terdapat penurunan <i>viral load</i> sekitar 10 kali lipat dibandingkan placebo
--	--	---	---

PEMBAHASAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS CoV-2.¹ Seiring dengan berjalannya waktu, meskipun banyak pasien COVID-19 yang sembuh tanpa atau dengan intervensi medis yang minimal, tetapi progresivitas penyakit menjadi derajat berat pada sebagian penderita tetap harus dipertimbangkan. Oleh karena itu diusahakan adanya terapi awal yang lebih praktis dan bisa diterima secara luas seperti obat antivirus dalam bentuk oral.

Molnupiravir (EIDD 2801) merupakan golongan nukleosida analog, suatu prodrug isopropilester yang kemudian diubah menjadi bentuk aktif EIDD 1931 di dalam tubuh (**Gambar 1**). Obat ini menginduksi mutagenesis RNA dengan penggabungan nukleotida M ke dalam -gRNA (*negative-strand genomic RNA*) atau -sgRNA (*negative-strand subgenomic RNA*) oleh RdRp (*RNA dependent RNA polymerase*) selama menyalin +gRNA (*positive-strand genomic RNA template*). Nukleotida M

menggantikan tempat nukleotida C (sitosin) atau U (urasil). -gRNA yang mengandung nukleotida M bisa digunakan sebagai *template* untuk menghasilkan +gRNA dan +sgmRNA (*positive-strand subgenomic mRNA*) yang bermutasi sehingga menghasilkan format virus yang tidak berfungsi (**Gambar 2**).^{24,25,26}



Gambar 1. Target kerja Nirmatrelvir pada *viral protease* dan Molnupiravir pada RdRp (*RNA dependent RNA polymerase*)

Hal ini mungkin disebabkan karena beberapa subgrup relatif memiliki sampel yang kecil. Menurut data yang ada efektifitas molnupiravir ditemukan konsisten di semua subgroup termasuk varian COVID-19 *Delta*, *Gamma*, *Mu*. Jika molnupiravir dikonsumsi bersama makan terdapat penurunan tingkat absorpsi tetapi tidak ada penurunan efek terapi secara keseluruhan.^{13,14} Pemberian molnupiravir pada pasien COVID-19 derajat berat (rawat inap) (MOVE IN) dinilai tidak memberikan keuntungan secara klinis.¹⁶

Keamanan molnupiravir telah diuji pada partisipan sehat (NCT04392219) serta pasien COVID-19 (NCT04746183, NCT04405570, NCT04575597) dan didapatkan hasil pemberian molnupiravir 2x800 mg aman dan dapat ditoleransi dengan baik.^{7,9,11,13} Pada NCT04392219, efek samping yang paling sering yaitu sakit kepala dan diare, tidak ada laporan efek samping yang berat maupun perubahan yang signifikan pada tanda vital, hasil laboratorium, maupun EKG pada penelitian ini. Ada 1 partisipan yang tidak melanjutkan studi pada uji klinis ini karena munculnya ruam.⁷ Pada NCT04746183, efek samping yang muncul merupakan derajat ringan seperti sakit kepala, mialgia, diare, mual yang juga konsisten dengan gejala COVID-19.⁹ Hasil ini sesuai dengan uji klinis NCT04575597 (MOVE OUT) dan NCT04575584 (MOVE IN).^{13,16} Pada uji klinis NCT04575584 (MOVE IN) tidak ada peningkatan efek samping berat dibandingkan plasebo serta tidak ada bukti

kelainan pada hematologi, ginjal, maupun hepar.¹⁶ Molnupiravir tidak direkomendasikan kepada wanita hamil karena penelitian pada hewan dapat menyebabkan toksisitas pada janin serta tidak direkomendasikan pada remaja <18 tahun karena dapat mempengaruhi pertumbuhan tulang serta kartilago.²⁷

Obat antivirus oral lain yang akan dibahas merupakan kombinasi dari 2 obat antivirus yaitu nirmatrelvir (PF-07321332) dan ritonavir dosis rendah. Nirmatrelvir merupakan golongan protease inhibitor yang bekerja dengan inhibisi protease utama (M^{pro}) SARS-CoV-2 yang berperan penting untuk replikasi virus (Gambar 1).^{28,25,29,30} Ritonavir bekerja dengan menghambat enzim sitokrom P4503A sehingga memperlambat metabolisme nirmatrelvir dan dapat mempertahankan konsentrasi nirmatrelvir tetap tinggi dalam darah. Kombinasi nirmatrelvir dan ritonavir menyebabkan sudah dapat dicapainya dosis efektif dengan pemberian dosis yang lebih rendah.^{31,32}

Dilakukan uji klinis nirmatrelvir /ritonavir kepada pasien berisiko tinggi (EPIC HR) dan pasien dengan risiko standar (EPIC SR) (risiko rendah rawat inap/kematian). Pada pasien berisiko tinggi (EPIC-HR), nirmatrelvir/ritonavir dinilai efektif dan menurunkan risiko rawat inap/kematian sebesar 89% dibandingkan grup plasebo jika diberikan dalam 3 hari setelah muncul gejala, 88% ($p=0,0001$) jika diberikan 5 hari setelah muncul gejala, dan menurunkan risiko 94% jika diberikan

pada pasien usia ≥ 65 tahun. Pada pasien berisiko standar (EPIC-SR), nirmatrelvir/ritonavir menurunkan risiko rawat inap/kematian sebesar 70%. Pada uji klinis EPIC SR dan EPIC HR terdapat penurunan *viral load* sekitar 10 kali lipat dibandingkan dengan plasebo.²⁰ Nirmatrelvir/ritonavir dinilai aman pada pemberian kepada partisipan sehat.¹⁸ Dosis yang direkomendasikan yaitu 300 mg nirmatrelvir dan 100 mg ritonavir, dikonsumsi bersama 2 kali sehari untuk 5 hari. Namun pada pasien dengan gangguan ginjal, diperlukan penyesuaian dosis. Pada GFR (*glomerular filtration rate*) $\geq 30 - <60$ mL/min/1.73m² diberikan dosis 150 mg nirmatrelvir dan 100 mg ritonavir, sedangkan pada GFR <30 mL/min/1.73 m², nirmatrelvir/ritonavir tidak direkomendasikan sama sekali.²⁸ Dari hasil invitro menunjukkan molnupiravir, nirmatrelvir dapat digunakan untuk semua varian SARS-CoV-2 saat ini termasuk *Omicron*.³

SIMPULAN

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan virus SARS-CoV-2 yang dapat berakibat fatal/kematian sehingga diperlukan penanganan yang serius dalam menanggulangi penyakit ini.

Hasil invitro menunjukkan bahwa molnupiravir, nirmatrelvir mampu melawan semua varian COVID-19 yang ada saat ini termasuk *Omicron*. Sediaan kedua obat ini berbentuk oral, sehingga lebih praktis, mudah dikonsumsi, serta dapat

didistribusikan secara luas. *Viral load* COVID-19 memuncak di minggu pertama penyakit, pemberian antivirus molnupiravir atau nirmatrelvir /ritonavir terutama pada tahap awal dapat mencegah progresivitas COVID-19.

Molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir dapat menurunkan *viral load* sekitar 10 kali lipat dibandingkan dengan plasebo. Berdasarkan penelitian yang ada molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir memberikan hasil yang aman dan efektif. Pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang terdapat penurunan persentase rawat inap/kematian 30% lebih rendah daripada plasebo pada grup molnupiravir, dan penurunan 70% sampai 94% lebih rendah daripada plasebo pada grup nirmatrelvir/ritonavir. Hasil ini layak dijadikan pertimbangan nirmatrelvir /ritonavir lebih dipilih menjadi obat pilihan pertama dibandingkan molnupiravir. Namun pemberian molnupiravir pada derajat berat (rawat inap) tidak memberikan keuntungan secara klinis.

Dosis molnupiravir yang direkomendasikan yaitu 2 x 800 mg selama 5 hari sedangkan pada nirmatrelvir/ritonavir yaitu 300 mg nirmatrelvir dan 100 mg ritonavir, dikonsumsi bersama 2 kali sehari untuk 5 hari. Namun pada pasien dengan gangguan ginjal, diperlukan penyesuaian dosis. Uji klinik yang masih berlangsung, tetap harus dipantau keamanan serta keefektivitasannya. Untuk kedepannya diharapkan diadakan penelitian yang

mempbandingkan secara langsung efektivitas molnupiravir dan nirmatrelvir/ritonavir sebagai terapi COVID-19.

REFERENSI

1. Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Medscape. 2022 [cited 2021 Dec 26]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. World Health Organization. [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res.* 2022;198(January):105252.
4. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater.* 2021;20(5):593–605.
5. Vaccine efficacy, effectiveness and protection [Internet]. World Health Organization. p. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
6. Coronavirus (COVID-19) Update: December 23, 2021 [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-23-2021>
7. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5):1–14.
8. COVID-19 First In Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of EIDD-2801 in Healthy Volunteers [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392219>
9. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. 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;76(12):3286–95.
10. AGILE (Early Phase Platform Trial for COVID-19) [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746183>
11. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2021;
12. A Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With COVID-19 [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405570>
13. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–20.

14. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19. Merck [Internet]. 2021; Available from: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-progress-of-clinical-development-program-for-molnupiravir-an-investigational-oral-therapeutic-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>
15. Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597>
16. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evid.* 2022;1(2):1–13.
17. Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-001) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575584>
18. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. 2021;3(December):1586–93.
19. Study of PF-07321332 in Healthy Participants [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>
20. Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death. Pfizer [Internet]. 2021; Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
21. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ.* 2021;375:2713.
22. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2022; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>
23. Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513>
24. Imran M, Arora MK, Mohammed S, Asdaq B, Khan SA, Ali AM, et al. Discovery , Development , and Patent Trends on Molnupiravir : *Molecules.* 2021;26:5795.
25. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci.* 2020;6(5):672–83.
26. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740–6.
27. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. US Food and Drug Administration [Internet]. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda->

- authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain*
28. *Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 [Internet]. National Institutes of Health. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>*
 29. *Sidebottom DB, Smith DD, Gill D. Safety and efficacy of antivirals against SARS-CoV-2. BMJ. 2021;375:1–2.*
 30. *Ahmad B, Batool M, Ain QU, Kim MS, Choi S. Exploring the binding mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 protease inhibitor through molecular dynamics and binding free energy simulations. Int J Mol Sci. 2021;22(17).*
 31. *Fishbane S, Hirsch JS, Nair V. Special Considerations for Paxlovid Treatment Among Transplant Recipients With SARS-CoV-2 Infection. Am J Kidney Dis. 2022;7–9.*
 32. *Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. Drug Resist Updat. 2022;59(October).*