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-19
N°14

Fecha de realización: 19 de Enero de 2022

Fecha de última actualización: 19 de Abril de 2022

Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad. 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 aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar molnupiravir en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos).	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2

Molnupiravir NO ha sido evaluado en esta población.	

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y sin 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. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en contra de su uso en este subgrupo.	

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 hopitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. 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 severa o crítica

Molnupiravir NO ha sido evaluado 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 Marzo del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 9.400.000 casos confirmados y 127.997 muertes. (2,3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta aproximadamente con un 90,4% de la población con al menos una dosis, siendo del 82,2% (n=36.941.952) los que cuentan con esquema completo y el 35% (n=16.099.116) con una dosis de refuerzo.(3)

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 critica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnostico 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. (4) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o critica con riesgo elevado de muerte.(5) Por el contrario la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnostico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta mas 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).(6) 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.(6) 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.(7) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia más efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(8–11) 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 de 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.(12)

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 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(12)

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

Nivel	Grupo de riesgo
1	• 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	• 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	• Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥75 años o cualquier persona ≥65 años con factores de riesgo clínicos) **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.
4	• Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥65 años o cualquier persona <65 años con factores de riesgo clínico) **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.

El presente informe pretende evaluar si el uso de Molnupiravir, es eficaz, seguro 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. (13)

Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) ha aprobado, bajo el esquema de Autorización de Uso de Emergencia, la comercialización de molnupiravir en adultos con COVID-19 de leve a moderado, que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, incluida la hospitalización o la muerte, y para quienes los tratamientos alternativos autorizados por la FDA no son accesibles o clínicamente apropiadas. (14) La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aún no han autorizado su comercialización para ninguna indicación. (15) El 4 de noviembre del 2021 la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido se ha 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). (16)

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, 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 L- ove de Epistemonikos https://app.iloveevidence.com/topics 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. (17) 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. 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. (8,10,18,19) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin. (20)

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. (21)

CONCLUSIONES

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

<table>
<tr><td rowspan="3">Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)</td><td>El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención</td><td>Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados</td><td>El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención</td></tr>
<tr><td>El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención</td><td>Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados</td><td>El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención</td></tr>
<tr><td colspan="3">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</td></tr>
<tr><td>Implementación: barreras y costos</td><td>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)</td><td>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).</td><td>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).</td></tr>
<tr><td>Recomendaciones</td><td>Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología</td><td>Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara</td><td>Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</td><td></td><td>Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.</td></tr>
<tr><td>Conclusiones globales</td><td>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:
Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación</td><td>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:
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</td><td>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:
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</td></tr>
</table>

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

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados:

	PAHO (22)	**COVID-NMA** (23)
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	07/04/2022	01/04/2022
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE

Se identificaron seis ECA que incluyeron 3.653 pacientes con COVID-19, en los que se administró molnupiravir en comparación con el mejor estándar de atención.

Nombre del estudio	**Criterio de inclusión e intervención**	**Características de la población**	**Tratamientos complementarios**	**Riesgo de sesgo**
Painter et al; con revisión por pares; 2020 (24)	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), masculine 82,8%.	NR	BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: -
AGILE trial; Khoo et al; con revisión por pares; 2021 (25)	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; Revisión por pares; 2021 (26)	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; con revisión por pares; 2022 (27)	Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado tratados en 107 sitios en 20 países. N=1.433 N=716 asignados a molnupiravir y N=717 asignados a placebo	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 cancer activo 2%.	NR	BMJ: - PAHO: - COVID-NMA Consortium: bajo
HCR/III/MOLCO V/04/2021-01 trial; Hetero y cols; parte de prensa; 2021 (28)	Pacientes con COVID-19 leve. N=371 asignados a molnupiravir 1.600 mg un día y N=370 asignados cuidados estándard	NR	NR	BMJ: - PAHO: NE COVID-NMA Consortium: -
CR216-21 trial; 359 Tippabhotla et al; preprint; 2021 (29)	Pacientes con COVID-19 leve. N=610 asignado a molnupiravir 800 mg al día durante 5 días y N=610 asignados cuidados estándard	Edad media 36,5 ± 11 años, hombres 61,6%	NR	BMJ: - PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: -

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 2,8 %	Riesgo sin molnupiravir 9,5 %	Riesgo con molnupiravir 6,7 %	Probablemente reduce en las hospitalizaciones	
	2,1 % menos (desde 3 % menos hasta 0,6 % menos)		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 ⨁⨁⨁◯			
Tiempo de resolución de síntomas en personas NO vacunadas	Riesgo sin molnupiravir 60,6 %	Riesgo con molnupiravir 100 %			Podría aumentar la velocidad de resolución de síntomas	
	39,4 % más rápido					
	Baja ⨁⨁⨁◯					
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)

Personas expuestas al SARS-COV-2

Molnupiravir NO ha sido evaluado 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 (certeza muy baja ⨁◯◯◯). Molnupiravir probablemente no tenga un efecto importante para prevenir hospitalizaciones (certeza moderada ⨁⨁⨁◯), dado que la reducción del riesgo estimada es menor al 1%. Molnupiravir podría no aumentar los eventos adversos severos (certeza baja ⨁⨁◯◯).	

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 ⨁◯◯◯). Molnupiravir probablemente tenga un efecto importante para reducir las hospitalizaciones (certeza moderada ⨁⨁⨁◯). Molnupiravir podría no aumentar los eventos adversos severos (certeza baja ⨁⨁◯◯).	

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Molnupiravir NO ha sido evaluado en esta población.	

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. (30) Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo estimado por tratamiento de acuerdo con el productor, sería alrededor de USD 700 por persona tratada.(31) La población objetivo en Argentina sería muy grande, ya que la intervención se implementaría en pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico, y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Esto probablemente resultaría en un impacto presupuestario elevado y en dificultades de abastecimiento para asegurar su disponibilidad.

Personas expuestas a SARS-COV-2 con 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)

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y se encuentra disponible en forma limitada. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	

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) (32)	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.	Condicional	
Ministerio de Salud de Chile (33)	En personas no hospitalizadas con diagnóstico de COVID-19, el Ministerio de Salud SUGIERE NO utilizar molnupiravir como parte del tratamiento estándar	Condicional	
Guías Australianas (34)	Considere usar molnupiravir dentro de los 5 días posteriores a la aparición de los síntomas en adultos con COVID-19 no vacunados que no requieren oxígeno y que tienen uno o más factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, donde otros tratamientos (como sotrovimab o nirmatrelvir más ritonavir) no son adecuados o no están disponibles . - Dentro de la población de pacientes para los que se recomienda el uso de molnupiravir, las decisiones sobre la idoneidad del tratamiento con molnupiravir deben basarse en el riesgo individual de enfermedad grave del paciente, en función de la edad y los múltiples factores de riesgo, y la vacunación contra la COVID-19. - Además de los adultos en riesgo no vacunados, también considere usar molnupiravir dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno y: están inmunocomprometidos independientemente del estado de vacunación; o que no están al día con las vacunas y que tienen un alto riesgo de enfermedad grave en función de la	Condicional	

	edad y múltiples factores de riesgo.		
WHO (35)	La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere tratamiento con molnupiravir, condicionado a quienes tengan mayor riesgo de hospitalización.	Condicional	
NICE (36)	Considere un ciclo de 5 días de molnupiravir para adultos con COVID-19 que no necesitan oxígeno suplementario para COVID-19, están dentro de los 5 días del inicio de los síntomas y se cree que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave .	Condicional	

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 de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar molnupiravir en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos).	

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 de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar molnupiravir en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos).

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Existe incertidumbre en el efecto de molnupiravir sobre la mortalidad. 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 aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar molnupiravir en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos).	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2

Molnupiravir NO ha sido evaluado en esta población.	

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y sin 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. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en contra de su uso en este subgrupo.	

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 hopitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. 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 severa o crítica

Molnupiravir NO ha sido evaluado en esta población.	

REFERENCIAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

2. Recomendaciones - #SigamosCuidándonos [Internet]. [citado 19 de enero de 2022]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/

3. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas

4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.

5. 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. 1 de agosto de 2020;20(8):e192-7.

6. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html

7. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. agosto de 2020;20(8):e192-7.

8. 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 [citado 17 de enero de 2022] p. 2021.11.03.21265819. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1

9. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression - The Lancet [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00152-0/fulltext

10. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data - PubMed [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/

11. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/

12. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/

13. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVe-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate

COVID-19 - Merck.com [Internet]. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/

14. download.pdf [Internet]. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/155053/download

15. EMA. COVID-19 treatments [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments

16. Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir) [Internet]. GOV.UK. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir

17. 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. 21 de septiembre de 2017;358:j4008.

18. 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. Abril de 2021;384(15):1412-23.

19. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/

20. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126-35.

21. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ. 8 de marzo de 2016;352:i1152.

22. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [citado 14 de febrero de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719

23. COVID-19 NMA [Internet]. [citado 14 de febrero de 2022]. Disponible en: https://covid-nma.com/dataviz/

24. 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. 65(5):e02428-20.

25. 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. 1 de diciembre de 2021;76(12):3286-95.

26. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19 [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 10 de abril de 2022]. p. 2021.06.17.21258639. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1

27. 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. 10 de febrero de 2022;386(6):509-20.

28. Press_Release_Molnupiravir_Interim_Clinical_Results_Final_090721.pdf [Internet]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.heteroworld.com/images/Press_Release_Molnupiravir_Interim_Clinical_Results_Final_090721.pdf

29. Tippabhotla SK, Lahiri DS, D RR, Kandi C, V NP. Efficacy and Safety of Molnupiravir for the Treatment of Non-Hospitalized Adults With Mild COVID-19: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Phase 3 Trial [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2022 feb [citado 10 de abril de 2022]. Report No.: 4042673. Disponible en: https://papers.ssrn.com/abstract=4042673

30. TÉLAM. Argentina participará del ensayo clínico de molnupiravir, un potencial antiviral [Internet]. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.telam.com.ar/notas/202109/567894-coronavirus-ensayo-clinico-molnupiravir-argentina.html

31. 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]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate

32. COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. Infectious Disease Society of America. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/

33. Recomendaciones CORONAVIRUS / COVID-19 [Internet]. DIPRECE. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/

34. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/Lql2q4

35. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2

36. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191

argentina.gob.ar/salud