

Brasília, DF | Fevereiro de 2024

## Relatório de reavaliação

---

MEDICAMENTO

nº 877

**Reavaliação do nirmatrelvir/ritonavir**  
para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados  
e com alto risco de doença grave

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Marisa Santos

Milene Costa

Quenia Dias

### **Revisão**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Número de casos novos de covid-19 registrados no Brasil por semana epidemiológica e ano.....	10
<b>Figura 2</b> - Número de óbitos por covid-19 registrados no Brasil por semana epidemiológica e ano. ....	11
<b>Figura 3</b> - Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.....	18
<b>Figura 4</b> - Forest plot da mortalidade por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento. ....	20
<b>Figura 5</b> - Forest plot da mortalidade por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com status vacinal. ....	20
<b>Figura 6</b> - Forest plot da hospitalização por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento. ....	21
<b>Figura 7</b> - Forest plot da hospitalização por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com status vacinal. ....	21
<b>Figura 8</b> - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento. ....	22
<b>Figura 9</b> - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com status vacinal. ....	22
<b>Figura 10</b> - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa em pacientes vacinados de acordo com a idade.....	24
<b>Figura 11</b> - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com status vacinal. ....	24
<b>Figura 12</b> - Curva de hazard ratio acumulado para pacientes tratados ou não com nirmatrelvir/ritonavir ...	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Resultados do modelo de custo-utilidade sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir para tratamento de pacientes vacinados.....	37
<b>Tabela 2</b> - Número de internações por covid-19 de pacientes imunossuprimidos ou com idade maior ou igual a 65 anos em 2023.....	38
<b>Tabela 3</b> - Número estimado de casos de covid-19 em pacientes imunossuprimidos ou com idade maior ou igual a 65 anos em 2023. ....	39
<b>Tabela 4</b> - Resultados da análise de impacto orçamentário.....	40
<b>Tabela 5</b> - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 60, de acordo com a origem. ....	43
<b>Tabela 6</b> - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60, no formulário de experiência ou opinião.....	43
<b>Tabela 7</b> - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60, de acordo com a origem. ....	45
<b>Tabela 8</b> - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60, no formulário técnico-científico.....	45

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Ficha técnica do nirmatrelvir/ritonavir.....	14
<b>Quadro 2</b> - Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa.....	15
<b>Quadro 3</b> - Estratégias de busca.....	17
<b>Quadro 4</b> - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	25
<b>Quadro 5</b> - Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	26

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	7
<b>2 CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....	7
<b>3 RESUMO EXECUTIVO</b> .....	8
<b>4 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</b> .....	14
<b>6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b> .....	15
<b>6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos</b> .....	16
<b>6.2 Resultados da busca</b> .....	17
<b>6.3 Descrição dos estudos selecionados</b> .....	18
<b>6.4 Avaliação da certeza da evidência</b> .....	25
<b>6.5 Evidências adicionais</b> .....	31
<b>6.6 Estudos de farmacovigilância</b> .....	34
<b>7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE</b> .....	36
<b>8 DIFUSÃO DO USO DA TECNOLOGIA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b> .....	37
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	40
<b>10 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....	41
<b>11 CONSULTA PÚBLICA</b> .....	42
<b>11.1 Contribuições de experiência ou opinião</b> .....	43
<b>11.2 Contribuições técnico-científicas</b> .....	44
<b>12 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC</b> .....	48
<b>13 DECISÃO</b> .....	49
<b>11 REFERÊNCIAS</b> .....	50

## 1 APRESENTAÇÃO

A Portaria SCTIE/MS nº 8, de 5 de maio de 2022, tornou pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade  $\geq$  18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade  $\geq$  65 anos. O Relatório de Recomendação nº 727 de 2022 da Conitec, apresenta a análise das evidências clínicas e econômicas no âmbito do SUS e, conforme descrito, subsidia a elaboração da presente análise de monitoramento de desempenho.

Este parecer técnico-científico se refere à análise das evidências científicas quanto à efetividade e segurança da combinação nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco de evolução para quadros graves, a fim de monitorar o desempenho desta tecnologia desde a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendou a Portaria SCTIE/MS nº 8/2022. A demanda é originária da Secretaria-Executiva da Conitec.

Os estudos que compõem este relatório foram elaborados por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a efetividade da tecnologia, na perspectiva do SUS.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Nirmatrelvir/ritonavir.

**Indicação:** Pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença e até 5 dias desde início dos sintomas.

**Demandante:** Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS).

**Introdução:** Pacientes com fatores de risco como idade avançada, imunodepressão, obesidade e doenças cardiovasculares têm risco aumentado de internação, intubação e morte. De acordo com dados brasileiros, o risco de morte por covid-19 aumenta com o número de fatores de risco que o paciente apresenta, sendo igual a 17% em pacientes com 2 fatores de risco e 76% na presença de 8 fatores de risco. Além disso, mesmo aqueles pacientes que sobrevivem a uma internação em terapia intensiva frequentemente enfrentam sequelas e representam alto custo para o sistema público. O medicamento nirmatrelvir associado ao ritonavir têm o objetivo de prevenir internações, complicações e morte. Ele é indicado para pacientes com Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, até 5 dias do início dos sintomas. Apesar dos avanços da vacinação no Brasil, evidências sobre a falha vacinal em idosos e imunodeprimidos destacam a importância da disponibilidade de alternativas terapêuticas para essas populações. O presente relatório teve por objetivo avaliar evidências sobre a efetividade do tratamento em pacientes vacinados com alto risco de agravamento da doença.

**Pergunta:** O medicamento nirmatrelvir/ritonavir é eficaz, seguro e custo-efetivo para pacientes com covid-19 leve a moderada não hospitalizados vacinados que apresentam alto risco de agravamento da doença?

**Evidências clínicas:** Resultados obtidos a partir de estudos observacionais de mundo real confirmaram os resultados do ensaio clínico do medicamento nirmatrelvir/ritonavir, demonstrando que o tratamento de pacientes de grupos de risco é capaz de reduzir o risco de desfechos desfavoráveis como internação e óbito entre cerca de 50% e 70%, inclusive entre pacientes previamente vacinados.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário do relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir foi atualizada considerando-se o cenário atual da pandemia no Brasil. De acordo com a nova análise, o uso do nirmatrelvir/ritonavir por pacientes com idade  $\geq 65$  anos e imunossuprimidos com idade  $\geq 18$  anos, resultaria em uma economia de recursos de R\$ 408.957.111,38 em 5 anos. Ressalta-se, no entanto, que devido à dinâmica de difícil previsão da pandemia, este montante está sujeito à incerteza. Considerando-se a análise realizada anteriormente no relatório de recomendação, pode-se concluir que o montante economizado se reduz proporcionalmente à redução do número de casos da doença na população alvo.

**Considerações finais:** De acordo com as evidências atualmente disponíveis, o uso do nirmatrelvir/ritonavir é efetivo e seguro para pacientes com covid-19 leve a moderada não hospitalizados vacinados que apresentam alto risco de agravamento da doença. O impacto orçamentário está sujeito a incertezas já que o número de casos da doença no horizonte temporal da análise é de difícil previsão.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 16ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 1º de novembro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados com idade a partir de 65 anos ou pacientes imunossuprimidos a partir de 18 anos de idade. Os membros do Comitê concordaram na manutenção da indicação de uso, não havendo ampliação do público-alvo, justificada pela restrição orçamentária, considerando que há incremento de custo da aquisição da tecnologia, ainda que haja economia de recursos ao serem evitadas internações e óbitos.

**Consulta Pública:** Das nove contribuições recebidas, cinco contribuições foram de cunho técnico-científico e quatro contribuições de experiência ou opinião. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar o nirmatrelvir/ritonavir. Duas contribuições técnico-científicas sugeriram ampliação da população elegível ao tratamento com o medicamento com a inclusão de indicação para pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e de pacientes adultos com asma grave independentemente da faixa etária. Uma contribuição técnico-científica enviada pela empresa fabricante do medicamento expressou sua concordância com e solicitou a inclusão de informações adicionais no relatório. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram a eficácia e segurança do medicamento para a população alvo.

**Recomendação final da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, após reavaliação, manter a incorporação do nirmatrelvir/ritonavir, no SUS, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos; b) com idade ≥ 65 anos. Foi assinado o registro de deliberação nº 874/2024.

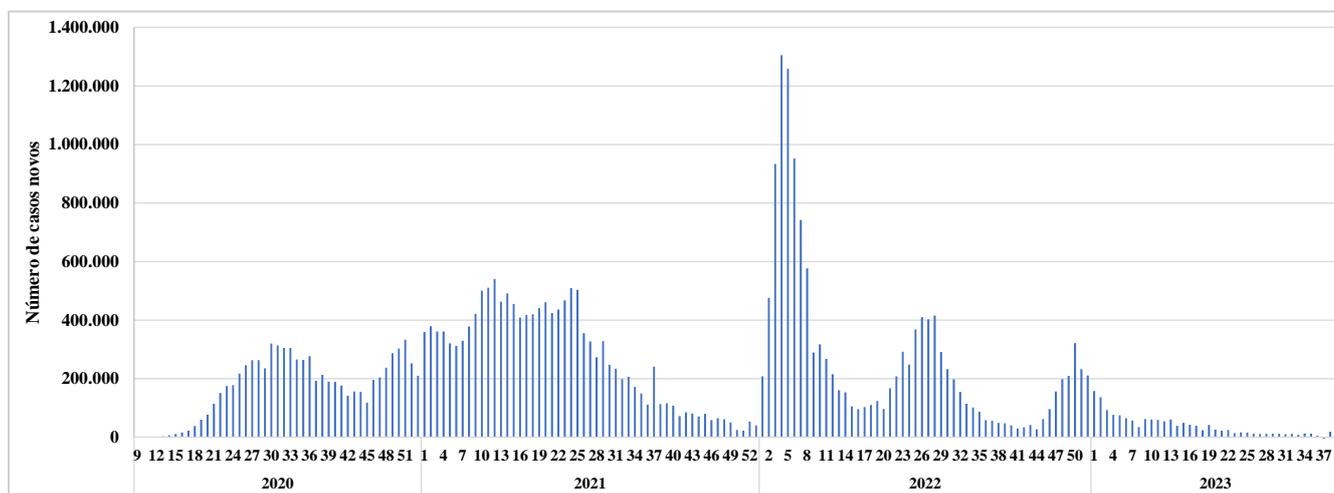
**Decisão:** manter a incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19 para pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal e com idade igual ou superior a 65 anos ou imunocomprometidos com idade igual ou superior a 18 anos, publicada no Diário Oficial da União nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
<b>Preço CMED</b>	Medicamento ainda em processo de precificação.
<b>Preço final proposto para incorporação</b>	US\$ 250,00 por tratamento (equivalente a R\$ 1.325,00*)
<b>Desconto sobre preço CMED</b>	Não se aplica.
<b>Custo de tratamento por paciente</b>	R\$ 1.325,00*
<b>RCUI final</b>	R\$ 132.479,92 por QALY ganho.
<b>População estimada</b>	7.457 pacientes no 1º ano e 45.082 pacientes no 5º ano
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	Economia de -R\$ 23.979.339,61 no 1º ano e -R\$ 144.977.980,15 em cinco anos.

\*1 US\$ = R\$ 5,30

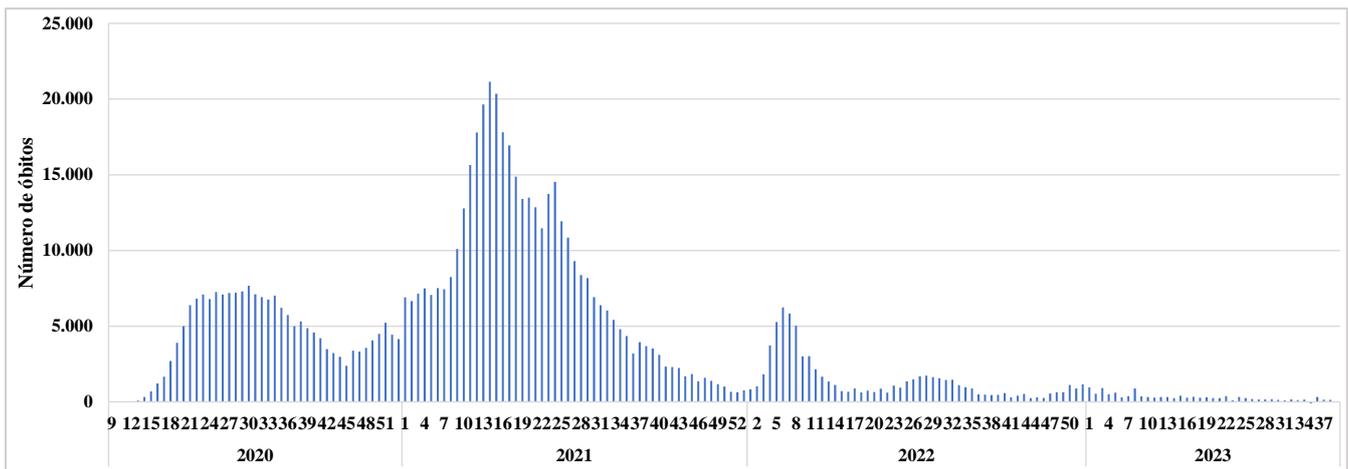
## 4 INTRODUÇÃO

A covid-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1) e deixou de ser considerada uma emergência em saúde pública no Brasil a partir de maio de 2022 (2). Em 29 de setembro de 2023, o Brasil atingiu a marca de 37 milhões de infectados e 705 mil óbitos associados à doença (3). A primeira grande onda de transmissão da covid-19 no país ocorreu entre junho e agosto de 2020 (figura 1), sendo marcada pelo crescimento alarmante das taxas de incidência e mortalidade quando foram registrados até mil óbitos diários (figura 2). A segunda onda de transmissão ocorreu entre março e junho de 2021 e foi associada à variante gama. Esta foi a onda mais letal no Brasil, quando até três mil óbitos eram registrados por dia. Após um período de queda contínua nas taxas de incidência, a chegada da variante ômicron no Brasil nos primeiros meses de 2022, levou ao aumento substancial do número de casos de covid-19. Neste período, foram notificados até cerca de 1,2 milhões de casos em uma única semana (figura 1). O número de óbitos, no entanto, manteve a tendência de queda em relação às ondas de transmissão anteriores (figura 2).



Fonte: Elaboração própria com dados obtidos em <https://covid.saude.gov.br/>

Figura 1 - Número de casos novos de covid-19 registrados no Brasil por semana epidemiológica e ano.



Fonte: Elaboração própria com dados obtidos em <https://covid.saude.gov.br/>

**Figura 2** - Número de óbitos por covid-19 registrados no Brasil por semana epidemiológica e ano.

Atualmente, observam-se as menores taxas de incidência e mortalidade desde o início da pandemia (figuras 1 e 2). Esta queda se deve em grande parte à vacinação contra a doença que foi iniciada em janeiro de 2021. A vacinação conteve o agravamento dos casos e, conseqüentemente, o número de hospitalizações e óbitos (4). No entanto, o surgimento de novas variantes do vírus continua a desafiar a efetividade das vacinas, o que aumenta o risco de agravamento da doença, principalmente entre indivíduos com fatores de risco para doença grave e para menor efetividade vacinal.

Diferentes estudos sugerem que a eficácia das vacinas varia de acordo com características individuais, em especial a idade (5,6). Evidências também já demonstraram uma redução da resposta imune em indivíduos imunossuprimidos (7,8) como, por exemplo, pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (9), pacientes submetidos à diálise (10–16), pacientes com câncer (17), transplantados (18–20) e portadores de doenças hematológicas (21–23). Neste contexto, torna-se importante que estratégias terapêuticas capazes de reduzir o risco de agravamento da doença nestas populações estejam disponíveis.

Nos últimos anos, diferentes medicamentos para tratamento de pacientes com covid-19 foram disponibilizados no mercado brasileiro. Dentre eles, o medicamento de marca Paxlovid® contendo a associação de nirmatrelvir/ritonavir foi incorporado ao SUS em maio de 2022 para pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal e que sejam imunocomprometidos com idade  $\geq 18$  anos ou qualquer paciente com idade  $\geq 65$  anos (24).

O nirmatrelvir é um inibidor peptidomimético da protease do tipo coronavírus 3C (3CL), incluindo a protease SARS-Co V-2 3CL. A inibição da protease 3CL torna a proteína incapaz de processar precursores de poliproteínas o que leva à prevenção da replicação viral (25). O ritonavir não é ativo contra a protease SARS-CoV-2. Sua função é inibir o metabolismo hepático do nirmatrelvir que é mediado pelo CYP3A, proporcionando, assim, concentrações plasmáticas aumentadas de nirmatrelvir (25).

O objetivo do tratamento com nirmatrelvir/ritonavir é evitar a progressão da doença para formas graves, em especial, entre indivíduos que apresentam risco aumentado de complicações decorrentes da covid-19 e menor resposta vacinal. O tratamento deve ser iniciado em até cinco dias a partir do início dos sintomas e tem duração total de cinco dias. A eficácia do nirmatrelvir/ritonavir foi avaliada no ensaio clínico EPIC-HR, um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo e multicêntrico (26). O estudo incluiu 2.246 pacientes com idade a partir de 18 anos infectados por SARS-CoV-2, cujos sintomas haviam se iniciado há não mais que cinco dias, e que apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para agravamento da doença: diabetes, sobrepeso (IMC  $\geq 25$ ), doenças pulmonares crônicas incluindo asma, hipertensão, anemia falciforme, doença renal crônica, distúrbio do desenvolvimento neuromotor, câncer ativo, doença ou tratamento imunossupressor, fumante ou idade  $> 60$  anos, independente de comorbidades.

De acordo com os resultados do estudo EPIC-HR (26), a taxa de eventos estimada de hospitalização ou morte por qualquer causa até o dia 28 após o início do tratamento foi de 0,72% no grupo de pacientes tratados com nirmatrelvir/ritonavir e 6,53% no grupo placebo, uma diferença de risco absoluto de -5,81%; (IC95% -7,78 a -3,84,  $p < 0,001$ ), o que representou uma redução de risco relativo (RRR) de 88,9%. Entre pacientes com sorologia positiva para SARS-CoV-2 antes do início do tratamento, a diferença de risco absoluto foi menor sendo igual a -1,34 (IC95% -2,45 a -0,23).

A análise dos desfechos de segurança no estudo EPIC-HR mostrou que a incidência de quaisquer eventos adversos foi similar entre os grupos nirmatrelvir/ritonavir (22,6%) e placebo (23,9%). Os eventos adversos mais frequentes (incidência  $\geq 1\%$ ) foram disgeusia, diarreia, aumento do D-dímero e da alanina aminotransferase, diminuição da depuração renal da creatinina, dor de cabeça, náusea e vômito, todos considerados não graves (graus 1 e 2). A frequência de eventos adversos graves (grau 3) foi maior no grupo placebo comparativamente aos pacientes tratados com nirmatrelvir/ritonavir (6,6% vs. 1,6%). Os eventos adversos graves mais relatados foram pneumonia por covid-19 e diminuição da depuração renal da creatinina. Ocorreram 13 mortes até o 34º dia de seguimento do estudo. Todas foram consideradas associadas a covid-19 e ocorreram no grupo

placebo. A descrição completa do estudo EPIC-HR e seus resultados pode ser consultada no relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir do Ministério da Saúde (27).

Os resultados do estudo EPIC-HR sugeriram que o tratamento com nirmatrelvir/ritonavir, quando iniciado nos primeiros dias após o início dos sinais e sintomas da covid-19, é capaz de reduzir o risco de agravamento da doença dentre pacientes de alto risco com doença leve a moderada. É importante notar, no entanto, que 66,3% dos pacientes que participaram do estudo receberam a 1ª dose do medicamento em até três dias do início dos sintomas. No contexto de mundo real, o início precoce do tratamento pode representar um desafio quando se considera a diversidade socioeconômica e de acesso aos serviços de saúde no Brasil. Além disso, o estudo incluiu apenas pacientes não vacinados contra covid-19, de forma que a eficácia do nirmatrelvir/ritonavir para pacientes vacinados não foi avaliada neste estudo. Finalmente, a eficácia do tratamento para pacientes infectados com novas variantes é incerta apesar da possibilidade de retenção de sua atividade antiviral frente a novas variantes do vírus.

Outro ponto importante diz respeito à segurança do uso do nirmatrelvir/ritonavir no que tange à ocorrência de interações medicamentosas. O ritonavir é um inibidor da CYP3A4, isoenzima que metaboliza o nirmatrelvir, e sua coadministração é necessária para aumentar as concentrações do nirmatrelvir para o intervalo terapêutico alvo (28). No entanto, esta inibição pode afetar também a metabolização de outros medicamentos comumente utilizados como estatinas, esteroides, hipnóticos sedativos, anticoagulantes e terapias antiarrítmicas. Em alguns casos, seu uso é contraindicado devido ao risco de interações clinicamente significativas que podem levar a eventos adversos com risco de vida (29). Como muitos desses medicamentos são prescritos para a população alvo do nirmatrelvir/ritonavir, existe um risco potencial da ocorrência destas interações medicamentosas, o que pode afetar a segurança do uso do medicamento. Maiores informações sobre as possíveis interações medicamentosas, as formas de mitigação de danos e situações de completa contraindicação do nirmatrelvir/ritonavir podem ser consultadas no relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir do Ministério da Saúde (27).

Considerando que, atualmente, a população brasileira apresenta ampla cobertura vacinal e novas variantes do vírus estão em circulação, é razoável supor que a capacidade de generalização dos achados do estudo EPIC-HR (26) para o cenário brasileiro possa ser reduzida. Além disso, os desafios em se garantir o início precoce do tratamento e a ocorrência de potenciais interações medicamentosas também são fatores que podem afetar a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir na prática clínica. Neste contexto, o presente relatório de reavaliação tem como um de seus objetivos

identificar e avaliar evidências de mundo real sobre a efetividade e segurança do nirmatrelvir/ritonavir, em especial para população que atualmente é elegível ao tratamento no Brasil. Além disso, este relatório se propõe também a avaliar como se deu a difusão do uso da tecnologia desde a sua incorporação e o impacto orçamentário associado.

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O registro regulatório definitivo do nirmatrelvir/ritonavir foi concedido pela ANVISA em 29 de dezembro de 2023, por meio da Resolução RE nº 4.946, de 28 de dezembro de 2023. O quadro 1 apresenta a ficha técnica do medicamento.

**Quadro 1** - Ficha técnica do nirmatrelvir/ritonavir

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Nirmatrelvir + ritonavir
<b>Nome comercial</b>	Paxlovid®
<b>Apresentação</b>	Nirmatrelvir (comprimidos de 150 mg) e ritonavir (comprimidos de 100 mg)
<b>Solicitante do uso emergencial</b>	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda./Pfizer ( Processo: 25351.079249/2022-11)
<b>Fabricante</b>	Nirmatrelvir: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH; Ritonavir: Hetero Drugs Limited, Unit-IX; Hetero Labs Limited, Unit-III.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	O medicamento é indicado para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave.
<b>Indicação proposta</b>	Adultos com Covid-19 leve à moderada não hospitalizados que apresentam alto risco de agravamento da doença.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	300 mg de nirmatrelvir (2 comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (1 comprimido de 100 mg) de 12h em 12h por 5 dias
<b>Patente</b>	O nirmatrelvir não apresenta patente registrada no INPI, porém o ritonavir apresenta: PI 9912010-0 (19/07/99) - patente do composto amorfo, substancialmente puro PI 0401742-0 (13/05/2004) - patente do composto análogo

**Contraindicações:** O medicamento é contraindicado para crianças (menores de 12 anos ou pesando menos de 40 kg), pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Outras contraindicações são discutidas nesse relatório mais adiante, quanto ao não uso ou interrupção de tratamentos durante

o uso, considerando medicamentos altamente dependentes ou indutores potentes da enzima CYP3A4.

**Cuidados e Precauções:** Há escassez de dados sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir em pacientes grávidas, porém há uma vasta experiência com o uso de ritonavir em pacientes grávidas com HIV, e que não identificam um aumento de risco para defeitos congênitos. Se a paciente se encaixa no perfil de risco para potencialmente obter benefícios, os riscos e benefícios de iniciar um tratamento devem ser discutidos. A falta de dados em humanos também se estende para lactantes. Há relatos da presença do ritonavir no leite humano, mas seus efeitos no lactente ou na produção do leite na lactante não são conhecidos. Assim como na gestante, os riscos e benefícios do tratamento devem ser discutidos.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos mais comuns são disgeusia, diarreia, hipertensão e mialgia.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências sobre a efetividade e segurança do uso nirmatrelvir/ritonavir para pacientes com covid-19 que apresentam risco aumentado de agravamento da doença e que sejam vacinados contra a doença, sob a perspectiva do SUS. A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (quadro 2).

**Quadro 2** - Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa

<b>População</b>	Pacientes adultos com diagnóstico de Covid-19, com alto risco de progressão para formas graves da doença, previamente vacinados.
<b>Intervenção</b>	Nirmatrelvir/ritonavir
<b>Comparador</b>	Tratamento padrão <sup>1</sup>
<b>Desfechos</b>	Internação e/ou morte Desfechos de segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos ou estudos observacionais com braço comparador com e sem meta-análise. Adicionalmente estudos observacionais ou randomizados publicados após a data de publicação da revisão sistemática mais recente. Estudos de farmacovigilância

<sup>1</sup>Terapia padrão: de acordo com Ministério da Saúde recomenda-se o uso de corticosteroides e anticoagulantes em pacientes em uso de oxigênio; uso de antimicrobianos somente em caso de suspeita ou presença de infecção bacteriana associada (conforme protocolos institucionais).

A seguinte pergunta de pesquisa foi estabelecida:

**Pergunta:** O nirmatrelvir/ritonavir é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, vacinados e que apresentam alto risco de agravamento da doença?

**Critérios de elegibilidade:** Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO. Especificamente, foram elegíveis revisões sistemáticas que incluíram ensaios clínicos pragmáticos ou estudos de intervenção não randomizados, incluindo estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram a efetividade e segurança do nirmatrelvir/ritonavir na população alvo. Os desfechos de interesse foram frequência de hospitalização e/ou morte e desfechos de segurança.

## 6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

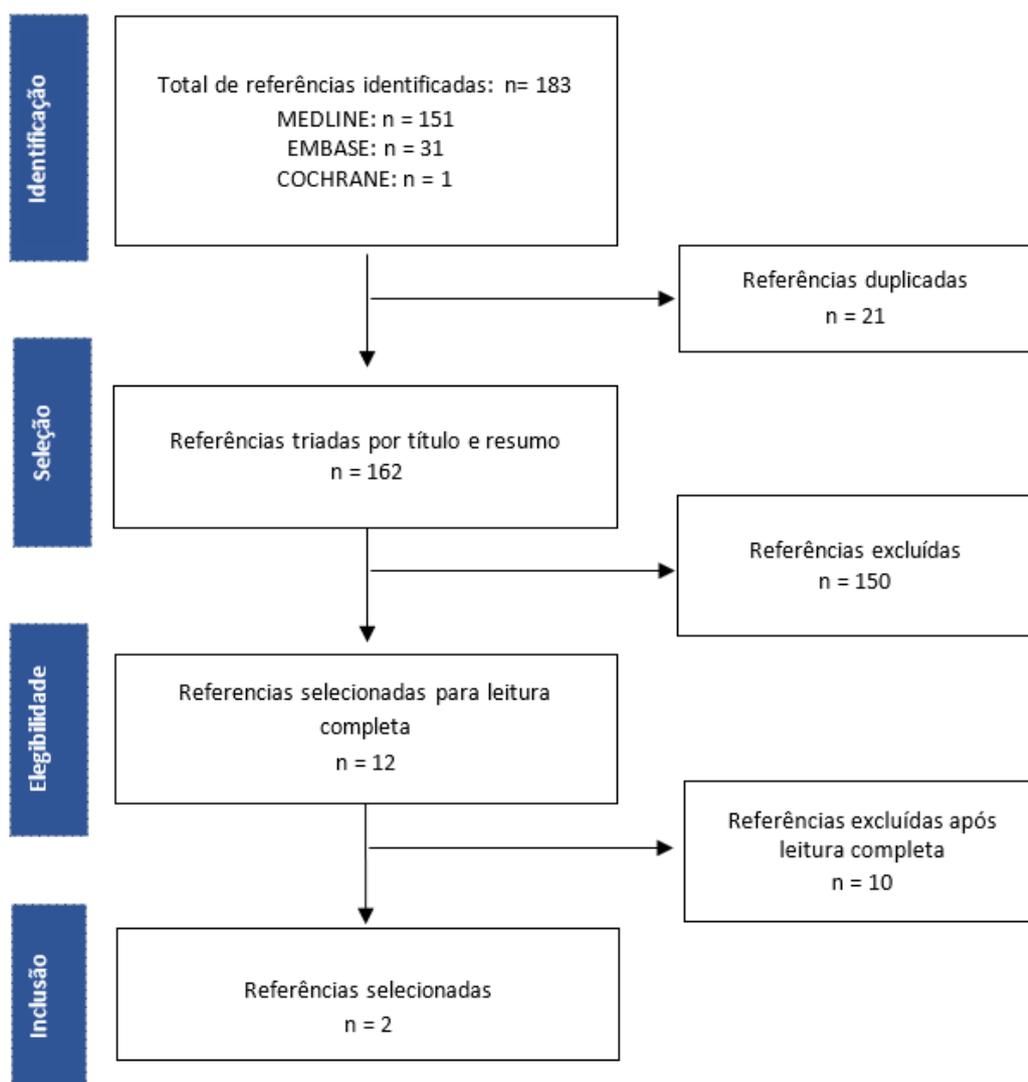
Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Reviews*. A busca foi realizada em 31 de agosto de 2023 e atualizada em 04 de outubro de 2023 utilizando as estratégias de busca apresentadas no quadro 3. A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan<sup>®</sup> (30). Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo). Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel<sup>®</sup>. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas com a presença de um terceiro pesquisador, sempre que necessário.

### Quadro 3 - Estratégias de busca.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	((("nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] AND ("nirmatrelvir"[Supplementary Concept] OR "nirmatrelvir"[All Fields]) AND "or"[Title/Abstract])) OR ("nirmatrelvir*"[Title/Abstract] OR "Paxlovid"[Title/Abstract])) AND (review[Filter] OR systematicreview[Filter])	151
Embase	#2 #1 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) #1 'nirmatrelvir*':ti,ab	31
Cochrane Library	#1 (nirmatrelvir):ti,ab,kw	1
Total de referências selecionadas		2

## 6.2 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 183 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 12 estudos para leitura de texto completo. Destes, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (figura 3).



**Figura 3** - Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos

### 6.3 Descrição dos estudos selecionados

Foram identificadas duas revisões sistemáticas com meta-análise (31,32) que tiveram como objetivo avaliar a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com covid-19 leve a moderada que apresentavam fatores de risco para o agravamento da doença. Ambos os estudos apresentaram análises sobre a população vacinada e seus resultados são descritos a seguir.

#### Souza et al., 2023 (31)

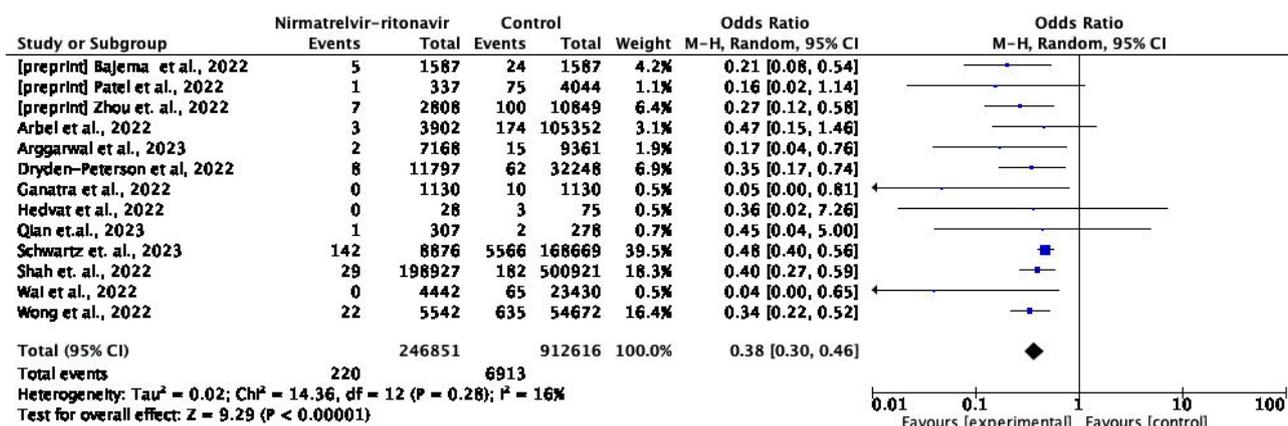
A revisão sistemática com meta-análise de Souza et al. (31), conduzida em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, incluiu estudos observacionais publicados até 4 de

janeiro de 2023 que compararam o nirmatrelvir/ritonavir com cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral em pacientes ambulatoriais com alto risco de desenvolver doença grave e que analisaram os desfechos morte e/ou hospitalização. O risco de viés dos estudos selecionados foi avaliado com a ferramenta ROBINS-I e a certeza da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (33). Para ponderação das estimativas de efeito entre os estudos incluídos na revisão foi utilizado o método de Mantel-Haenszel, o estimador de Sidik-Jonkman para  $\tau^2$  e o ajuste de Hartung-Knapp para o modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade dos resultados da meta-análise foi avaliada pelo teste Q de Cochran e pela estatística  $I^2$ .

Um total de 16 estudos (34–49) foram incluídos na revisão, os quais totalizaram 1.482.923 de pacientes de cinco diferentes países (Canadá, China, Estados Unidos, Israel e Reino Unido). Todos os estudos analisaram dados de coortes retrospectivas obtidos a partir de bases de dados eletrônicas de estabelecimentos de saúde coletados entre janeiro de 2021 e outubro de 2022.

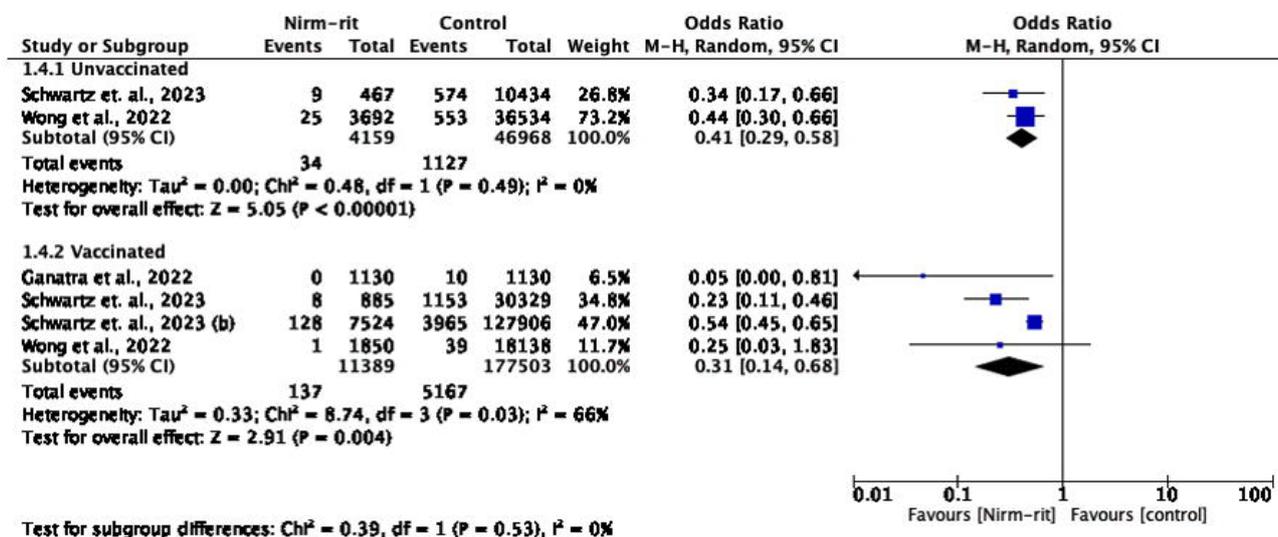
Todos os pacientes elegíveis ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir avaliados nos estudos incluídos na meta-análise atendiam ao critério de alto risco para agravamento da covid-19. Em oito estudos o critério de início de tratamento até cinco dias a partir do início dos sintomas foi estrito, enquanto nos demais seis estudos este critério foi flexibilizado para até 10 dias e para dois estudos, esta informação não estava disponível. O risco de viés dos estudos selecionados variou de baixo a moderado para o desfecho mortalidade. Para o desfecho hospitalização em até 35 dias após o início do tratamento, o risco de viés foi considerado alto para nove dos onze estudos que relataram este desfecho.

Um total de 13 estudos reportaram dados sobre mortalidade referentes a 1.159.467 pacientes, dos quais 7.133 morreram (figura 4). Em comparação ao tratamento padrão, o nirmatrelvir/ritonavir reduziu o risco de morte em 62% (OR= 0,38; IC95% 0,30 - 0,46) (figura 4) evidência considerada como de certeza moderada. Na análise de subgrupos de acordo com o *status* vacinal, o nirmatrelvir/ritonavir reduziu o risco de morte tanto para pacientes não vacinados (OR = 0,41; IC95% 0,29 a 0,58) quanto no grupo de pacientes vacinados (OR = 0,31; IC95% 0,14 a 0,68) não havendo diferença significativa entre estes grupos (figura 5).



Fonte: Reproduzido de Souza et al. (31)

Figura 4 - Forest plot da mortalidade por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento.

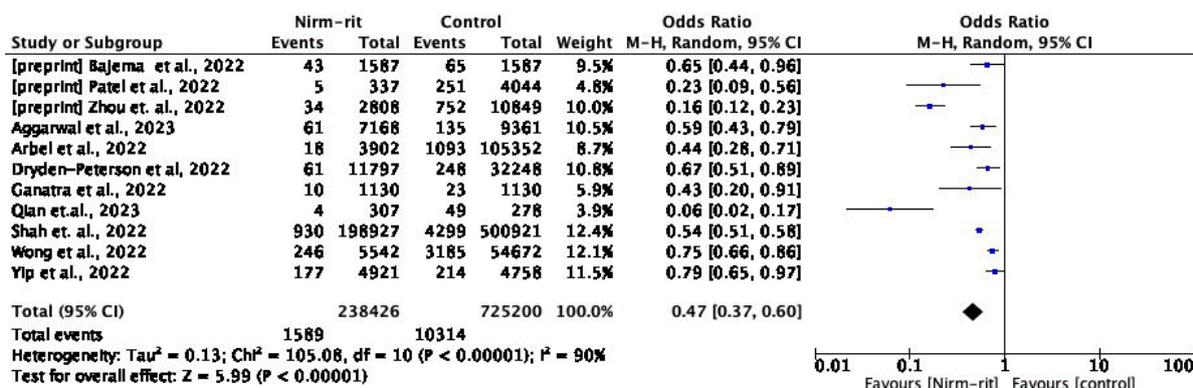


Fonte: Reproduzido de Souza et al.(31)

Figura 5 - Forest plot da mortalidade por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com *status* vacinal.

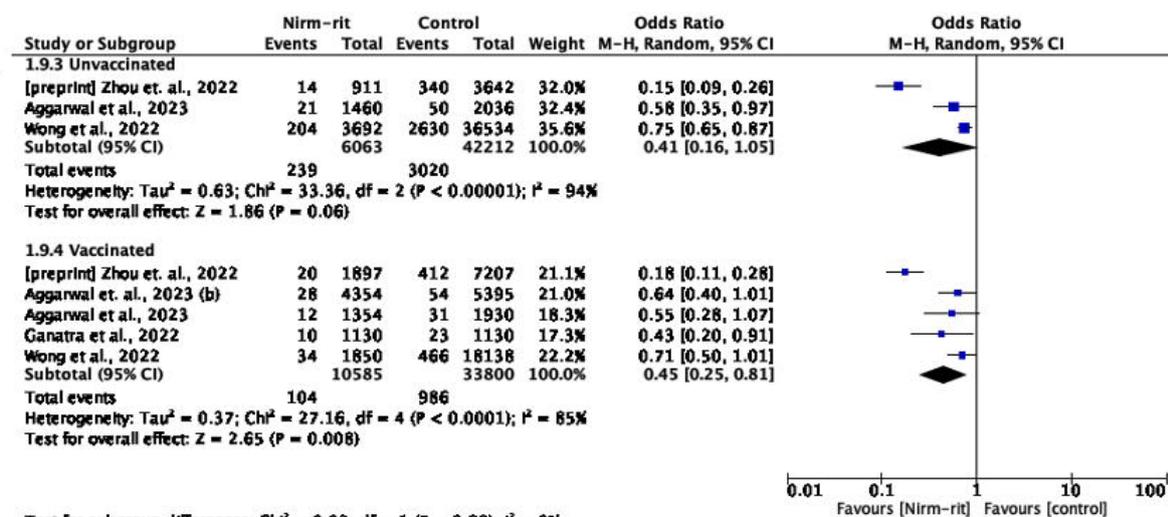
Um total de 11 estudos reportaram resultados para o desfecho hospitalização por qualquer causa em até 35 dias após o início do tratamento, totalizando 963.626 pacientes e 11.903 eventos (figura 6). Comparativamente ao tratamento padrão, o uso de nirmatrelvir/ritonavir levou a uma redução de 53% na frequência de hospitalização (OR = 0,47; IC95% 0,37 a 0,60), porém a certeza sobre a evidência deste desfecho foi considerada muito baixa (figura 6). O efeito benéfico do nirmatrelvir/ritonavir na redução do risco de hospitalização também foi verificado no subgrupo de pacientes vacinados. Um total de quatro estudos reportaram este desfecho de acordo com o status vacinal dos pacientes e para ambos os subgrupos, não vacinados (OR= 0,41; IC95% 0,16 a 1,05) e vacinados (OR = 0,45; IC95% 0,25 a 0,81),

houve redução do risco de hospitalização (figura 7) variando de cerca de 60% de redução para não vacinados a cerca de 5% em vacinados.



Fonte: Reproduzido de Souza et al. (31)

Figura 6 - Forest plot da hospitalização por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento.

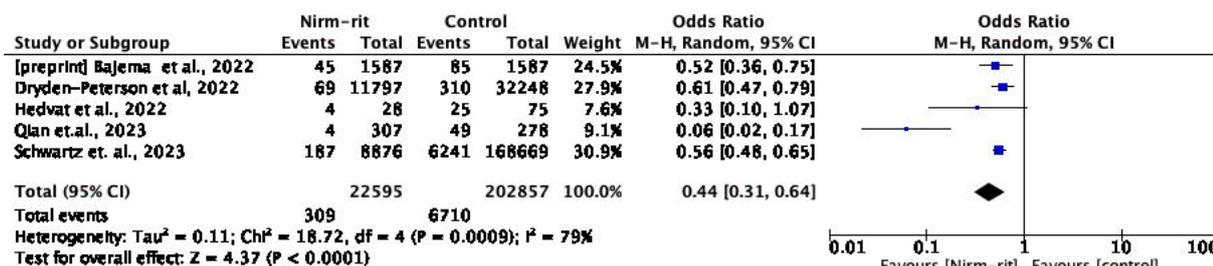


Fonte: Reproduzido de Souza et al. (31)

Figura 7 - Forest plot da hospitalização por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com *status* vacinal.

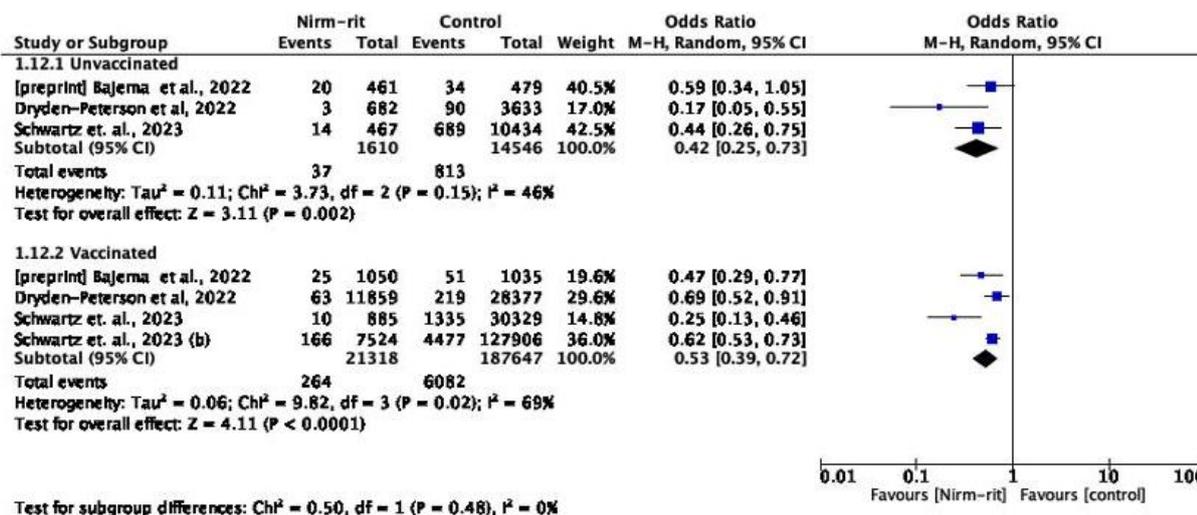
Um total de cinco estudos relataram o desfecho composto hospitalização ou morte por qualquer causa, os quais incluíram 225.452 pacientes e 7.019 eventos (figura 8). O nirmatrelvir/ritonavir reduziu o risco de hospitalização ou morte em 56% (OR = 0,44; IC95% 0,31 a 0,64), evidência avaliada como de certeza moderada (figura 8). O mesmo efeito de redução de risco foi observado para os subgrupos de pacientes vacinados e não vacinados, em que o risco do

desfecho foi reduzido em 47% (OR = 0,53; IC95% 0,39 a 0,72) e 58% (OR= 0,42; IC95%: 0,24 a 0,73), respectivamente (figura 9).



Fonte: Reproduzido de Souza et al. (31)

**Figura 8** - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento.



Fonte: Reproduzido de Souza et al. (31)

**Figura 9** - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com *status* vacinal.

Souza et al. (31) concluíram que os efeitos positivos do tratamento com nirmatrelvir/ritonavir observado no ensaio clínico EPIC-HR (50) para pacientes com risco aumentado de progressão para doença grave foram também observados no contexto do mundo real, apesar da magnitude do efeito observado ter sido menor, já que no ensaio clínico a redução da ocorrência de hospitalização ou morte foi de 88,9% (50). As diferenças observadas na eficácia do tratamento com nirmatrelvir/ritonavir, tanto em relação ao ensaio clínico quanto entre os estudos observacionais, refletem os desafios impostos pelas significativas variações interindividuais no covid-19 (31). Ainda

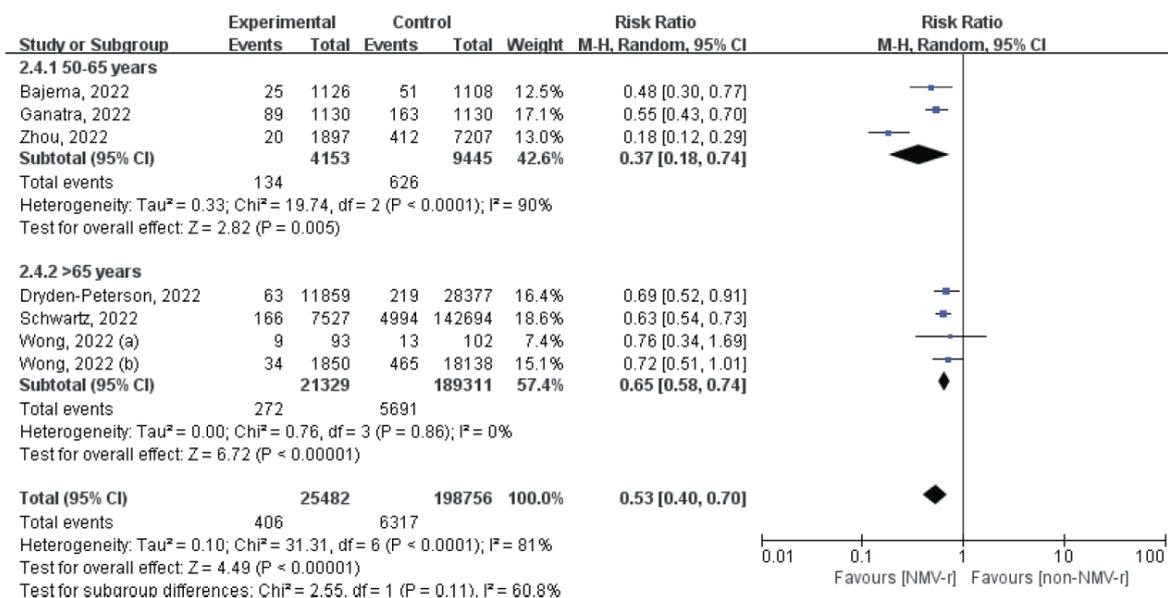
segundo os autores, as análises de subgrupo mostraram que a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir se mantém independentemente do *status* vacinal do paciente, tendo sido observada uma redução do risco de morte e hospitalização significativa mesmo entre pacientes previamente vacinados.

### **Li et al., (2023)** (32)

A revisão sistemática com meta-análise de Li et al. (32) teve por objetivo avaliar a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir para pacientes com covid-19 previamente vacinados e com alto risco de progressão da doença. As buscas incluíram estudos publicados entre 01 de janeiro de 2020 e 8 de janeiro de 2023. A revisão incluiu sete estudos observacionais que totalizaram 224.238 pacientes vacinados. Todos os estudos incluídos na revisão de Li et al. (32) também foram selecionados na revisão de Souza et al. (31) no entanto, Li et al. realizaram uma análise de subgrupos de acordo com a completude do esquema vacinal dos pacientes.

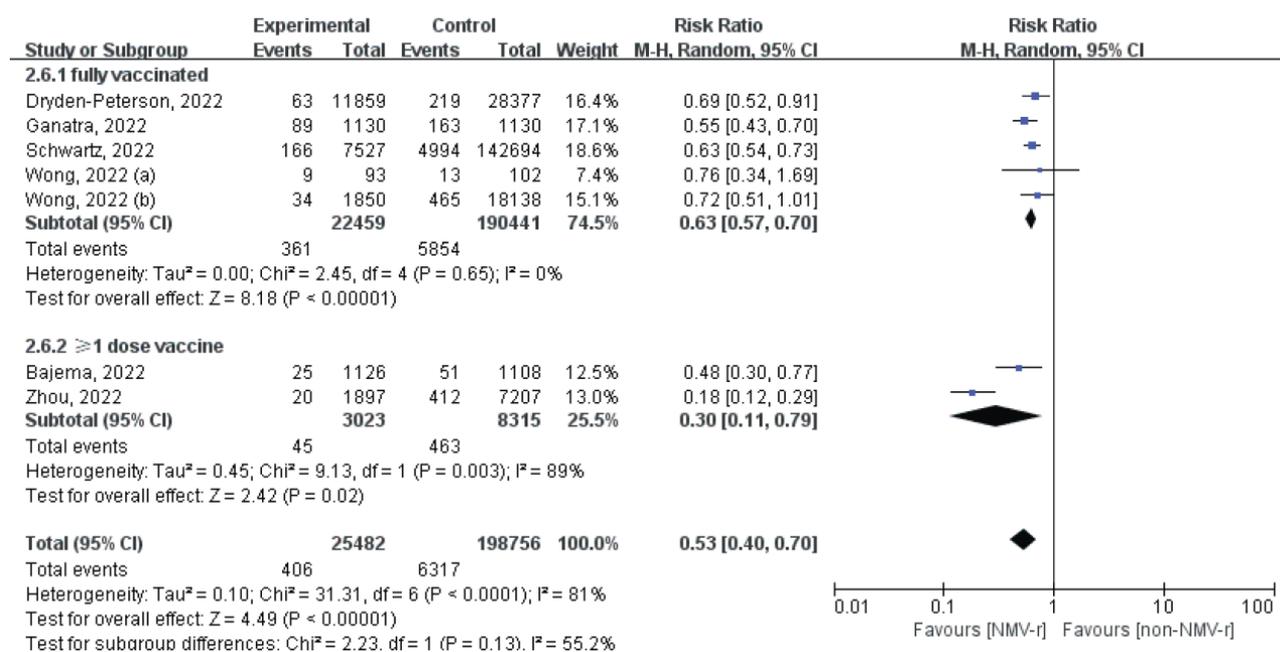
Assim como Souza et al. (31), Li et al encontraram que o nirmatrelvir/ritonavir é efetivo na redução do risco de hospitalização ou morte entre pacientes vacinados, levando a uma redução de risco 47% para este desfecho (RR = 0,53; IC95% 0,40 a 0,70;  $I^2 = 81\%$ ), uma redução semelhante à estimada por Souza et al. (31). O tratamento com nirmatrelvir/ritonavir também levou à redução da mortalidade por qualquer causa dentre pacientes vacinados (RR = 0,40; IC95% 0,19 a 0,85;  $I^2 = 23\%$ ), uma redução menor do que a estimada por Souza et al. (31).

Li et al. (32) encontram que o nirmatrelvir é mais efetivo na redução do risco de hospitalização ou morte entre pacientes vacinados com idade entre 50 e 65 anos (RR = 0,37) comparativamente a pacientes vacinados com idade superior a 65 anos (RR = 0,65) (figura 10). Também encontraram que o nirmatrelvir/ritonavir é mais efetivo entre pacientes que receberam pelo menos uma dose da vacina (RR = 0,30) em comparação com pacientes com esquema vacinal completo (RR = 0,63), porém este resultado está sujeito a uma heterogeneidade substancial ( $I^2 = 89\%$ ) (figura 11).



Fonte: Reproduzido de Li et al. (32)

Figura 10 - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa em pacientes vacinados de acordo com a idade.



Fonte: Reproduzido de Li et al. (32)

Figura 11 - Forest plot da hospitalização ou morte por qualquer causa até 35 dias após o início do tratamento de acordo com status vacinal.

## 6.4 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática foi realizada com as ferramentas AMSTAR-2 (*A Critical Appraisal Tool For Systematic Reviews That Include Randomised Or Non-Randomised Studies Of Healthcare Interventions, Or Both*) uma atualização da ferramenta AMSTAR (51). Esta ferramenta contempla revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados e é composta por 16 questões distribuídas em sete domínios, a saber: registro de protocolo; adequação de pesquisa bibliográfica; justificativa para exclusão de estudos individuais; risco de viés dos estudos individuais; adequação dos métodos meta-analíticos; consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão e avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação. Os resultados da avaliação de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 são apresentados no quadro 4.

**Quadro 4** - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Estudo	Tipo de estudo	Intervenção	Desfechos	AMSTAR-2
Souza, et al (2023) (31)	Revisão sistemática	Nirmatrelvir/ritonavir	Morte por qualquer causa; Hospitalização por qualquer causa; Hospitalização ou morte por qualquer causa.	Baixa <sup>1</sup>
Li et al., (2023) (32)	Revisão sistemática	Nirmatrelvir/ritonavir	Morte por qualquer causa; Hospitalização ou morte por qualquer causa.	Baixa <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Não incluíram lista de estudos excluídos e justificativa das exclusões

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. Os resultados por desfecho são apresentados no quadro 5.

## Quadro 5 - Avaliação da certeza global da evidência de acordo com o sistema GRADE.

**Pergunta:** Nirmatrelvir/ritonavir comparado a cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral para hospitalizações ou mortes por covid-19

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirmatrelvir/ritonavir	cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Morte e/ou hospitalização depois do início do tratamento (seguimento: 35 dias)</b>												
5	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	309/22595 (1.4%)	6710/202857 (3.3%)	<b>OR 0.44</b> (0.31 para 0.64)	<b>18 menos por 1.000</b> (de 23 menos para 12 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Morte e/ou hospitalização depois do início do tratamento no subgrupo de vacinados (seguimento: 35 dias)</b>												
3	estudo observacional	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	nenhum	264/21318 (1.2%)	6082/187647 (3.2%)	<b>OR 0.53</b> (0.39 para 0.72)	<b>15 menos por 1.000</b> (de 20 menos para 9 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Hospitalização por todas as causas (seguimento: 35 dias)</b>												
11	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	nenhum	1589/238426 (0.7%)	10314/725200 (1.4%)	<b>OR 0.47</b> (0.37 para 0.60)	<b>7 menos por 1.000</b> (de 9 menos para 6 menos)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
<b>Hospitalização por todas as causas no subgrupo de vacinados (seguimento: 35 dias)</b>												

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirmatrelvir/ritonavir	cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	estudo observacional	grave <sup>f</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	nenhum	104/10585 (1.0%)	986/33800 (2.9%)	<b>OR 0.45</b> (0.25 para 0.81)	<b>16 menos por 1.000</b> (de 22 menos para 5 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

**Mortalidade por todas as causas no subgrupo de vacinados (seguimento: 35 dias)**

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	137/11395 (1.2%)	5121/178998 (2.9%)	<b>OR 0.31</b> (0.14 para 0.68)	<b>20 menos por 1.000</b> (de 25 menos para 9 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------	---------

**Mortalidade por todas as causas (seguimento: 35 dias)**

12	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	220/242409 (0.1%)	6848/889186 (0.8%)	<b>OR 0.41</b> (0.35 para 0.48)	<b>5 menos por 1.000</b> (de 5 menos para 4 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
----	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

**Morte por todas as causas ou hospitalização entre vacinados (seguimento: 30 dias)**

6	estudo observacional	grave <sup>h</sup>	grave <sup>i</sup>	não grave	não grave	nenhum	406/25482 (1.6%)	6317/198756 (3.2%)	<b>RR 0.53</b> (0.40 para 0.70)	<b>15 menos por 1.000</b> (de 19 menos para 10 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirmatrelvir/ritonavir	cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Morte por todas as causas ou hospitalização entre vacinados e subgrupo 50-65 anos (seguimento: 30 dias)**

3	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>l</sup>	não grave	não grave	nenhum	134/4153 (3.2%)	626/9445 (6.6%)	<b>RR 0.37</b> (0.18 para 0.74)	<b>42 menos por 1.000</b> (de 54 menos para 17 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

**Morte por todas as causas ou hospitalização entre vacinados e subgrupo > 65 anos (seguimento: 30 dias)**

3	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	272/21329 (1.3%)	5691/189311 (3.0%)	<b>RR 0.65</b> (0.58 para 0.74)	<b>11 menos por 1.000</b> (de 13 menos para 8 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

**Morte por todas as causas ou hospitalização entre completamente vacinados (seguimento: 30 dias)**

4	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	nenhum	361/22459 (1.6%)	5854/190441 (3.1%)	<b>RR 0.63</b> (0.57 para 0.70)	<b>11 menos por 1.000</b> (de 13 menos para 9 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirmatrelvir/ritonavir	cuidado padrão ou nenhum medicamento antiviral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Morte por todas as causas ou hospitalização entre vacinados ≥1 dose (seguimento: 30 dias)**

2	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	grave <sup>k</sup>	não grave	não grave	nenhum	45/3023 (1.5%)	463/8315 (5.6%)	<b>RR 0.30</b> (0.11 para 0.79)	<b>39 menos por 1.000</b> (de 50 menos para 12 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	----------------	-----------------	------------------------------------	--	---------------------	---------

**Morte por todas as causas (seguimento: 30 dias)**

3	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	132/10600 (1.2%)	4477/162064 (2.8%)	<b>RR 0.40</b> (0.19 para 0.85)	<b>17 menos por 1.000</b> (de 22 menos para 4 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	--------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

- Baixa qualidade metodológica no AMSTAR 2. Estudo não apresenta protocolo, a busca não contemplou literatura cinzenta, nem consulta aos especialistas. Não revela motivos de exclusão dos estudos não incluídos. Ademais os estudos individuais tiveram sério risco de viés no ROBINS I.
- Presença de heterogeneidade clínica, incluiu pacientes vacinados e não vacinados; o estudo de Qian incluiu pacientes com doença reumatológica autoimune; Hedvat incluiu pacientes transplantados e o estudo de Bajema avaliou o uso do nirmatrelvir/ritonavir+ molnupiravir.
- Estudos individuais com risco de viés sério do ROBINS I. Penalização por dados perdidos nos três estudos e por mensuração de desfecho em dois estudos.
- Heterogeneidade mensurada pelo I2 na meta-análise de 69%. Variação quanto ao tempo de seguimento e a variante predominante. Presença de co-intervenção em um dos estudos (nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir).
- A medida sumária apresentada pela meta-análise revelou heterogeneidade elevada I2=90% p < 0,00001. Heterogeneidade clínica quanto a presença de comorbidades. Variação quanto ao tempo de seguimento, variante predominante, população inclui pacientes com covid, doença reumatológica autoimune e estudo que incluiu o molnupiravir como co-intervenção.
- Risco de viés sério e crítico nos estudos individuais. Penalização quanto a seleção, mensuração de desfechos, dados perdidos e viés de classificação.

- g. Heterogeneidade clínica observada: variação na idade de inclusão dos participantes nos estudos, variação no tempo de seguimento e quanto a variante predominante. I<sup>2</sup>=85% na meta-análise.
- h. Risco de viés crítico nos estudos individuais
- i. Heterogeneidade 81% em meta-análise. Presença de pacientes completamente e parcialmente vacinados.
- j. Heterogeneidade 90% em meta-análise.
- k. Heterogeneidade de 89% em meta-análise

## 6.5 Evidências adicionais

As revisões sistemáticas de Souza et al. (31) e Li et al. (32), apesar recentes, incluíram artigos publicados até o início de janeiro de 2023. Por isso, a fim de identificar estudos relevantes para o escopo deste relatório publicados após esta data, as buscas foram reproduzidas nas mesmas bases bibliográficas sem a utilização dos filtros de revisões sistemáticas e incluindo apenas estudos publicados em 2023. Foram considerados elegíveis artigos completos sobre ensaios clínicos pragmáticos ou estudos de intervenção não randomizados, incluindo estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram a efetividade e segurança do nirmatrelvir/ritonavir em comparação ao cuidado padrão em pacientes imunossuprimidos ou com idade maior ou igual a 65 anos vacinados. Apenas estudos com tamanho amostral maior que 100 foram incluídos. Os desfechos de interesse foram frequência de hospitalização ou morte e desfechos de segurança.

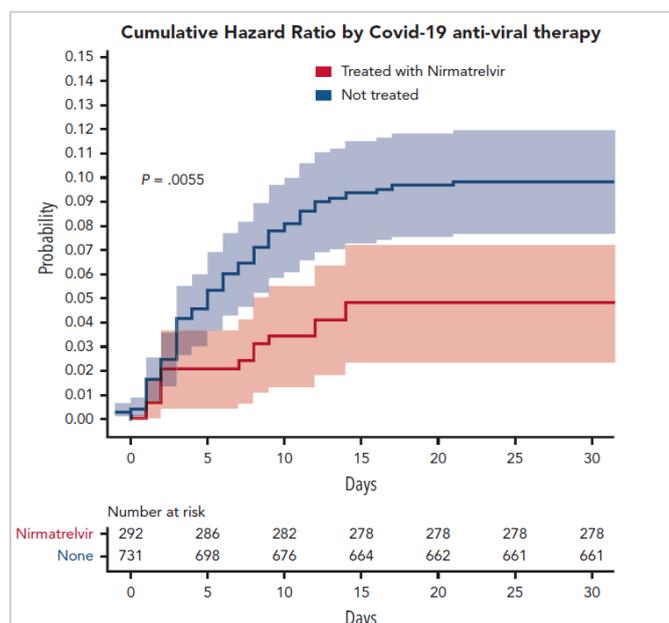
Foram identificados quatro estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, os quais serão brevemente descritos a seguir. Todos os estudos identificados são estudos observacionais que analisaram coortes retrospectivas de pacientes imunossuprimidos ou com idade acima de 65 anos cujos dados foram obtidos a partir de bases administrativas de dados. O fluxograma PRISMA e os motivos de exclusão dos artigos não incluídos encontram-se no Apêndice 4.

O estudo de Paraskevis et al (52) teve por objetivo avaliar a efetividade de antivirais em pacientes com SARS-CoV-2. Trata-se de um estudo nacional conduzido na Grécia que incluiu 13.861 pacientes diagnosticados com covid-19 com idade acima de 65 anos que receberam nirmatrelvir/ritonavir e o mesmo número de controle pareados por idade. Cerca de 37,5% dos pacientes tinham idade igual ou maior que 80 anos e 90,2% apresentavam o esquema vacinal básico completo. As comorbidades mais frequentes foram doenças cardiovasculares (69,8%), diabetes mellitus tipo 2 (27,6%) e obesidade (índice de massa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; 16,2%). Informações sobre eventos adversos ao medicamento estavam disponíveis para 3.274 pacientes sendo os mais frequentes eventos gastrointestinais, alergias, dor de cabeça/tontura. Os resultados das análises de regressão logística multivariada sobre a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir mostraram que pacientes tratados com o medicamento apresentaram cerca de 70% menor chance de hospitalização (exceto em UTI) ou morte que pacientes não tratados (OR = 0,31; IC95% 0,27 a 0,36,  $p < 0,001$ ). Este efeito se manteve no grupo de pacientes recentemente vacinados (OR = 0,53; IC95% 0,44 a 0,63,  $p < 0,001$ ) ou vacinados há mais de 6 meses (OR = 0,49; IC95% 0,41 a 0,59  $p < 0,001$ ). A chance de morte foi significativamente menor (cerca de 70% a menos) para os pacientes que

receberam tratamento antiviral (OR = 0,28; IC95% 0,22 a 0,36,  $p < 0,001$ ), inclusive entre pacientes recentemente vacinados (OR = 0,42; IC95% 0,32 a 0,55,  $p < 0,001$ ) e aqueles vacinados há mais de 6 meses (OR = 0,25; IC95% 0,18 a 0,34,  $p < 0,001$ ).

O estudo de Dormuth et al. (53) teve como objetivo analisar o desfecho composto morte ou hospitalização associada à COVID-19 em 28 dias em diferentes coortes de indivíduos extremamente vulneráveis que tiveram acesso ao nirmatrelvir/ritonavir no Canadá. Dentre elas, as coortes 1 (CEV1) e 2 (CEV2) incluíram 280 pacientes com imunossupressão grave e 1.314 pacientes com imunossupressão moderada, respectivamente. Cada coorte foi comparada com o mesmo número de controles pareados. A mediana da idade e percentual de mulheres na coorte CEV1 foram 61 anos (IQR 46 a 74) e 60,9% e na coorte CEV2 63 anos (IQR 49 a 76) e 60,5%. Na coorte CEV2 97,2% dos pacientes receberam pelo menos uma dose de vacina contra covid-19, enquanto na coorte CEV 3 este percentual foi de 94,5%. As condições de base dos pacientes incluíram uso de medicamento imunossupressor, diabetes, doença renal, insuficiência cardíaca e condições neurológicas. Em ambas as coortes, pacientes tratados com nirmatrelvir/ritonavir apresentaram menor risco de hospitalização ou morte, sendo a diferença de risco igual a -2,5% (IC95% -4,8% a -0,2%) no grupo CEV1 e -1,7% (IC95% -2,9% a -0,5%) no grupo CEV2, o que correspondeu a riscos relativos iguais a 0,22 (IC95% 0,05 a 12) e 0,51 (IC95% 0,31 a 0,84), respectivamente.

O estudo de Tadmor et al. (54) teve como objetivo avaliar a efetividade do nirmatrelvir/ritonavir em pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) infectados com SARS-CoV-2 em Israel. Um total de 1.080 pacientes com LMC com covid-19 foram incluídos no estudo, dos quais 35% eram mulheres. A mediana de idade foi igual a 71 anos e 95% dos pacientes receberam ao menos duas doses da vacina contra covid-19. Um total de 292 pacientes foram tratados com nirmatrelvir/ritonavir. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 1 dia (IQR 1 a 1) e uma média de 0,94 dias. A associação entre o uso do nirmatrelvir/ritonavir e a ocorrência de hospitalização ou morte foi avaliada por um modelo de regressão multivariado de riscos proporcionais de Cox a fim de realizar o ajuste por possíveis fatores de confundimento. O uso do nirmatrelvir/ritonavir foi associado a uma redução de risco de 52% (HR = 0,48; IC95% 0,13 a 0,63;  $p = 0,002$ ). A curva de HR acumulado é apresentada na figura 12.



Fonte: reproduzido de Tadmor et al. (54).

**Figura 12** - Curva de *hazard ratio* acumulado para pacientes tratados ou não com nirmatrelvir/ritonavir

Finalmente, o estudo de Kim et al. (55) foi um estudo nacional realizado na Coreia do Sul que incluiu um total de 1.936.925 pacientes dos quais 420.966 foram tratados com nirmatrelvir/ritonavir. Destes, cerca de 89,6% tinham idade  $\geq 60$  anos. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (40,6%), hiperlipidemia (21,1%) e diabetes (20,4%). Mais de 95% dos pacientes incluídos na análise haviam recebido pelo menos uma dose da vacina contra o SARS-CoV-2. O risco de hospitalização ou morte foi significativamente menor no grupo tratado com nirmatrelvir/ritonavir, independentemente da idade, sexo ou *status* vacinal. A razão de chances ajustada (OR [IC95%]) para a população total que recebeu o tratamento foi de 0,568 (0,534 a 0,604). Em adultos com idade  $\geq 60$  anos a OR ajustada foi de 0,540 (0,507 a 0,575), para com idade  $\geq 70$  foi de 0,537 (0,562–0,690) e para maiores de 80 anos 0,551 (0,510 a 0,595). A OR ajustada para pacientes não vacinados e vacinados foram 0,392 (0,342 a 0,449) e 0,628 (0,586 a 0,673), respectivamente.

## 6.6 Estudos de farmacovigilância

A análise de segurança final do estudo EPIC-HR mostrou que o nirmatrelvir/ritonavir apresenta um perfil de segurança satisfatório, sendo os eventos adversos mais frequentemente relatados aqueles considerados leves a moderados. Apesar disso, sabe-se que a probabilidade de detecção de eventos adversos graves, comumente raros ou muito raros, durante os ensaios clínicos é limitada devido ao reduzido número de indivíduos expostos à tecnologia durante a fase de pesquisa clínica. Neste contexto, os estudos de farmacovigilância são fundamentais para determinar o perfil de segurança de um medicamento. Agências internacionais como *European Medicines Agency* (EMA) *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária monitoram ativamente a segurança dos medicamentos em uso pela população por meio de seus sistemas de farmacovigilância que se baseiam principalmente nas notificações de eventos adversos encaminhadas aos sistemas nacionais de cada país.

Durante as buscas bibliográficas realizadas sobre a efetividade e segurança do nirmatrelvir/ritonavir, foram identificadas publicações sobre estudos de farmacovigilância que tiveram por objetivo avaliar o perfil de segurança do medicamento na fase pós-comercialização, ou seja, quando a tecnologia já está disponível no mercado para utilização. O nirmatrelvir/ritonavir, em especial, está associado a potenciais interações medicamentosas o que reafirma a importância deste tipo de estudo. A seguir são apresentados os resultados dos estudos identificados.

O estudo de Li et al. (56) analisou dados obtidos a partir do sistema *Adverse Event Reporting System* (FAERS) que é o sistema do FDA americano que recebe as notificações de suspeitas de eventos adversos. Foram incluídas notificações recebidas no sistema até julho de 2022. Os autores realizaram uma análise de desproporcionalidade que consiste em calcular a medida ROR (do inglês, *reported odds ratio*) a qual expressa a extensão pela qual um evento adverso notificado está associado a uma intervenção suspeita comparativamente a outras intervenções na base de dados (57). Este tipo de análise investiga os chamados sinais em farmacovigilância que é um conjunto de dados que sugere a existência de uma possível relação causal entre um medicamento e um evento adverso. É uma das análises atualmente utilizadas em vários sistemas de notificação espontânea nacionais, incluindo o Centro de Monitoramento de Eventos Adversos da Organização Mundial de Saúde, para o monitoramento e avaliação da segurança pós-comercialização de medicamentos (58,59). É importante ressaltar, no entanto, que este tipo de análise consiste em um estudo

exploratório no contexto da detecção do evento adverso e não pode ser considerado como o risco verdadeiro ou afirmação de causa e efeito (58).

O estudo de Li et al (56) encontrou que, no período analisado, foram notificados um total de 11.997 possíveis eventos adversos (EA) relacionados ao nirmatrelvir/ritonavir na base FAERS. O EA mais frequentes foi a recorrência da doença (40,43%) seguido por disgeusia (17,55%), diarreia (8,80%), náusea (5,31%), dor de cabeça (4,77%), febre (2,99%), vômitos (2,88%) e mal-estar (2,76%). A maioria dos eventos foi classificada como grau 2 e 3. Um total de 59 óbitos e 61 EA graves que ameaçaram a vida do paciente foram notificados, no entanto, é necessário ressaltar que se tratam de notificações em que a causalidade entre o medicamento e o evento ainda não foi estabelecida. A análise de desproporcionalidade mostrou que dentre os sinais em farmacovigilância associados ao nirmatrelvir/ritonavir, os mais intensos foram aqueles relacionados à recorrência da doença (ROR = 212,01; IC95% 162,85 a 276,01) e digeusia (ROR = 66,04; IC95% 52,11 a 83,69). Os autores concluíram que o risco de eventos adversos graves em pacientes tratados com nirmatrelvir/ritonavir é baixo, o que está em linha com os resultados de segurança do ensaio clínico pivotal EPIC-HR. No entanto chama atenção que a associação entre o medicamento e a recorrência da doença merece investigações adicionais.

Zhuang et al. (60) realizaram estudo semelhante com dados do FAERS, porém incluíram dados de notificações até dezembro de 2022, resultando na inclusão de 26.846 notificações. A recorrência da doença (ROR = 413,2; IC95% 395,6 a 431,59]), disgeusia (ROR = 110,84; IC95% 106,04 a 115,85]) permaneceram como principais sinais de segurança. Além destes receberam destaque também a anosmia (ROR = 15,21; IC95% 12,76 a 18,11), ageusia (ROR = 9,80; IC95% 8,50 a 11,3) e urticária (ROR = 1,91; IC95% 1,69 a 2,17). Além disso, a dor abdominal superior e a reações dermatológicas foram dois sinais de segurança específicos do nirmatrelvir. Para população de gestantes, foi verificado um aumento significativo para condições potencialmente fatais (ROR = 8,00; IC95% 1,77 a 36,20), porém concluem que o monitoramento continuado sobre a segurança do medicamento e necessário para melhor compreensão deste perfil.

O estudo de Bihan et al. (61) utilizou dados do sistema de farmacovigilância francês (BNPV, *base nationale de pharmacovigilance*) a fim de avaliar o perfil de segurança do nirmatrelvir/ritonavir, com atenção especial à ocorrência de interações medicamentosas. Diferentemente dos estudos de Li et al. (56) e Zhuang et al. (60), os dados utilizados neste estudo foram de eventos adversos já validados quanto à imputabilidade por centros de farmacovigilância franceses. Durante o ano de 2022, um total de 228 relatos de eventos adversos (dos quais 91 graves,

incluindo 10 mortes) foi identificado. Destes, 30 (13,1%) estavam associados a interações medicamentosas, principalmente com sobredose de imunossupressores (14 envolvendo tacrolimo e 2 relacionados a ciclosporina). No entanto, segundo os autores, para a maioria dos relatos de interações com tacrolimo (11 de 14), as recomendações de descontinuação ou ajuste de dose não foram respeitadas ou realizadas corretamente. Em geral, o desfecho da interação medicamentosa foi favorável após a descontinuação do nirmatrelvir/ritonavir ou suspensão/ajuste de dose do imunossupressor. Os relatos de interações que não envolveram imunossupressores incluíram principalmente anticoagulantes (n = 6). Do total de 10 desfechos fatais relatados (7 mulheres e 3 homens com uma idade média de 86 anos), nenhuma interação medicamentosa com nirmatrelvir/ritonavir foi identificada como causa direta ou indireta.

Neste estudo, os autores também apresentaram uma análise exploratória dos dados da VigiBase, que é a base de dados global da Organização Mundial da Saúde que recebe as notificações de eventos adversos dos países membros. Até 01 de janeiro de 2023, a VigiBase recebeu 26.907 notificações de eventos adversos relacionados ao nirmatrelvir/ritonavir. Os países que mais relataram EA foram os Estados Unidos (n = 22.450, 83,4%), seguidos pelo Reino Unido (n = 1.224, 4,5%), Malásia (n = 796, 3,0%), Itália (n = 669, 2,5%), Alemanha (n = 599, 2,2%) e França (n = 426, 1,6%). A proporção de EAs graves foi de 12,6% (3.397), dos quais 0,4% (n = 99) tiveram desfecho fatal.

Os EA mais frequentemente notificados foram a digeusia, diarreia, náusea e vômito e a recorrência da covid-19. Pelo menos 294 notificações de EA sobre interações medicamentosas foram identificadas. Os principais medicamentos envolvidos nas interações foram imunossupressores (45%), principalmente o tacrolimo, anticoagulantes orais (8,1%) e estatinas (7,1%).

## 7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A análise de custo-efetividade apresentada no relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir (27) foi atualizada para incluir como população alvo apenas pacientes vacinados. Trata-se de um modelo de microssimulação elaborado com dados em nível individual e ciclos diários, com um horizonte temporal de um ano, para comparar o cenário em que pacientes recebem apenas cuidados padrão com um cenário em que nirmatrelvir/ritonavir é oferecido à

população. A população alvo consistiu em adultos de qualquer faixa etária que receberam duas ou mais doses da vacina contra a COVID-19. Foram incluídos os custos médicos diretos dos pacientes ambulatoriais e dos pacientes internados na enfermaria ou na UTI. Nesta atualização, os valores de todos os parâmetros foram mantidos, exceto a eficácia do medicamento na redução da hospitalização ou morte que foi ajustada para 50% (OR: 0,5; IC95% 0,39 a 0,67;  $p < .005$ ) (62). Os resultados obtidos são apresentados na tabela 1:

**Tabela 1** - Resultados do modelo de custo-utilidade sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir para tratamento de pacientes vacinados.

Comparador	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	RCUI* (R\$/QALY)
No drug	R\$ 1.683,70	0,8278			
Nirmatrelvir/ritonavir	R\$ 2.798,21	0,8362	R\$ 1.114,51	0,00841	R\$ 132.479,92

\*RCUI, razão de custo-utilidade incremental

No entanto, quando a população alvo se limitou a pacientes com mais de 65 anos ou pacientes imunossuprimidos a partir de 18 anos de idade, a RCUI foi de R\$ 33.864,68/QALY. Desta forma, de acordo com o modelo econômico, o uso do nirmatrelvir/ritonavir para pacientes com mais de 65 anos ou pacientes adultos imunossuprimidos com qualquer idade, pode ser considerada custo-efetiva diante de um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00.

## 8 DIFUSÃO DO USO DA TECNOLOGIA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Em 2022, o Ministério da Saúde realizou a aquisição de 100.000 tratamentos de nirmatrelvir/ritonavir incluindo estoque estratégico de 25.000 tratamentos, visando atender a demanda da população alvo (pacientes imunossuprimidos com 18 anos de idade ou mais ou pacientes com 65 anos ou mais) em um horizonte temporal de um ano.

A distribuição dos tratamentos aos estados iniciou-se em 24 de outubro de 2022 em quantidades definidas de acordo com critérios populacionais e epidemiológicos de acordo com a Nota Técnica nº 266/2022-CGAFME/DAF/SCTIE/MS.

A fim de orientar a sociedade sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir, o Ministério da Saúde, em conjunto com diversos representantes da sociedade médica, produziu o "Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com covid-19, não hospitalizados e de alto risco". Este documento traz diferentes informações sobre o uso deste antiviral como critérios de elegibilidade ao tratamento, posologia e esquema terapêutico, precauções, contraindicações, interações medicamentosas, reações adversas, entre outros (62).

Até o último levantamento realizado pelo Ministério da Saúde em julho de 2023, cerca de 4.000 tratamentos foram dispensados pelos Estados. No entanto, este número está provavelmente subestimado tendo em vista que poucos estados encaminharam ao Ministério da Saúde os dados estaduais sobre a dispensação do medicamento. Desta forma, no momento, não é possível utilizar estes dados para validação do impacto orçamentário estimado inicialmente no relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir (27).

Cabe ressaltar que à época da elaboração da análise de impacto orçamentário que integrou o relatório de recomendação no ano de 2022 (27), havia grande incerteza sobre a incidência da covid-19 para os próximos anos. O cenário atual da pandemia é caracterizado por uma redução do número de casos comparativamente aos anos anteriores (figura 1). No entanto, é provável que haja uma subnotificação de casos, em especial aqueles leves e moderados, devido ao relaxamento das medidas de isolamento e redução da testagem. Por isso, estimar o número real de casos da doença, principalmente na população elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir é um desafio.

Neste contexto, para fins de atualização do impacto orçamentário apresentado no relatório de recomendação do nirmatrelvir/ritonavir (27), optou-se por estimar o número de casos da doença a partir do número de internações registrados no SRAG. O número de internações por covid-19 entre pacientes da população elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir no ano de 2023 é apresentado na tabela 1. Assumiu-se o pressuposto que todos os pacientes estariam vacinados.

**Tabela 2** - Número de internações por covid-19 de pacientes imunossuprimidos ou com idade maior ou igual a 65 anos em 2023.

Mês	População elegível
Janeiro	3.850
Fevereiro	2.785
Março	3.733
Abril	2.439

Mês	População elegível
Maio	1.973
Junho	1.171
Julho	899
Agosto	1.066
Setembro	1.821
Outubro	410
<b>Média mensal</b>	<b>2.015</b>

Fonte: SRAG

A partir do risco de internação estimado no modelo de microsimulação de custo-utilidade do relatório de recomendação, que foi igual a 0,34, obteve-se o número médio estimado de casos da doença na população alvo considerando-se o número médio de internações por covid-19 (tabela 1), o que resultou em 5.926 (2.015/0,34) casos de covid-19 por mês na população alvo em 2023. Este total foi então multiplicado por 12 e, após aplicada a projeção populacional do IBGE, estimou-se o total de casos esperados no horizonte temporal da análise (tabela 2).

Para efetividade do tratamento na redução de hospitalização, adotou-se a estimativa da metanálise de Souza et al. (31) que encontrou um *odds ratio* (OR) para este desfecho igual a 0,45 (IC95% 0,25 a 0,81) entre pacientes com fatores de risco para agravamento da doença e vacinados. Foram mantidos a proporção de internação em enfermaria ou UTI (60% e 40%, respectivamente), o *market share* (10%, 20%, 30%, 40% e 50%) e os custos de internação em enfermaria e UTI (R\$ 6.228,76 e R\$ 51.363,90, respectivamente). O preço do tratamento foi atualizado de acordo com dados do Ministério da saúde para R\$ 1.325,00. O detalhamento da análise pode ser consultado do relatório de recomendação do nirmatrelvir (27).

**Tabela 3** - Número estimado de casos de covid-19 em pacientes imunossuprimidos ou com idade maior ou igual a 65 anos em 2023.

Ano	População elegível	População elegível de acordo com <i>market share</i>
2024	74.565	7.457
2025	78.192	15.638
2026	81.994	24.598
2027	85.982	34.393
2028	90.164	45.082

Os resultados da análise são apresentados na tabela 3. Estima-se que o uso do nirmatrelvir/ritonavir gere uma economia de R\$ 408.957.111,38 em cinco anos.

**Tabela 4** - Resultados da análise de impacto orçamentário

Ano	Impacto orçamentário total		Impacto orçamentário incremental
	Cenário Referência (sem nirmatrevir/ritonavir)	Cenário alternativo (com nirmatrelvir/ritonavir)	
2024	R\$ 587.071.142,29	R\$ 563.091.802,68	-R\$ 23.979.339,61
2025	R\$ 645.562.275,81	R\$ 595.271.200,73	-R\$ 50.291.075,08
2026	R\$ 676.958.194,09	R\$ 597.852.839,02	-R\$ 79.105.355,07
2027	R\$ 709.881.004,07	R\$ 599.277.642,59	-R\$ 110.603.361,48
2028	R\$ 744.404.963,76	R\$ 599.426.983,62	-R\$ 144.977.980,15
<b>Total</b>	<b>R\$ 3.363.877.580,02</b>	<b>R\$ 2.954.920.468,64</b>	<b>-R\$ 408.957.111,38</b>

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da redução na incidência e mortalidade da covid-19 no Brasil, a população ainda é afetada pela doença, principalmente pela chegada de novas variantes do SARS-CoV-2. Apesar da ampla cobertura vacinal observada com o início das campanhas de vacinação contra covid-19, a necessidade de doses de reforço, é hoje um desafio à manutenção de níveis adequados de imunidade na população.

Neste contexto, é necessário que a população que apresenta alto risco de progressão da doença disponha de alternativas terapêuticas capazes de reduzir o risco do agravamento da covid-19. A incorporação no SUS do medicamento nirmatrelvir/ritonavir veio ao encontro desta necessidade. O medicamento foi incorporado o SUS em setembro de 2022 e esta decisão baseou-se nos resultados de eficácia do ensaio clínico pivotal EPIC-HR. Em que pesem as limitações dos ensaios clínicos para prever a efetividade e segurança dos medicamentos no contexto da prática clínica, as evidências sobre a eficácia do medicamento foram obtidas em uma população que se difere da população alvo atual em que grande parte dos indivíduos se encontram vacinados. Além disso, as variantes do vírus circulantes atualmente são diferentes daquelas predominantes à época da realização do ensaio.

Em conjunto, estes fatores levam à necessidade de monitorar a efetividade do medicamento no mundo real. O presente relatório teve por objetivo identificar evidências de mundo real que corroborassem os resultados de eficácia obtidos no ensaio clínico da tecnologia. De fato, diferentes estudos observacionais publicados nos últimos dois anos confirmam que o uso do nirmatrelvir/ritonavir é capaz de reduzir o risco de desfechos graves como hospitalização e/ou

morte em pacientes que apresentam fatores de risco para o agravamento da doença, como pacientes imunodeprimidos e idosos, independentemente do seu *status* vacinal. Os eventos adversos mais frequentemente notificados são, em sua maioria, aqueles já observados no ensaio clínico. Uma exceção é a recorrência da doença, cuja incidência não pode ser desprezada. Como esperado, diante das características farmacológicas do medicamento, a ocorrência de interações medicamentosas deve ser considerada com atenção e as medidas de mitigação de riscos devem ser adotadas. No entanto, de maneira geral, a possibilidade de ocorrência de interações não foi um limitante para o uso do medicamento e os estudos relatam que, tomadas as medidas necessárias, os desfechos são favoráveis.

No que tange o fato de que a certeza da evidência ter sido classificada como baixa, há que se notar que os estudos observacionais por seu tipo de desenho, são mais vulneráveis a vieses e fatores de confundimento. Por isso, foram selecionados nesta revisão estudos com tamanho amostral considerável, como uma forma de dar robustez aos resultados encontrados. Além disso, cabe ressaltar que todos os estudos identificados apontam para mesma direção de efeito, ou seja, a redução do risco de hospitalização e/ou morte em pacientes de alto risco tratados com nirmatrelvir/ritonavir. No entanto se faz necessário, o monitoramento contínuo da efetividade do uso do nirmatrelvir/ritonavir bem como de seu perfil de segurança.

Finalmente, a nova análise de impacto orçamentário prevê uma economia gerada pelo uso do nirmatrelvir/ritonavir. No entanto há que se considerar a incerteza dos parâmetros empregados, em especial quando ao número de casos da doença. Estimar o número de casos em um horizonte temporal longo de anos é um desafio tendo em vista o histórico de flutuação no número de casos da doença devido à chegada de novas variantes. Além disso, os dados epidemiológicos disponíveis podem ser subestimados devido à subnotificação ou fornecimento de informações incompletas ou incorretas. Neste sentido, este resultado deve ser interpretado com cautela. Dados acurados sobre a dispensação do medicamento seriam úteis para validação das estimativas obtidas.

## 10 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 16ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 1º de novembro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS

do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados com idade a partir de 65 anos ou pacientes imunossuprimidos a partir de 18 anos de idade. Os membros do Comitê concordaram na manutenção da indicação de uso, não havendo ampliação do público-alvo, justificada pela restrição orçamentária, considerando que há incremento de custo da aquisição da tecnologia, ainda que haja economia de recursos ao serem evitadas internações e óbitos.

## 11 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 60 foi realizada entre os dias 26/12/2023 a 15/01/2024. Foram recebidas nove contribuições, sendo cinco pelo formulário para contribuições técnico-científicas e quatro pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das

contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 11.1 Contribuições de experiência ou opinião

As quatro contribuições de experiência ou opinião recebidas foram analisadas e todas concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

#### Perfil dos participantes

As características dos participantes que contribuíram por meio do formulário próprio de experiência ou opinião, estão nas tabelas 5 e 6, abaixo.

**Tabela 5** - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 60, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	4 (100)
Paciente	1 (25)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	2 (50)
Interessado no tema	1 (25)

**Tabela 6** - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	4 (100)
Masculino	0 (0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	3 (75)
Indígena	0 (0)
Pardo	0 (0)
Preto	1 (25)

Característica	Número absoluto (%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	1 (25)
40 a 59 anos	3 (75)
60 anos ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	0 (0)
Sudeste	2 (50)
Centro-oeste	2 (50)
País estrangeiro	0 (0)

A seguir são destacados trechos das contribuições que representam a participação social, versando sobre a importância da tecnologia como opção terapêutica no tratamento da Covid-19.

*“A COVID pode causar sérias sequelas naqueles que foram contaminados, inclusive, covid longa (um sério problema de saúde pública). Dessa forma, o medicamento que diminua a gravidade da doença poderá salvar vidas e mitigar as sequelas da doença” - Paciente*

*“Pacientes com fatores de risco ainda podem apresentar doença grave pela COVID-19 e é necessário ter medicamento disponível” - Profissional de Saúde*

## 11.2 Contribuições técnico-científicas

Todas as cinco contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram analisadas e todas concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

### Perfil dos participantes

As contribuições foram enviadas pela empresa fabricante da tecnologia, organizações da sociedade civil e por profissionais de saúde. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 7 e 8).

**Tabela 7** - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 60, de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	1 (20)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	10 (100)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa jurídica	4 (80)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (25)
Empresa	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Sociedade médica	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (75)
Outra	0 (0)

**Tabela 8** - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 60, no formulário técnico-científico.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	
Feminino	5 (100)
Masculino	0 (0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	4 (80)
Indígena	0 (0)
Pardo	0 (0)
Preto	1 (20)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	4 (80)
40 a 59 anos	1 (20)
60 anos ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras	

Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	0 (0)
Sudeste	4 (80)
Centro-oeste	1 (20)
País estrangeiro	0 (0)

---

### Evidências clínicas

Dentre os participantes que enviaram contribuições, todas (cinco) apresentaram argumentação e enviaram anexos, incluindo a empresa fabricante da tecnologia, organizações de sociedade civil e um profissional de saúde. Todas as contribuições mencionaram a importância da existência de uma alternativa terapêutica para tratamento ambulatorial de pacientes com alto risco de agravamento da doença. A seguir é reproduzido um trecho de uma contribuição de uma organização da sociedade civil:

*“Por se tratar de uma doença que não tem tratamento específico e considerando o número de pessoas que foram a óbito durante a pandemia de covid-19 pela gravidade em pessoas com comorbidades, um tratamento que possa ajudar a minimizar a gravidade e o número de óbitos é importante.(...)”*

Duas contribuições solicitaram atualização do “Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com COVID-19, não hospitalizados e de alto risco do Ministério da Saúde”. A Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) solicitou a inclusão de indicação para uso em pacientes com insuficiência renal e taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, incluindo proposta de ajuste posológico. A seguir são reproduzidos alguns trechos desta contribuição:

*“Baseado nos dados de farmacocinética e farmacodinâmica do nirmatrelvir, existem dados na literatura que suportam o uso de doses menores do NMV em pacientes com disfunção renal grave(...). Assim, recomenda-se, para os indivíduos com TFGe menor que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a dose de 300 mg de nirmatrelvir*

*mais 100 mg de ritonavir, ambos no dia 1; depois 150 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir uma vez ao dia por mais 4 dias.(...)”*

Atualmente, o *Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com COVID-19, não hospitalizados e de alto risco* do Ministério da Saúde do e a bula do medicamento contraindicam o nirmatrelvir/ritonavir para esta população pois não há evidências sobre eficácia e segurança para estes pacientes.

A contribuição da Associação Brasileira de Asma Grave solicita a inclusão de pacientes com asma grave como elegíveis ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir. A seguir são reproduzidos alguns trechos desta contribuição:

*“A Asma Grave representa uma condição de saúde crônica que predispõe os pacientes a complicações mais severas em casos de infecções respiratórias virais, incluindo a Covid-19. Diante do atual cenário pandêmico, é imperativo buscar terapias eficazes para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com comorbidades significativas, como a Asma Grave.(...)”*

*“(...) Ademais, salientamos a importância de considerar a especificidade da população de pacientes com Asma Grave, uma vez que estes indivíduos podem apresentar um perfil de resposta diferenciado aos tratamentos disponíveis. A incorporação do Nirmatrelvir/Ritonavir representa uma oportunidade valiosa para melhorar os desfechos clínicos nessa população vulnerável (...).*

Para ambas as solicitações, os membros da Conitec esclareceram que demandas para a tecnologia com a inclusão de pacientes ou proposta de nova população-alvo podem ser encaminhadas para avaliação da Comissão pelas partes interessadas.

Em sua contribuição, a empresa fabricante expressa sua concordância com a recomendação preliminar da Conitec e solicita a inclusão de informações adicionais sobre o modelo econômico no relatório e a atualização do status do regulatório do medicamento. A seguir são reproduzidos alguns trechos desta contribuição:

*“(...) Assim, no que se refere à manutenção da incorporação do medicamento nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) no SUS, a Pfizer concorda por completo acerca da recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos da Conitec. (...)”*

Todas as solicitações de inclusão e atualização de informações foram implementadas na presente versão do relatório.

## 12 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, após reavaliação, manter a incorporação do nirmatrelvir/ritonavir, no SUS, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade  $\geq$  18 anos; b) com idade  $\geq$  65 anos.

Foi assinado o registro de deliberação nº 874/2024.

## 13 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 9, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de manter a incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19 para pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal e com idade igual ou superior a 65 anos ou imunocomprometidos com idade igual ou superior a 18 anos.

Ref.: 25000.047013/2022-97.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Manter a incorporação de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19 para pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal e com idade igual ou superior a 65 anos ou imunocomprometidos com idade igual ou superior a 18 anos.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## 11 REFERÊNCIAS

1. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Brasil, Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 913, DE 22 DE ABRIL DE 2022. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e revoga a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Brasil; 2022.
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
4. FIOCRUZ. Boletim especial - Balanço de dois anos da pandemia de covid-19 [Internet]. Rio de Janeiro; 2022 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-covid-balanco-de-2-anos-da-pandemia>
5. Cerqueira-Silva T, Oliveira V de A, Boaventura VS, Pescarini JM, Júnior JB, Machado TM, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022;6:100154.
6. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773–e1003773.
7. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):999–1009.
8. Predecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1322–9.
9. Kappelman MD, Weaver KN, Boccieri M, Firestine A, Zhang X, Long MD, et al. Humoral Immune Response to Messenger RNA COVID-19 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1340-1343.e2.
10. Speer C, Benning L, Töllner M, Nussbag C, Kälble F, Reichel P, et al. Neutralizing antibody response against variants of concern after vaccination of dialysis patients with BNT162b2. *Kidney Int*. 2021;100(3):700–2.
11. Espi M, Charmetant X, Barba T, Koppe L, Pelletier C, Kalbacher E, et al. The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 2021;100(4):928–36.

12. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera M del M, Marcos MÁ, Egri N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(4):571–81.
13. Strengert M, Becker M, Ramos GM, Dulovic A, Gruber J, Juengling J, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine*. 2021;70:103524.
14. Rodríguez-Espinosa D, Broseta JJ, Maduell F, Bedini JL, Vera M. Humoral response of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2021;100(2):476–7.
15. Cohen DE, Sibbel S, Marlowe G, Bludorn K, Miller D, Kelley T, et al. Antibody Status, Disease History, and Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Patients on Chronic Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(8):1880–6.
16. Bachelet T, Bourdenx JP, Martinez C, Mucha S, Martin-Dupont P, Perier V, et al. Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in dialysis patients: Integrating anti-SARS-CoV-2 Spike-Protein-RBD antibody monitoring to manage dialysis centers in pandemic times. *PLoS One*. 2021;16(10):e0257646–e0257646.
17. Addeo A, Shah PK, Bordry N, Hudson RD, Albracht B, Di Marco M, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(8):1091–1098.e2.
18. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(8):1173.e1–1173.e4.
19. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021;6(60):eabj1031–eabj1031.
20. Korth J, Jahn M, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Eisenberger U, et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses*. 2021;13(5):756.
21. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S, Peters N, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021;35(9):2703–5.
22. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J*. 2021;11(7):136.
23. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, Bouquet L, Fofana D, Siblany L, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):142.

24. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia Inovação. PORTARIA SCTIE/MS Nº 44, DE 5 DE MAIO DE 2022 Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nirmatrelvir/ritonavir.
25. Administration USF and D. Emergency Use Authorization (EUA) for Paxlovid (nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/155194/download>
26. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14;386(15):1397–408.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. 2022.
28. Health NI of. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. 2022. Available from: [https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/?utm\\_source=site&utm\\_medium=home&utm\\_campaign=highlights](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights)
29. Heskin J, Pallett SJC, Mughal N, Davies GW, Moore LSP, Rayment M, et al. Caution required with use of ritonavir-boosted. *The Lancet* [Internet]. 2022;399. Available from: <https://www.bhiva.org/file/>
30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
31. Souza KM, Carrasco G, Rojas-Cortés R, Michel Barbosa M, Bambirra EHF, Castro JL, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of patients with mild to moderate COVID-19 and at high risk of hospitalization: Systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2023 Oct 12;18(10):e0284006.
32. Li H, Xiang H, He B, Zhang Q, Peng W. Nirmatrelvir plus ritonavir remains effective in vaccinated patients at risk of progression with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023 Jul 21;13:06032.
33. Schünemann H BJGGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
34. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Ginde AA. Real-world Use of Nirmatrelvir-Ritonavir in COVID-19 Outpatients During the Emergence of Omicron Variants BA.2/BA.2.12.1 [Internet]. medRxiv. 2022. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020587357&from=export>
35. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hammerman A. Nirmatrelvir Use during the Omicron Surge. Reply. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(26):2480–1. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L639896252&from=export>
36. Bajema KL, Wang XQ, Hynes DM, Rowneki M, Hickok A, Cunningham F, et al. Receipt of anti-SARS-CoV-2 pharmacotherapies among U.S. Veterans with mild to moderate COVID-19, January-February 2022 [Internet]. medRxiv. 2022. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019150395&from=export>
  37. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system [Internet]. medRxiv. 2022. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019150155&from=export>
  38. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Feb 18;76(4):563–72.
  39. Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, DeFilippis EM, Kovac D, Corbo H, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *American Journal of Transplantation*. 2022 Nov;22(11):2682–8.
  40. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK, et al. Effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023;23(7):806–15. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023713925&from=export>
  41. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023;76(3):E342–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023614817&from=export>
  42. Patel R, Dani S, Khadke S, Ahmad J, Shah J, Mehta N, et al. Incidence of Symptoms Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection in Non-Hospitalized Vaccinated Patients Receiving Nirmatrelvir-Ritonavir [Internet]. medRxiv. 2023. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2024358846&from=export>
  43. Qian G, Wang X, Patel NJ, Kawano Y, Fu X, Cook CE, et al. Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023 Mar;5(3):e139–50.

44. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *Can Med Assoc J*. 2023 Feb 13;195(6):E220–6.
45. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 — United States, April–September 2022. *American Journal of Transplantation*. 2023 Jan;23(1):150–5.
46. Wai AKC, Chan CY, Cheung AWL, Wang K, Chan SCL, Lee TTL, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Jan;30:100602.
47. Wong CKH, Lau KTK, Leung GM. Real-world effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir against BA.4 and BA.5 omicron SARS-CoV-2 variants. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023;23(6):639–40. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023195196&from=export>
48. Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, et al. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2023;76(3):E26–33. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023614806&from=export>
49. Zhou X, Kelly SP, Liang C, Li L, Shen R, Leister-Tebbe HK, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir in Preventing Hospitalization Among Patients With COVID-19 at High Risk for Severe Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.09.13.22279908. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/09/14/2022.09.13.22279908.abstract>
50. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022;386(15):1397–408. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637766652&from=export>
51. 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*. 2017 Sep 21;j4008.
52. Paraskevis D, Gkova M, Mellou K, Gerolymatos G, Psalida N, Gkolfinopoulou K, et al. Real-world Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir as Treatments for COVID-19 in Patients at High Risk. *J Infect Dis*. 2023 Aug 11;

53. Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, Piszczek J, Kuo IF. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2336678.
54. Tadmor T, Alapi H, Rokach L. Effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia during the Omicron surge. *Blood* [Internet]. 2023;141(18):2239–44. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023291838&from=export>
55. Kim JM, Yoo MG, Bae SJ, Kim J, Lee H. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug, Against the Omicron BA.5 Variant in Korea: Severe Progression and Death Between July and November 2022. *J Korean Med Sci*. 2023;38(27).
56. Li M, Zhang QS, Liu XL, Wang HL, Liu W. Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS. *Pharmaceuticals*. 2022 Nov 24;15(12):1455.
57. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan;11(1):3–10.
58. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):905–8.
59. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Oct;10(6):483–6.
60. Zhuang W, Xu J, Wu Y, Yang J, Lin X, Liao Y, et al. Post-marketing safety concerns with nirmatrelvir: A disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2023; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023385075&from=export>
61. Bihan K, Lipszyc L, Lemaitre F, Dautriche A, Fédrizzi S, Atzenhoffer M, et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®): French pharmacovigilance survey 2022. *Therapies*. 2023 Mar;
62. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):563-572.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para uso do Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir em Pacientes com Covid-19, não Hospitalizados e de Alto Risco [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2022/guia-para-uso-antiviral-n.pdf/view>



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**