

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Molnupiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°14

Fecha de realización: 19 de Enero de 2022

Fecha de última actualización: 19 de Enero de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

| | | |
|---|--|--|
| Efectos en la salud | Molnupiravir probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada. | |
| Implementación: barreras y costo comparativo | La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. El costo estimado por tratamiento sería elevado. | |
| Recomendaciones | Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones. | |

Conclusiones por población

Personas expuestas a SARS-COV-2

| | |
|--|--|
| No ha sido evaluada en esta población. | |
|--|--|

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

| | |
|--|--|
| Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente no tenga un efecto importante (mayor a 1%) para prevenir hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada, el costo estimado por tratamiento sería elevado y la población objetivo es muy grande. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones. | |
|--|--|

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente se asocie a una reducción importante (mayor a 1%) en las hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada, el costo estimado por tratamiento sería elevado y la población objetivo es muy grande. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones.

Pacientes con COVID-19 severa o crítica

No ha sido evaluada en esta población.

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2. (1) El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta Enero del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 6.793.119 casos confirmados y 117.808 muertes.(2)(3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta con un 84% de la población con al menos una dosis, siendo del 74% (n=33.860.800) los que cuentan con esquema completo y el 19,5% (n=8.893.475) con una dosis adicional o de refuerzo.(4)

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones.(5) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.(6) Por el contrario la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>)(7)(8). COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.(9) Este

sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos ≥ 18 años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa.(10) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia mas efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(11–14) De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.

El Instituto Nacional del Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.(15) Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo, que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La clasificación se realizó en función de de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(15)

Los grupos se enumeran por nivel en orden descendente de riesgo y prioridad para recibir tratamientos:

| Nivel | Grupo de riesgo |
|-------|--|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> • No se espera que las personas inmunocomprometidas desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna contra el COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 debido a sus afecciones subyacentes, independientemente del estado de la vacuna (consulte Condiciones inmunocomprometidas a continuación); o • Individuos no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo adicionales). |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Individuos no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el Nivel 1 (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínicos) |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo clínicos) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p> |

| Nivel | Grupo de riesgo |
|-------|---|
| 4 | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="376 309 1410 383">• Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínico) <p data-bbox="328 398 1410 562">Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p> |

El presente informe pretende evaluar si el uso de Molnupiravir es eficaz, segura y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

El molnupiravir (EIDD-2801 o MK-4482-013) es un profármaco de un análogo de ribonucleósido antivírico, que se administra por vía oral, tiene actividad contra el SARS-CoV-2 in vitro, y que se encuentra actualmente bajo investigación para su uso en COVID-19.(16)

Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) ha autorizado su comercialización de emergencia, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aún no la han autorizado.(17)(18) En Argentina, la provincia de Catamarca comenzó a utilizarlo, cuando gobierno de esta provincia aprobó el uso del molnupiravir en pacientes leves a moderados, con factores de riesgo, convirtiéndose en la primera provincia del país en tomar esta medida.(19) Primeramente, el 4 de noviembre del 2021 la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido se había convertido en el primer país del Mundo en autorizar su comercialización en personas que tienen COVID-19 de leve a moderado y al menos un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad grave (como obesidad, edad avanzada (> 60 años), diabetes mellitus o enfermedades cardíacas). Sin embargo, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) todavía no se ha expedido al respecto.(20)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de molnupiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.(21) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.(22–25) Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia.(26–29) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.(30)

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, en pacientes hospitalizados se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.(31)

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

| | | | |
|--|---|--|--|
| Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos) | El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención | Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados | El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención |
| | El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención | Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados | El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención |
| | El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información | | |
| Implementación: barreras y costos | La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días) | Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días). | Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días). |
| Recomendaciones | Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología | Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara | Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología |
| | Las recomendaciones | | Las |

| | | | |
|-----------------------|--|--|---|
| | identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional | | recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional |
| | No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe. | | |
| Conclusiones globales | <p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación | <p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación | <p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación |

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados.(32)(33)

| | PAHO (32) | COVID-NMA (33) |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| AMSTAR-2 | MODERADA-ALTA CALIDAD | ALTA CALIDAD |
| Última actualización | 11/01/2022 | 04/01/2022 |
| Análisis realizado | Metaanálisis por parejas | Metaanálisis por parejas |
| Certeza en la evidencia | GRADE | GRADE |

Se identificaron 4 ECA que incluyeron 1.692 pacientes en los que molnupiravir se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 o en voluntarios sanos.

| Nombre del estudio | Criterio de inclusión e intervención | Características de la población | Tratamientos complementarios | Riesgo de sesgo |
|---|--|---|------------------------------|--|
| Painter et al; (34) con revisión por pares; 2020 | Voluntarios sanos. N=64 asignados a molnupiravir 80 a 1.600 mg dos veces por día durante 5,5 días. | Edad media 39,6 años (de 19 a 60), masculino 82,8%. | NR | BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: - |
| AGILE trial; Khoo et al; (35) con revisión por pares; 2021 | Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=12 asignados al molnupiravir 600 a 1.600 mg al día y N=6 asignados al tratamiento estándar. | Edad media 56 años (de 22 a 80), masculino 27,8% | NR | BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: - |
| Fischer et al; (36) preprint; 2021 | Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=140 asignados a molnupiravir 200 a 800 mg dos veces al día durante 5 días y 62 asignados tratamiento estándar. | Edad >65 años | NR | BMJ: - PAHO: alto COVID-NMA Consortium: alto |

| | | | | |
|--|--|---|----|---|
| MOVE-OUT trial; Bernal et al; (37) con revisión por pares; 2022 | Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado tratados en 107 sitios en 20 países. N=1.433 | Mayor a 50 años 33,8%, obesidad 73,7%, mayor a 60 años 17,2%, DBT 15,9%; enfermedad cardíaca 11,7%, enfermedad renal 5,9%, enfermedad respiratoria 4% y cáncer activo 2%. | NR | BMJ: - PAHO: - COVID-NMA Consortium: bajo |
|--|--|---|----|---|

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de molnupiravir para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

| | PAHO (32) | | COVID-NMA Consortium (33) | | Conclusión | |
|--|--|----------------------------------|---|----------------------------------|---|--|
| Mortalidad al día 28 | Riesgo sin molnupiravir 16 % | Riesgo con molnupiravir 2,1 % | Riesgo sin molnupiravir 1,3 % | Riesgo con molnupiravir 0,1 % | Existe incertidumbre en el efecto sobre la mortalidad | |
| | 13,9 menos (desde 15,7 % menos hasta 3,6 % menos)* | | 1,1 % menos (desde 1,3 % menos hasta 0,4 % menos) | | | |
| | Muy baja ⊕○○○ | | Muy baja ⊕○○○ | | | |
| Hospitalizaciones o muerte en personas NO vacunadas | Riesgo sin molnupiravir 4,8 % | Riesgo con molnupiravir 3,4 % | Riesgo sin molnupiravir 9,5 % | Riesgo con molnupiravir 6,7 % | Probablemente reduce en las hospitalizaciones | |
| | 1,4 % menos (desde 2,4 % menos hasta 0 % más) | | 2,8 % menos (desde 4,7 % menos hasta 0,1 % más) | | | |
| | Moderada ⊕⊕⊕○ | | Moderada ⊕⊕⊕○ | | | |
| Hospitalizaciones en personas vacunadas ** | Riesgo sin molnupiravir 0,5 % ** | Riesgo con molnupiravir 0,4 % | Riesgo sin molnupiravir 1 % ** | Riesgo con molnupiravir 0,7 % | Probablemente no reduce las hospitalizaciones en forma importante | |
| | 0,1 % menos (desde 0,2 % menos hasta 0 % más) | | 0,3 % menos (desde 0,5 % menos hasta 0,01 % más) | | | |
| | Moderada ⊕⊕⊕○ | | Moderada ⊕⊕⊕○ | | | |
| Eventos adversos serios | Riesgo sin molnupiravir 10,2 % | Riesgo con molnupiravir 5 % | Riesgo sin molnupiravir 8,7 % | Riesgo con molnupiravir 6,1 % | Podría no aumentar los eventos adversos serios | |
| | 5,2 % menos (desde 7,8 % menos hasta 0,5 % más) | | 2,3 % menos (desde 4,2 % menos hasta 4 % más) | | | |
| | Baja ⊕⊕○○ | | Baja ⊕⊕○○ | | | |

* El riesgo basal corresponde a pacientes con enfermedad severa

** Riesgo basal calculado según la siguiente operación: riesgo basal reportado multiplicado por el riesgo relativo estimado para la vacunación (0,1)

Consideraciones de subgrupo

No se reportó un efecto diferencial de molnupiravir para distintos subgrupos de interés. El efecto de molnupiravir sobre el riesgo de hospitalizaciones fue observado en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave mayormente no vacunados (categorías 1-2 NIH) y las estimaciones reportadas por las revisiones sistemáticas identificadas corresponden a este subgrupo.

Para estimar el efecto de molnupiravir en pacientes vacunados consideramos el efecto de la vacunación sobre el riesgo de enfermedad grave/hospitalizaciones reportado en la bibliografía, siendo el riesgo de enfermedad grave que requiere hospitalización en una persona vacunada de aproximadamente el 10% del riesgo observado en personas no vacunadas.(11–14)

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad (certeza muy baja $\oplus\circ\circ\circ$). Molnupiravir probablemente no tenga un efecto importante para prevenir hospitalizaciones (certeza moderada $\oplus\oplus\oplus\circ$), dado que la reducción del riesgo estimada es menor al 1%. Molnupiravir podría no aumentar los eventos adversos severos (certeza baja $\oplus\oplus\circ\circ$).

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad (certeza muy baja $\oplus\circ\circ\circ$). Molnupiravir probablemente tenga un efecto importante para reducir las hospitalizaciones (certeza moderada $\oplus\oplus\oplus\circ$). Molnupiravir podría no aumentar los eventos adversos severos (certeza baja $\oplus\oplus\circ\circ$).

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. El costo estimado por tratamiento de acuerdo con el productor, sería alrededor de USD 700 por persona tratada.(38) La población objetivo sería muy grande, ya que la intervención se implementaría en pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico. Esto probablemente resultaría en un impacto presupuestario elevado y en dificultades de abastecimiento para asegurar su disponibilidad.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH), como en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. El costo estimado por tratamiento es elevado. La población objetivo es muy grande.

RECOMENDACIONES

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

| | Recomendación | Fuerza | |
|---|--|---------------|--|
| Infectious disease Society of America (IDSA) (39) | En pacientes ambulatorios (≥ 18 años) con COVID-19 de leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave que no tienen otras opciones de tratamiento, el panel de directrices de la IDSA sugiere iniciar molnupiravir dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas en lugar de no tomar molnupiravir. | Condiciona | |
| Ministerio de Salud de Chile (40) | (En personas ambulatorios con COVID-19 de alto riesgo) En personas con diagnóstico de COVID-19, el Ministerio de Salud SUGIERE NO utilizar molnupiravir como parte del tratamiento estándar | Condiciona | |
| Guías Australianas (41) | El grupo de trabajo destaca la publicación en el NEJM del 16 de diciembre de 2021 del grupo de estudio MOVE-OUT que comparó molnupiravir con placebo en 1.433 adultos no hospitalizados y no vacunados con COVID-19 de leve a moderado confirmado por laboratorio y al menos un riesgo factor de enfermedad grave por COVID-19. Este estudio está siendo revisado por el grupo de trabajo y se publicará una recomendación a principios de 2022. | En evaluación | |
| WHO | En evaluación | En evaluación | |

Pacientes con enfermedad leve y de reciente comienzo, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH) & pacientes con enfermedad leve de reciente comienzo no-vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

| | |
|---|--|
| Las guías de práctica clínica recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones. | |
|---|--|

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia muestra que existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad (certeza muy baja ⊕○○○). Molnupiravir probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

La tecnología no está autorizada para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país al momento de la fecha de realización del presente informe y se encuentra disponible en forma limitada en una sola provincia. Asimismo, el costo comparativo estimado es elevado, más aún teniendo en cuenta la elevada población objetivo a ser tratada. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia identificadas realizan recomendaciones condicionales con direcciones opuestas.

Conclusiones por dominio

| | | |
|---|--|--|
| Efectos en la salud | Molnupiravir probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada. | |
| Implementación: barreras y costo comparativo | La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. El costo estimado por tratamiento sería elevado. | |
| Recomendaciones | Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones. | |

Conclusiones por población

Personas expuestas a SARS-COV-2

| | |
|--|--|
| No ha sido evaluada en esta población. | |
|--|--|

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente no tenga un efecto importante (mayor a 1%) para prevenir hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada, el costo estimado por tratamiento sería elevado y la población objetivo es muy grande. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad y probablemente se asocie a una reducción importante (mayor a 1%) en las hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada, el costo estimado por tratamiento sería elevado y la población objetivo es muy grande. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor o en contra de su uso, o bien no realizan recomendaciones.

Pacientes con COVID-19 severa o crítica

No ha sido evaluada en esta población.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Argentina, reporte diario de casos de COVID-19 [Internet]. Argentina.gov.ar. 2022 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gov.ar/salud/coronavirus-COVID-19/informacion-epidemiologica/enero-2022>
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
4. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gov.ar. 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gov.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
5. Pan. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
6. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jan 19];20(8):e192–7. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30483-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30483-7/fulltext)
7. Centers for Disease Control and Prevention C. Enfermedades subyacentes y otras condiciones asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave: información para proveedores de atención médica [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>
8. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241955>
9. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) | [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
10. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
11. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jan 17] p. 2021.11.03.21265819. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
12. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Oct 7 [cited 2022 Jan 17];385(15):1355–71. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110362>

13. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
14. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2022 Jan 17];384(15):1412–23. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
15. NIH. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
16. Merck and Ridgeback’s Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study [Internet]. Merck.com. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
17. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
18. BERBECE C. EMA reviewing new data on effectiveness of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>
19. Variante Ómicron: Catamarca aprobó el uso de un medicamento contra el COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.cronista.com/informacion-gral/variante-omicron-catamarca-aprobo-el-uso-de-un-medicamento-contra-el-covid-19/>
20. Treatments being monitored by RAPID C-19 | About [Internet]. NICE. NICE; [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/covid-19/rapid-c-19-treatments-currently-monitored>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2022 Jan 14];358:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
22. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>
23. Recomendaciones [Internet]. #SigamosCuidándonos. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
24. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379.
25. evidence-based clinical COVID-19 guidelines. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Natl COVID-19 Clin Evid Taskforce [Internet]. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au/>

26. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting | NEJM [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765>
27. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies | medRxiv [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
28. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
29. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Oct 7 [cited 2022 Jan 18];385(15):1355–71. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110362>
30. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext)
31. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i1152.
32. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719?show=full>
33. Covid-19 living Data [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://covid-nma.com/>
34. 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 Mar 1;AAC.02428-20.
35. 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 Nov 12;76(12):3286–95.
36. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19 [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Jan 14] p. 2021.06.17.21258639. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1>
37. Bernal AJ, Silva MMG da, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Reyes VD, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Dec 16 [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116044>
38. Pfizer’s Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study | Pfizer [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
39. Infectious disease Society of America (IDSA). COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
40. EtD’s and Guidelines [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: https://guidelines.minsal.gradeapro.org/preview/p_1_edu_quinelen_gmail_com_0_b3715c3f-ddc9-

462f-9e95-3536f25e75ed_781f8f9e-e81e-497c-a563-a0a60c50e5b2/c2845a55-c7d7-419c-b6c1-da8089742d2f

41. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Home. Natl COVID-19 Clin Evid Taskforce [Internet]. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://covid19evidence.net.au/>

argentina.gob.ar/salud