

Lima, marzo de 2022

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 014-2022

Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19

(actualización marzo 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Nota Técnica COVID-19 N° 014-2022: Eficacia y seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes adultos con COVID-19

TECNOLOGÍA: Molnupiravir

PROPÓSITO: Tratamiento

FECHA: 01 de marzo de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Molnupiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- La UNAGESP elaboró 2 notas técnicas previas, vinculadas a esta solicitud
 - **SNT N° 08-2021:** Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19 de fecha 6 de setiembre de 2021.
 - **SNT N° 002-2022:** Eficacia y Seguridad de Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19, actualización al 29 de diciembre de 2021, de fecha enero de 2022.
- El presente informe actualiza la información previamente señalada.

ANÁLISIS

MÉTODOS:

- **Pregunta PICO abordada en este informe**

En pacientes adultos con COVID-19 ¿la administración de Molnupiravir es eficaz y seguro en comparación a no administrarlo para el tratamiento de COVID-19?

P	Pacientes adultos con : <ul style="list-style-type: none">- COVID-19 leve- COVID-19 moderado- COVID-19 severo/critico Ámbito: Ambulatorio u hospitalario
I	- Molnupiravir
C	- Placebo - Tratamiento estándar o habitual
O	- Eficacia: mortalidad, progresión a ventilación mecánica, hospitalización. - Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios.

- **Criterios de elegibilidad**

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas de Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces de interés.
- Idioma: inglés o español
- Se excluyeron estudios preclínicos, series de casos, reportes de casos, reportes breves y cartas al editor.

- **Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia**

Para la identificación de las revisiones sistemáticas se efectuó una búsqueda manual en la plataforma de COVID-END(1), recuperándose dos revisiones sistemáticas vivas:

- a. Revisión sistemática del Consorcio COVID-NMA disponible en https://covid-nma.com/living_data/index.php?treatment1=Molnupiravir&submit=Validate#comparisons_diy actualizada al 25 de febrero de 2022(2).
- b. Revisión Rápida de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)(3), versión del 22 de febrero de 2022(4), disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

Para recuperar ensayos clínicos aleatorizados que no hubieran sido incluidos en las revisiones antes señaladas, se efectuó una búsqueda manual en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos.

Se realizó además una búsqueda en las páginas web oficiales de agencias reguladoras de Medicamentos como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú y la página web oficial del fabricante de Molnupiravir.

Las búsquedas fueron realizadas el 22 y 25 de febrero del 2022.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fueron realizadas por dos revisores. Para la síntesis de los datos (meta-análisis), evaluación de riesgo de sesgo y la evaluación de la certeza de la evidencia según metodología GRADE, se consideró la información proporcionada por la revisión con mejor puntaje de AMSTAR según la evaluación de COVID-END, de considerarse adecuado. Los resultados de estudios adicionales identificados mediante la búsqueda se incorporaron a los meta-análisis disponibles, en tanto los datos lo permitieron y siempre que se pudo evaluación del riesgo de sesgo. Las tablas de resumen de hallazgos se construyeron mediante el aplicativo GRADEpro(5).

Se emplearon los umbrales utilizados en la revisión rápida de la OPS para definir beneficios y daños como efecto importante, considerándose los siguientes: Mortalidad: $\pm 1\%$; ventilación mecánica: $\pm 2\%$; Hospitalización: $\pm 2\%$; Eventos adversos y eventos adversos serios: $\pm 3\%$ (4).

RESULTADOS

El Molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 cuyo mecanismo de acción es conocido como catástrofe de error viral o mutagénesis letal, ya que produce una acumulación de errores en el genoma viral que conduce a la inhibición de la replicación. Molnupiravir se metaboliza al análogo de nucleósido de la citidina, NHC, que se distribuye en las células donde el NHC se fosforila para formar el ribonucleósido trifosfato farmacológicamente activo (NHC-TP) el cual se incorpora en el ARN del SARS-CoV-2 mediante la ARN polimerasa viral para ejercer el mecanismo de acción(6).

El 23 de diciembre de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), emitió la autorización de uso de emergencia del Molnupiravir para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 de leve a moderada en adultos con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave y para quienes las opciones alternativas de tratamiento para la COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente adecuadas. La dosis autorizada es de 800 mg por vía oral cada 12 horas durante 5 días, que debe iniciarse tan pronto como sea posible luego del diagnóstico y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas. No está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, para el inicio del tratamiento en pacientes que requieren

hospitalización debido a la COVID-19, para usar durante más de 5 días consecutivos y para profilaxis previa o posterior a la exposición para la prevención de COVID-19(6).

En el país, el uso del Molnupiravir cuenta con registro sanitario condicional(7).

1. Características de la evidencia identificada

Las dos revisiones identificadas incluyeron resultados de seis ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran con los criterios de elegibilidad. La RS viva efectuada por COVID-NMA fue seleccionada, ya que obtuvo una mejor puntuación con la herramienta AMSTAR (10/11) en comparación a la RR de OPS (07/11), según la evaluación de COVID-END(1).

Se identificaron 6 artículos, uno de ellos estuvo disponible como resumen de conferencia de los resultados preliminares de un ensayo clínico realizado en India en pacientes con COVID-19 leve. Los cinco artículos restantes están publicados y cuentan con revisión por pares. Cuatro de ellos corresponden a población adulta con COVID-19 leve o moderado, no hospitalizados mientras que un ensayo clínico adicional incluyó a pacientes hospitalizados con COVID-19 leve, moderado o severo con ≤ 10 días desde el inicio de síntomas(8).

En cuanto al periodo de enrolamiento, en todos los estudios publicados, se realizó antes de la aparición de la variante omicrón del SARS-CoV-2 e incluyeron a pacientes no vacunados. No se tiene información al respecto para el ensayo clínico realizado en India.

Las características de los estudios identificados se resumen en la Tabla 1.



Tabla N° 01 Características de los ensayos clínicos identificados

Autor y año	Khoo (2021)(9)	Fischer (2021)(10)	Caraco (2022)(11)	Bernal (2022)(12)	Kumarasamy et al.(13)	Arribas (2022)(8)
Tipo	Revisado por pares	Revisado por pares	Revisado por pares	Revisado por pares	Resumen de conferencia/ Registro en ICTRP	Revisado por pares
Diseño / Registro	ECA de etiqueta abierta fase Ib NCT04746183 (AGILE)	ECA doble ciego fase 2a NCT04405570 (EIDD-2801-2003)	ECA doble ciego fase 2 NCT04575597 (MOVE-OUT, MK-4482-002)	ECA doble ciego fase 3 NCT 04575597 (MOVE-OUT, MK-4482-002)	ECA etiqueta abierta fase 3 CTRI/2021/05/033739 (14)	ECA doble ciego fase 2/3 NCT04575584 (MOVE-IN)
Lugar y periodo de enrolamiento	Reino Unido 17 de julio a 30 de octubre de 2020	Estados Unidos 19 de junio de 2020 al 21 de enero de 2021	14 países 19 de octubre de 2020 al 5 de mayo de 2020	20 países 6 de mayo de 2021 a 2 de octubre de 2021	India 24 de mayo de 2021 al 05 de agosto de 2021	15 países 19 de octubre de 2020 a 12 de enero de 2021
Variantes del SARS-COV-2 identificadas	Enrolamiento concluyó previo a la circulación predominante de VOC	Enrolamiento concluyó previo a la circulación predominante de VOC.	155 casos analizados: Beta (3.2%), Alfa (0.6%), las restantes no fueron VOC.	Delta: 32%, Mu: 11%, gamma: 6% alfa: 1.5%, lambda: 1.5%, Beta: 0.8%, otras: 2%, ND: 45%	ND	113 casos analizados: Beta (0.9%), Alfa (3.5%), las restantes no fueron VOC.
Estado de vacunación	No vacunados contra COVID-19	No vacunados contra COVID-19	No vacunados contra COVID-19	No vacunados contra COVID-19	ND	No vacunados contra COVID-19
Población	N=18 Adultos no hospitalizados con COVID-19 leve a moderada, con ≤7 días de inicio de síntomas Edad, mediana (rango): 56 años (22 a 80) Tiempo desde el inicio de síntomas, mediana (rango): 4 días (1 a 5) Comorbilidades: ND Excluyeron: SpO2<95%, ERC severa (estadio 4), AST o ALT > 5 LSN, comorbilidades no controladas, entre otras.	N= 204 Adultos no hospitalizados con COVID-19 leve o moderado, con ≤5 días de inicio de síntomas Edad, mediana: 32 a 43 años, rango: 18 a 82 años. ≥65 años: 5% Tiempo desde el inicio de síntomas, rango: 1.4 a 7.5 días Comorbilidades: ND Positivos para Ac contra proteína S del SARS-CoV-2: 15% a 35.3%	N=302 Adultos no hospitalizados con COVID-19 leve o moderado, con ≤7 días de inicio de síntomas Edad, media (rango): 49.2 (18 a 84 años.); ≥60 años: 24% Tiempo desde el inicio de síntomas, media: 4.6 días ≤5 días: 67% Comorbilidades o factores de riesgo para severidad: Obesidad: 49% Diabetes mellitus: 17% Enfermedad cardiaca severa: 8.3%	N=1433 Adultos no hospitalizados con COVID-19 leve a moderado, con ≤5 días de inicio de síntomas y al menos un factor de riesgo para enfermedad severa* Edad, media: 44.8 ± 14.8 años; >60 años: 17% Tiempo desde el inicio de síntomas: ≤3 días: 48% Comorbilidades o factores de riesgo para severidad: Obesidad: 74% Diabetes: 16% Enfermedad cardiaca severa: 12%	N= 1218 Adultos no hospitalizados con COVID-19 leve, con ≤5 días de inicio de síntomas Edad, rango: 18 años hasta 60 años. Tiempos de inicio de síntomas: ND Comorbilidades: ND Positivo para Ac contra SARS-CoV2: ND Exclusiones: COVID-19 moderado o severo,	N=304 Adultos hospitalizados con COVID-19 leve, moderado o severo, con ≤10 días de inicio de síntomas Edad : 57 ± 14 años ≥60 años: 42% Tiempo desde el inicio de síntomas: ≤5 días: 26% >5 días: 73% Comorbilidades o factores de riesgo para severidad: Obesidad: 40% Diabetes: 23% Enfermedad cardiaca severa: 12%



Autor y año	Khoo (2021)(9)	Fischer (2021)(10)	Caraco (2022)(11)	Bernal (2022)(12)	Kumarasamy et al.(13)	Arribas (2022)(8)
		Excluyeron: pacientes con comorbilidades con alto riesgo de progresión de COVID-19, necesidad de hospitalización, TFG<30 ml/min/1.73m ² , AST o ALT > 3 LSN, entre otras.	EPOC: 4% ERC: 2% Cáncer: 1% Positivo para Ac contra la nucleocápside de SARS-CoV-2: 13% Excluyeron: hospitalizados o necesidad de hospitalización dentro de las 48h, pacientes con diálisis o con una TFG: <30ml/min/1,73m ² , EPOC, pacientes inmunodeprimidos, entre otras.	ERC: 6% EPOC: 4% Cáncer: 2% Positivo para Ac contra la nucleocápside de SARS-CoV-2: 20% Exclusiones: hospitalizados o necesidad de hospitalización dentro de las 48 hrs, diálisis o TFG < a 30ml ml/min/1.73m ² , entre otras.	Enfermedad hepática severa, TFG: <30 mL/min	ERC: 6% EPOC: 6% Cáncer: 2% Inmunocomprometidos: 2% Positivo para Ac contra la nucleocápside de SARS-CoV-2: 36% Excluyeron: COVID-19 crítico (O2 alto flujo, VMNI, VMI o ECMO), shock o falla multiorgánica, inmunosupresión severa, entre otras.
Intervención	Molnupiravir (n=12) - 300 mg 2 v/día por 5 días VO (n=4) - 400 mg 2 v/día por 5 días VO (n=4) - 600 mg 2 v/día por 5 días VO (n=4) - 800 mg 2 v/día por 5 días VO (n=4)	Molnupiravir (n=140) - 200 mg administrado como 2 v/día por 5 días VO (n=23) - 400 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=62) - 800 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=55)	Molnupiravir (n=228) - 200 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=75) - 400 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=77) - 800 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=76)	Molnupiravir (n=716) - 800 mg administrado 2 v/día por 5 días VO	Molnupiravir (n=608) - 800 mg administrado 2 v/día por 5 días VO	Molnupiravir (n=226) - 200 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=75) - 400 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=75) - 800 mg administrado 2 v/día por 5 días VO (n=76)
Comparador	Tratamiento estándar (n=6)	Placebo (n=62)	Placebo (n=74)	Placebo (n=717)	Tratamiento estándar (n=610)	Placebo (n=78)
Co-intervenciones	ND	ND	ND Corticoides y remdesivir como parte del tratamiento estándar estuvieron permitidos.	ND Corticoides y remdesivir como parte del tratamiento estándar estuvieron permitidos.	ND	Previo a la randomización Glucocorticoides 73% Remdesivir 26%
Desenlaces reportados	Eventos adversos Eventos adversos serios	Mortalidad por cualquier causa. Eventos adversos Eventos adversos serios	Mortalidad por cualquier causa (28 días) Hospitalización o muerte (28 días) Eventos adversos (14 días luego de finalizar el	Mortalidad por cualquier causa (28 días) Hospitalización o muerte (28 días) Eventos adversos (14 días luego de finalizar el	Hospitalización (14 días) Eventos adversos	Mortalidad por cualquier causa (28 días) Progresión a ventilación mecánica Eventos adversos (14 días luego de finalizar el



Autor y año	Khoo (2021)(9)	Fischer (2021)(10)	Caraco (2022)(11)	Bernal (2022)(12)	Kumarasamy et al.(13)	Arribas (2022)(8)
			tratamiento) Eventos adversos serios	tratamiento) Eventos adversos serios		tratamiento) Eventos adversos serios
Financiamiento	Ridgeback Biotherapeutics	Ridgeback Biotherapeutics Merck	Merck Sharp & Dohme Corp	Merck Sharp & Dohme	Hetero Labs LTD	Merck Sharp & Dohme

ICTRP: Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos, Ac: Anticuerpos, ECA: ensayo clínico aleatorizado, V.O: vía oral, ND: Información no disponible, VOC: variante de preocupación, TFG: tasa de filtración glomerular, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea, LSN: límite superior normal, ERC: enfermedad renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

*Edad >60 años, cáncer activo, ERC, EPOC, obesidad, enfermedad cardíaca severa (IC, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), diabetes mellitus.

2. Principales hallazgos de Eficacia y seguridad

I. En pacientes con COVID-19 atendidos en el ámbito ambulatorio

La evidencia identificada procede de cuatro ensayos clínicos realizados en pacientes adultos no hospitalizados con COVID-19 leve o moderado, con ≤ 5 días de inicio de síntomas, no vacunados y con factores de riesgo para enfermedad grave Ver Tabla N°2

a. Mortalidad por todas las causas (28 días)

La administración de molnupiravir probablemente tiene un impacto pequeño en la mortalidad a los 28 días en comparación a no administrarlo (tratamiento estándar). Efecto absoluto: 11 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados (ó 1.1% menos), IC 95%: 13 menos a 6 menos (ó 1.3% menos a 0.6% menos); RR 0.12; IC 95%: 0.03 a 0.54; 3 ECA, 1937 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

b. Hospitalización o muerte (28 días)

La administración de molnupiravir probablemente reduce la necesidad de hospitalización por cualquier causa o la muerte por cualquier causa a los 28 días, en comparación a no administrarlo, aunque el tamaño del efecto podría ser importante o pequeño. Efecto absoluto: 28 menos por cada 1000 pacientes tratados (ó 2.8% menos), IC 95%: 46 menos a 2 menos (ó 4.6% menos a 0.2% menos); RR 0.69; IC 95%: 0.49 a 0.98; 2 ECA, 1735 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

Este informe no consideró los resultados para un análisis por subgrupos según estado serológico basal para anticuerpos contra la nucleocápside del SARS-CoV-2, ya que los resultados reportados por Bernal et al.(12) para el análisis de este desenlace según estado serológico en el basal (positivos / negativos) presenta una credibilidad fue baja, de acuerdo a la aplicación del el Instrumento para evaluar la credibilidad de los análisis de modificación del efecto (ICEMAN) en ensayos controlados aleatorios(15). Una descripción de esta evaluación está disponible en el Anexo 3.

El ensayo clínico con mayor aporte de datos para este desenlace(12) efectuó un análisis por subgrupos según el estado serológico basal para anticuerpos contra la nucleocápside del SARS-CoV-2 (positivos / negativos) reportando que no se observaron beneficios en los participantes que fueron seropositivos al ingreso. Sin embargo, estos resultados son considerados inciertos y no han sido tomados en cuenta para las conclusiones de este informe ya que el análisis por subgrupos realizado presenta una credibilidad baja, de acuerdo a la aplicación del Instrumento para evaluar la credibilidad de los análisis de modificación del efecto (ICEMAN) en ensayos controlados aleatorios(15). Una descripción de esta evaluación está disponible en el Anexo 3.

En el resumen de conferencia presentado por Kumarasamy et al., se reportó resultados de un ensayo clínico realizado en India, en pacientes con COVID-19 leve y sin compromiso pulmonar, con 5 días o menos desde el inicio de síntomas, informándose que la proporción de pacientes hospitalizados al día 14 en el grupo tratado con Molnupiravir fue del 1.5% (9/608) versus 4.3% (26/610) en el grupo tratamiento estándar. Sin embargo, la información actualmente disponible resulta insuficiente para evaluar el grado de confianza en estos resultados, ya que el texto completo no está publicado. Adicionalmente, al no disponer de información detallada de las características de la población analizada (estado de vacunación, comorbilidades, etc), conducción del estudio, definiciones de los desenlaces, riesgo de sesgo del estudio, entre otros aspectos, no se consideró su inclusión en el meta-análisis.

resultados del estudio tienen limitaciones e insuficientes, por lo que se impide evaluar el riesgo de sesgo y ser incluido en el metanálisis del informe.

c. Eventos adversos

Molnupiravir probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos en comparación con No administrarlo. Efecto absoluto: 23 pacientes menos por cada 1000 tratados (ó 2.3% menos), IC 95%: de 62 menos a 20 más (ó 6.2% menos a 2% más); RR 0.93; IC 95%: 0.81 a 1.06; 4 ECA, 1955 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

d. Eventos adversos serios

Molnupiravir podría no incrementar la incidencia de eventos adversos serios en comparación con tratamiento estándar. Efecto absoluto: 23 pacientes menos por cada 1000 tratados (ó 2.3% menos), IC 95%: 39 menos a 3 más (ó 3.9% menos a 0.3% más); RR 0.73; IC 95%: 0.53 a 1.03; 4 ECA, 1955 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

II. En pacientes hospitalizados con COVID-19

La evidencia identificada procede de un único ensayo clínico realizado en pacientes adultos no vacunados, en su mayoría con COVID-19 moderado o severo y con más de 5 días desde el inicio de síntomas(8). Ver Tabla N° 3

a. Mortalidad por todas las causas (28 días)

Molnupiravir podría incrementar la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, en comparación a no administrarlo (tratamiento estándar). Efecto absoluto: 45 muertes más por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 5 menos a 420 más); RR 4.49; IC 95%: 0.60 a 33.74; 1 ECA, 304 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

b. Progresión a ventilación mecánica (28 días)

Es incierto si Molnupiravir tiene algún impacto en la progresión a ventilación mecánica invasiva (VMI) los 28 días en comparación a no administrarlo. Efecto absoluto: 5 pacientes más por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 19 menos a 120 más); RR 1.21; IC 95%: 0.26 a 5.69; 1 ECA, 304 participantes; evidencia de certeza muy baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria y 1 nivel debido a riesgo de sesgo serio.

c. Eventos adversos

Molnupiravir podría no incrementar la incidencia de eventos adversos en comparación con No administrarlo. Efecto absoluto: 53 pacientes menos por cada 1000 tratados (IC 95%: de 159 menos a 77 más); RR 0.91; IC 95%: 0.73 a 1.13; 1 ECA, 304 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión seria.

d. Eventos adversos serios

Molnupiravir podría no incrementar la incidencia de eventos adversos serios en comparación con No administrarlo. Efecto absoluto: 8 pacientes menos por cada 1000 tratados (IC 95%: de 74 menos a 114 más); RR 0.95; IC 95%: 0.52 a 1.74; 1 ECA, 304 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión seria.

Tabla N° 2. Resumen de Hallazgos: Molnupiravir comparado con No administrarlo para pacientes con COVID-19 no hospitalizados

Paciente o población : Pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve o moderado, no vacunados, con tiempo de enfermedad ≤ 5 días

Intervención: Molnupiravir

Comparación: No administrarlo

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con No administrarlo	La diferencia de riesgo con Molnupiravir
Mortalidad seguimiento: 28 días	1937 (3 ECAs)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.12 (0.03 a 0.54)	13 por 1,000	11 menos por 1,000 (13 menos a 6 menos)
Hospitalización y muerte seguimiento: 28 días	1735 (2 ECAs)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.69 (0.49 a 0.98)	91 por 1,000	28 menos por 1,000 (46 menos a 2 menos)
Eventos adversos seguimiento: 28 días	1955 (4 ECAs)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.93 (0.81 a 1.06)	328 por 1,000	23 menos por 1,000 (62 menos a 20 más)
Eventos adversos serio	1955 (4 ECAs)	⊕⊕○○ Baja ^b	RR 0.73 (0.53 a 1.03)	84 por 1,000	23 menos por 1,000 (39 menos a 3 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Debido al bajo número de eventos.

b. Debido a un IC muy amplio, consistente con la posibilidad de un beneficio. La posibilidad de ningún efecto y el bajo número de participantes.

Tabla N° 3. Resumen de Hallazgos: Molnupiravir comparado con No administrarlo en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o severo

Paciente o población: Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o severo, >5 días de enfermedad, no vacunados

Intervención: Molnupiravir

Comparación: No administrarlo (Tratamiento estándar)

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con No administrarlo	La diferencia de riesgo con Molnupiravir
Mortalidad por cualquier causa (28 días)	304 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^a	RR 4.49 (0.60 a 33.74)	13 por 1,000	45 más por 1,000 (5 menos a 420 más)
Necesidad de Ventilación mecánica seguimiento: 28 días	304 (1 ECA)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	RR 1.21 (0.26 a 5.69)	26 por 1,000	5 más por 1,000 (19 menos a 120 más)
Eventos adversos	304 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^c	RR 0.91 (0.73 a 1.13)	590 por 1,000	53 menos por 1,000 (159 menos a 77 más)
Eventos adversos serios	304 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^c	RR 0.95 (0.52 a 1.74)	154 por 1,000	8 menos por 1,000 (74 menos a 114 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Escaso número de eventos y tamaño muestral, IC95% amplio, que va desde un escaso beneficio a daño

b. Riesgo alto dominio de datos de desenlaces perdidos: La información no estuvo disponible para el total de participantes randomizados: se excluyeron a 35 para Molnupiravir y 9 para placebo.

c. Escaso tamaño muestral con potencia estadística insuficiente para este desenlace. IC 95% amplio

3. Actividad antiviral del Molnupiravir frente a la variante ómicron del SARS-CoV-2

No se identificaron estudios clínicos con resultados de eficacia o efectividad del Molnupiravir en pacientes con COVID-19 debido a la variante Ómicron del SARS-COV-2 o realizados durante la circulación predominante de esta variante.

Frente a ello, se realizó una búsqueda adicional de estudios pre-clínicos a través de la Plataforma L-OVE y se revisó la página web oficial del fabricante a fines de recuperar estudios adicionales(16).

Se identificaron 9 estudios preclínicos que evaluaron la actividad antiviral del Molnupiravir frente a la variante ómicron, dos de ellos correspondieron a estudios in vivo (Tabla N° 3).

En el modelo que buscó simular la infección por SARS-CoV-2 caracterizado por alta carga viral en el tracto respiratorio, fuerte diseminación viral y transmisión aérea eficiente (modelo en hurones), su administración logró inhibir la replicación viral en las vías respiratorias superiores mientras que en un modelo de neumonía transitoria no letal (en hámsteres sirios) inhibió la replicación sólo a nivel pulmonar. Al evaluarse en un modelo de neumonía letal (en hámsteres de Roborovski) la reducción de la carga viral en tejido pulmonar fue variable según el sexo del animal tratado. Los 7 estudios in vitro restantes mostraron que Molnupiravir mantuvo su actividad antiviral frente a cultivos celulares infectados con Ómicron.

Tabla N°4. Estudios pre-clínicos que evaluaron la actividad antiviral del Molnupiravir frente a la variante ómicron del SARS-CoV-2

Autor y año	Tipo de estudio	Hallazgos principales
Uraki 2022(17) (pre-print)	Estudio in vivo en hámsteres sirios inoculados por vía intranasal con la variante omicron del virus y luego tratados VO con Molnupiravir	El tratamiento con molnupiravir no tuvo efecto sobre los títulos de virus en los cornetes nasales de los animales infectados, sin embargo no se recuperó virus de los pulmones de los cuatro animales tratados con molnupiravir.
Lieber 2022(18) (pre-print)	Estudio in vivo en hámsteres de Roborovski inoculados por vía intranasal con diferentes VOC entre ellas omicron y luego tratados VO con Molnupiravir (modelo animal de COVID-19 letal) Estudio in vivo en hurones inoculados por vía intranasal con la variante omicron del virus y luego tratados con Molnupiravir.	- En el modelo con hámsters: La lesión pulmonar aguda ocurrió. Molnupiravir mejoró consistentemente los signos clínicos y el resultado general de la enfermedad independientemente de la VOC. Sin embargo, el tamaño del efecto en la reducción de la carga de virus pulmonar se ve muy afectado por el tipo de VOC y, en el caso de infección con VOC omicron, influenciado por el sexo biológico del animal tratado. - En el modelo con hurones: El tratamiento con molnupiravir redujo los títulos de la progenie de todas las VOC al nivel de detección dentro de las 12 horas medidos mediante lavados nasal y los animales infectados no desarrollaron signos clínicos.
Vangeel 2022(19) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Vero	Molnupiravir conservó su actividad antiviral frente a todas las VOC incluyendo Omicron: Los cambios en la EC ₅₀ frente a las VOC respecto al virus original se mantuvieron dentro del rango de sensibilidad (<3 veces).
Takashita 2022(20) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Vero	La sensibilidad del Molnupiravir se mantuvo frente a Omicron: (Los valores de IC ₅₀ respecto al virus original difirieron por un factor de 0.8)
Bojkova 2022(21) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Caco-2 y Calu-3	No se detectó diferencias en la sensibilidad a Molnupiravir entre los aislados de Omicron y Delta
Li 2022(22) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Calu-3	Se evidenció inhibición potente de la replicación viral y dependiente de la dosis, medido con RT-PCR del ARN genómico viral intracelular. Asimismo, los títulos virales cuantificados por un ensayo TCID ₅₀ confirmaron la inhibición de la producción de virus infecciosos.
Rosales 2022(23) (pre-print)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Vero y HeLa-ACE2	Molnupiravir mantuvo su actividad antiviral frente a las variantes Delta y Omicron
Gupta 2022(24) (pre-print)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células HOS-ACE2	Molnupiravir mantuvo su actividad antiviral frente a las variantes Delta y Omicron
Dabrowska 2021(25) (pre-print)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo de células Vero	Molnupiravir mantuvo su actividad antiviral frente a las variantes Delta y Omicron

IC₅₀: concentración inhibitoria del 50%; EC₅₀: Concentración efectiva del 50% (concentración de compuesto requerida para la recuperación del 50% de la fluorescencia inducida por células); TCID₅₀: Dosis Infecciosa de Cultivo de Tejido (dilución de virus que bajo las condiciones del ensayo se puede esperar que infecte al 50% de los recipientes de cultivo Inoculados); VOC: Variante de preocupación del SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

- Molnupiravir es un profármaco con actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Ha sido autorizado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en adultos con enfermedad de reciente comienzo, quienes tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave y para quienes las opciones alternativas de tratamiento aprobadas o autorizadas por la FDA no son accesibles o clínicamente adecuadas. En el país, el uso del Molnupiravir cuenta con registro sanitario condicional.
- El objetivo del informe fue sintetizar la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad del molnupiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- La evidencia en pacientes adultos no hospitalizados, no vacunados, con COVID-19 leve a moderado, tiempo de enfermedad ≤ 5 días y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa mostró lo siguiente:
 - Molnupiravir en comparación a no administrarlo **probablemente tiene un efecto pequeño sobre la mortalidad** por cualquier causa a los 28 días: 11 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados, IC 95%: 13 menos a 6 menos; 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 1937 participantes; **certeza moderada**.
 - Molnupiravir **probablemente reduce las hospitalizaciones o la muerte** por cualquier causa a los 28 días en comparación a no administrarlo, aunque el tamaño del efecto podría ser importante o pequeño: 28 pacientes menos por cada 1000 tratados se hospitalizaron o murieron, IC 95%: 46 menos a 2 menos; 2 ECA, 1735 participantes, **certeza moderada**.
 - Molnupiravir **podría no incrementar la incidencia de eventos adversos serios** en comparación con No administrarlo: 23 pacientes menos por cada 1000 tratados, IC 95%: 39 menos a 3 más; 4 ECA, 1955 participantes; **certeza baja**.
- En pacientes hospitalizados, con COVID-19 moderado o severo, no vacunados y más de 5 días desde el inicio de síntomas, la administración de Molnupiravir podría incrementar la mortalidad por cualquier causa a los 28 días (certeza baja), no incrementaría la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios (certeza baja) y es incierto si tendría algún impacto en la progresión a ventilación mecánica (certeza muy baja).
- Hasta la fecha del informe no se identificaron resultados publicados sobre la eficacia o efectividad de Molnupiravir en pacientes con antecedente de vacunación contra COVID-19 o en un contexto de circulación de la variante ómicrón.
- Estudios in vitro mostraron que la actividad antiviral de Molnupiravir se mantuvo frente a la variante Ómicron. En estudios in vivo, redujo la replicación viral en vías respiratorias superiores y en tejido pulmonar en modelos animales que simulaban una infección viral leve o con afectación pulmonar no severa respectivamente.

REFERENCIAS

1. The COVID-19 Evidence Network to support Decision-making (COVID-END. Evidence about clinical management [Internet]. [citado 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-to-support-decision-makers/Inventory-of-best-evidence-syntheses/clinical-management>
2. Nguyen TV, Ferrand G, Cohen-Boulakia S, Martinez R, Kapp P, Coquery E, et al. RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19. Molnupiravir vs Placebo [Internet]. Zenodo; 2022 [citado 25 de febrero de 2022]. Disponible en: https://covid-nma.com/living_data/index.php?treatment1=molnupiravir&submit=Validate#comparisons_div
3. PAHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. 26 January 2022 [Internet]. 2022. (Pan American Health Organization). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
4. PAHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. 22 February 2022 [Internet]. 2022. (Pan American Health Organization). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
5. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro
6. Food and Drug Administration. HOJA DE DATOS PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA MOLNUPIRAVIR [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155114/download>
7. Ministerio de Salud del Perú, DIGEMID. Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria [Internet]. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/covid-19/productos-covid-19>
8. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. NEJM Evid [Internet]. 25 de enero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];1(2):EVIDoa2100044. Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100044>
9. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 22 de febrero de 2022];76(12):3286-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>
10. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med [Internet]. 23 de diciembre de 2021 [citado 22 de febrero de 2022];14(628):eabl7430. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abl7430>
11. Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, Galustyan AN, Musungaie DB, Payne B, et al. Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults. NEJM Evid [Internet]. 25 de enero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];1(2):EVIDoa2100043. Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100043>
12. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med [Internet]. 10 de febrero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];386(6):509-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116044>
13. Kumarasamy N, Saha B, Jindal A, Singh VB, Reddy Poddaturi NC, Sinha S, et al. PHASE III TRIAL OF MOLNUPIRAVIR IN ADULTS WITH MILD SARS-CoV-2 INFECTION IN INDIA. En 2022 [citado 23 de febrero de 2022]. (Oral-09). Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/phase-iii-trial-of-molnupiravir-in-adults-with-mild-sars-cov-2-infection-in-india/>
14. CTRI. INTERNACIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM [Internet]. Disponible en: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033739>
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al.



- Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ [Internet]. 10 de agosto de 2020 [citado 28 de febrero de 2022];192(32):E901-6. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/192/32/E901>
16. Merck and Ridgeback's Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral COVID-19 Medicine, Demonstrated Activity Against Omicron Variant in In Vitro Studies [Internet]. Merck.com. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-covid-19-medicine-demonstrated-activity-against-omicron-variant-in-in-vitro-studies/>
 17. Uraki R, Kiso M, Imai M, Yamayoshi S, Ito M, Ujie M, et al. Therapeutic efficacy of antibodies and antivirals against a SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. 2022 [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1240227/v1>
 18. Lieber CM, Cox RM, Sourimant J, Wolf JD, Juergens K, Phung Q, et al. SARS-CoV-2 variant of concern type and biological sex affect efficacy of molnupiravir in dwarf hamster model of severe COVID-19 [Internet]. Microbiology; 2022 feb [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.04.479171>
 19. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];198:105252. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354222000201>
 20. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. N Engl J Med [Internet]. 26 de enero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2119407>
 21. Bojkova D, Widera M, Ciesek S, Wass MN, Michaelis M, Cinatl J. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates. Cell Res [Internet]. 21 de enero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];1-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00619-9>
 22. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. Cell Res [Internet]. 20 de enero de 2022 [citado 22 de febrero de 2022];1-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00618-w>
 23. Rosales R, McGovern BL, Rodriguez ML, Rai DK, Cardin RD, Anderson AS, et al. Nirmatrelvir, Molnupiravir, and Remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. bioRxiv; 2022 [citado 22 de febrero de 2022]. p. 2022.01.17.476685. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.17.476685v1>
 24. Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift [Internet]. In Review; 2022 ene [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1191837/v1>
 25. Dabrowska A, Szczepanski A, Botwina P, Mazur-Panasiuk N, Jiřincová H, Rabalski L, et al. Efficacy of antiviral drugs against the omicron variant of SARS-CoV-2 [Internet]. bioRxiv; 2021 [citado 22 de febrero de 2022]. p. 2021.12.21.473268. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.21.473268v1>



IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autoras

Diana Gonzales Zurita¹

Fabiola Huaroto Ramírez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXOS

Anexo 1: Búsquedas realizadas

COVID-END (Búsqueda de revisiones sistemáticas)

Fecha de búsqueda: 22 de febrero de 2022

Búsqueda	Resultado
Inventory of best evidence syntheses / Context for the inventory / Evidence about clinical management / Clinical treatment of COVID-19 / Drugs to treat COVID-19	2

Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos (Búsqueda de ensayos clínicos controlados)

Fecha de búsqueda: 22 de febrero de 2022

Búsqueda	Resultado
By PICO / Prevention and treatment / Pharmacological interventions / Antimicrobials / Antivirals / Neuraminidase inhibitors/Molnupiravir	53
Filtros: Primary studies / Type of study: RCT / Reporting data	18

Anexo 2. Tablas de Resumen de hallazgos alternativas

Tabla 5. Molnupiravir comparado con No administrarlo para pacientes con COVID-19 no hospitalizados

Paciente o población : pacientes con COVID-19 no hospitalizados

Intervención: Molnupiravir

Comparación: No administrarlo

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza
		Sin Molnupiravir	Con Molnupiravir	Diferencia	
Mortalidad seguimiento: 28 días Nº de participantes : 1937 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.12 (0.03 a 0.54)	1.3%	0.2% (0 a 0.7)	1.1% menos (1,3 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Hospitalización y muerte seguimiento: 28 días Nº de participantes : 1735 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.69 (0.49 a 0.98)	9.1%	6.3% (4.5 a 8.9)	2.8% menos (4,6 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Eventos adversos seguimiento: 28 días Nº de participantes : 1955 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.93 (0.81 a 1.06)	32.8%	30.5% (26.6 a 34.8)	2.3% menos (6,2 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Eventos adversos serio Nº de participantes : 1955 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.73 (0.53 a 1.03)	8.4%	6.1% (4.4 a 8.6)	2.3% menos (3,9 menos a 0,3 más)	⊕⊕○○ Baja ^b

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Debido al bajo número de eventos.

b. Debido a un IC muy amplio, consistente con la posibilidad de un beneficio. La posibilidad de ningún efecto y el bajo número de participantes.

Tabla 6. Molnupiravir comparado con No administrarlo en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o severo

Paciente o población: Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o severo, >5 días de enfermedad, no vacunados

Intervención: Molnupiravir

Comparación: No administrarlo

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza
		Sin Molnupiravir	Con Molnupiravir	Diferencia	
Mortalidad por cualquier causa (28 días) Nº de participantes : 304 (1 ECA)	RR 4.49 (0.60 a 33.74)	1.3%	5.8% (0.8 a 43.3)	4.5% más (0.5 menos a 42 más)	⊕⊕○○ Baja ^a
Necesidad de Ventilación mecánica seguimiento: 28 días Nº de participantes : 304 (1 ECA)	RR 1.21 (0.26 a 5.69)	2.6%	3.1% (0.7 a 14.6)	0.5% más (1.9 menos a 12 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}
Eventos adversos Nº de participantes : 304 (1 ECA)	RR 0.91 (0.73 a 1.13)	59.0%	53.7% (43.1 a 66.6)	5.3% menos (15.9 menos a 7.7 más)	⊕⊕○○ Baja ^c
Eventos adversos serios Nº de participantes : 304 (1 ECA)	RR 0.95 (0.52 a 1.74)	15.4%	14.6% (8 a 26.8)	0.8% menos (7.4 menos a 11.4 más)	⊕⊕○○ Baja ^c

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Escaso número de eventos y tamaño muestral, IC95% amplio, que va desde un escaso beneficio a daño

b. Riesgo alto dominio de datos de desenlaces perdidos: La información no estuvo disponible para el total de participantes randomizados: se excluyeron a 35 para Molnupiravir y 9 para placebo.

c. Escaso tamaño muestral con potencia estadística insuficiente para este desenlace. IC 95% amplio

Anexo 3. Resultado de la aplicación del Instrumento para evaluar la credibilidad de los análisis de modificación del efecto (ICEMAN) en ensayos controlados aleatorios

Desenlace: Hospitalización o muerte

Subgrupo: Estado serológico basal para Ac contra la nucleocápside del SARS-CoV-2

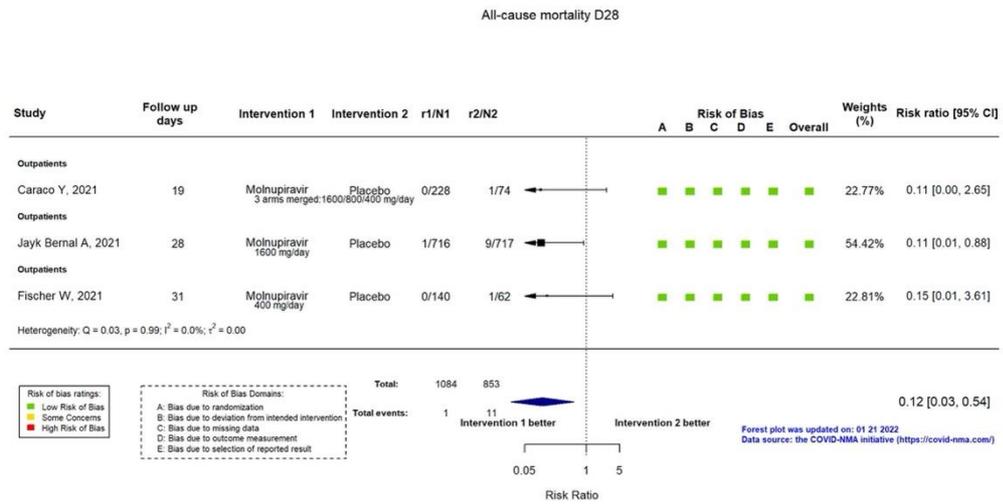
Preguntas de evaluación	Juicio
1. ¿La dirección de la modificación del efecto fue correctamente planteada a priori?	Definitivamente si El análisis por este subgrupo fue incluido en la versión final del protocolo (enmienda 2)
2. ¿La modificación del efecto fue respaldada por evidencia previa?	No es claro. No evaluado en los estudios preliminares. Existe evidencia de un defecto diferenciado con anticuerpos monoclonales, que corresponde a una intervención con distinto mecanismo de acción.
3. ¿Una prueba de interacción sugiere que el azar es una explicación improbable de la aparente modificación del efecto?	No es claro No se reporta resultados de aplicación de un test de interacción
4. ¿Los autores evaluaron solo una pequeña cantidad de modificadores del efecto o consideraron la cantidad en su análisis estadístico?	Definitivamente no Se han evauado varios subgrupos (12) y la multiplicidad no fue considerada en el análisis.
5. Si el modificador del efecto es una variable continua, ¿se evitaron los puntos de corte arbitrarios?	No aplica
6. Opcional: ¿Existen consideraciones adicionales que puedan aumentar o disminuir la credibilidad?	Si, probablemente disminuye la credibilidad Poder estadístico insuficiente. Sólo el 20% de la población aleatorizada fue seropositiva al ingreso, con 7 eventos incluidos en el análisis.
7. ¿Cómo calificaría la credibilidad general de la modificación del efecto propuesta?	Credibilidad baja Use el efecto global para cada subgrupo pero tenga en cuenta la incertidumbre restante

Anexo 4: Forest plot

Pacientes no hospitalizados

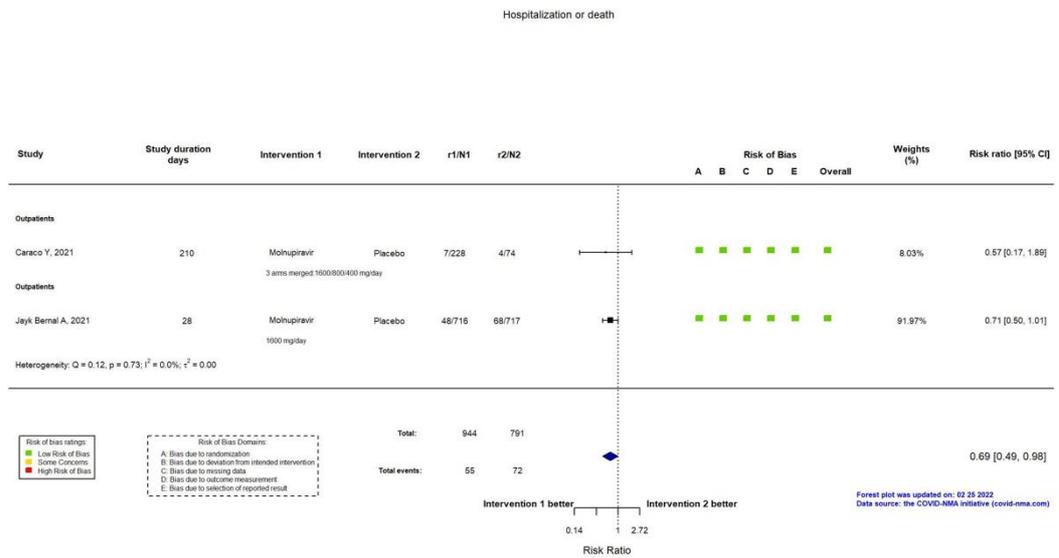
Molnupiravir vs placebo

a. Mortalidad por cualquier causa.



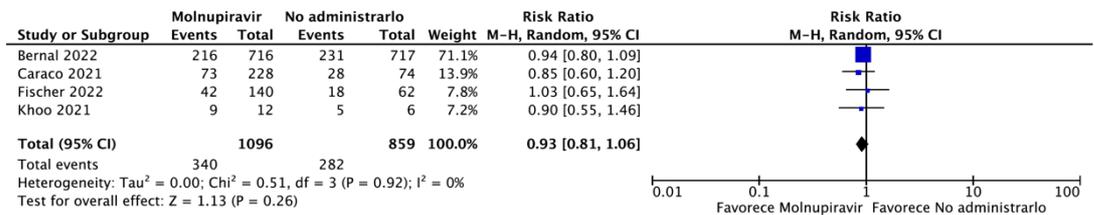
Tomado de: RS del Consorcio COVID-NMA(2)

b. Hospitalización o muerte



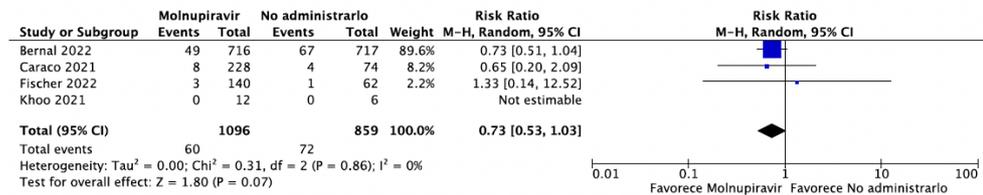
Tomado de: RS del Consorcio COVID-NMA(2)

c. Eventos adversos. Molnupiravir vs No administrarlo



Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(2), Khoo et al. (9)

d. Eventos Adversos Serios. Molnupiravir vs No administrarlo



Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(2), Khoo et al. (9)