



MiniHTA del Molnupiravir para el tratamiento del COVID-19

Centro de Evaluación de Evidencia para las Decisiones en Salud - CEEDS

Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia de salud e innovación

Contenidos

RESUMEN EJECUTIVO	2
METODOLOGÍA	3
ANTECEDENTES	4
PICOTS	6
ESTUDIOS CLÍNICOS	7
RESULTADOS CLÍNICOS	9
CONCLUSIONES:	13
ANEXOS	16
TABLA GRADE DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS	16
PICOTS	18
CATWOE	18
INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD	19
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
CALIDAD DE VIDA	20
POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, AMBIENTAL Y ÉTICO	21

Título	Evaluación de Tecnología en Salud: Molnupiravir (Lagevrio) para el tratamiento del COVID-19
Código de Identificación	23122021IHLM
Área Solicitante	Comité de Salud Pública
Fecha de Solicitud	21/12/2021
Fecha de respuesta	23/12/2021

Resumen Ejecutivo

Los tratamientos antivirales del COVID-19 aún están en las primeras etapas de desarrollo, considerando que la enfermedad se identificó por primera vez a finales de 2019.

El costo del molnupiravir estimado a partir del precio de compra publicado por el gobierno de Estados Unidos es de 700 dólares por tratamiento de 5 días (Willyard, 2021)

El mecanismo de acción del molnupiravir (lagevrio) tiene un alto potencial de riesgo en el largo plazo, ya que este antiviral funciona incorporándose a sí mismo en el ARN viral creando errores e impidiendo en un plazo de días la replicación efectiva (Kabinger et al, 2021). Es claro que introducir/provocar mutaciones en un virus puede llevar a cambios potencialmente peligrosos, en especial cuando existe una pobre adherencia o no se puede garantizar el consumo completo y total de los medicamentos. También en los resultados de laboratorios se demostró una baja frecuencia de mutaciones en el ADN humano en las células sanguíneas y espermatozoides. Su mecanismo de acción y lo observado en los resultados hacen su uso inviable durante el embarazo

La evidencia existente tiene altos riesgos de sesgos para evaluar la efectividad del molnupiravir

No se recomienda el uso del molnupiravir dado que los estudios demuestran evidencia con bajo nivel de certeza y alto riesgo de sesgo en pacientes con COVID-19.

Los riesgos de usar molnupiravir parecen ser más altos que los beneficios potenciales.

Metodología

Se realiza una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el documento manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud Matriz de Análisis de Decisión Multicriterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

Los siguientes son los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
5. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología. (Anexo)
6. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)
7. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)

11. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología
(Anexo)
12. Establecer la Supervivencia aportada por la tecnología a los pacientes.
(Anexo)
13. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)
14. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

Antecedentes

Los coronavirus utilizan una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) para la replicación y transcripción de su genoma de ARN (Kabinger et al., 2021).

La ARN polimerasa dependiente del ARN del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-Cov-2) es un objetivo importante en los esfuerzos actuales de desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (Gordon et al., 2021).

El molnupiravir tiene como blanco la RdRp, y sugiere un modelo de dos pasos para el mecanismo de mutagénesis del ARN del coronavirus inducido por el molnupiravir (Gordon et al., 2021)

Se ha teorizado que la estrategia de acción que sigue el medicamento molnupiravir o NHC es la de mutagénesis letal también conocida como de error catástrofe viral, que es la misma de los antivirales de amplio espectro que explota la alta tasa de mutación de los virus y baja tolerancia mutacional de los virus de ARN. Aunque la mutagénesis letal pareciera tener soporte en algunos resultados de laboratorios, aún la evidencia requiere validación en estudios animales y humanos (Menendez-Arias, 2021).

Descripción de la tecnología.

El molnupiravir o MK-4482/EIDD-2801 o NHC es un profármaco del derivado nucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC) (Menendez-Arias, 2021), en sus orígenes se le considero como una posible terapia para el virus de la encefalitis equina venezolana en la empresa sin ánimo de lucro DRIVE (Drug Innovation Ventures at Emory) de la Universidad de Emory, en Atlanta, luego se probó para la gripe y el virus sincitial respiratorio, luego DRIVE le cedió la licencia del compuesto a Ridgeback Biotherapeutics, de Miami (Florida), que intentó asociarse con varias compañías hasta que finalmente llegó a un acuerdo con Merck (Willyard, 2021).

El molnupiravir es un análogo de los nucleósidos, lo que significa que imita algunos de los componentes del ARN. Cuando el SARS-CoV-2 entra en una célula, el virus necesita duplicar su genoma de ARN para formar nuevos virus. El molnupiravir se incorpora a las cadenas de ARN que van surgiendo y, una vez dentro, causa estragos. El compuesto puede cambiar su configuración, a veces imitando el nucleósido citidina y otras veces imitando la uridina (Willyard, 2021). Esas cadenas de ARN se convierten en planos defectuosos para la siguiente ronda de genomas virales. En cualquier lugar en el que se inserte el compuesto y se produzca ese cambio conformacional, se produce una mutación puntual (Gordon et al, 2021). Cuando se acumulan suficientes mutaciones, la población viral se colapsa. Y como las mutaciones se acumulan de forma aleatoria, es difícil que los virus desarrollen resistencia al molnupiravir, una supuesta ventaja para el compuesto (Willyard, 2021).

La dosis recomendada en pacientes adultos es de 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral cada 12 horas durante 5 días, con o sin alimentos. El tratamiento debe iniciarse en los 5 días siguientes al inicio de los síntomas. (FDA, 2021).

PICOTS

Población: personas mayores de 18 años con enfermedad por COVID-19

Intervención: uso de molnupiravir (lagevrio) para el tratamiento de COVID-19

Comparador: cuidado médico estándar, otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico.

Outcomes: Seguridad, Efectividad y Calidad de Vida

Tiempo: todos los resultados hasta un máximo 1 años posterior al inicio del tratamiento

Settings (Ambientes): sólo manejo ambulatorio.

Estudios Clínicos

Al momento de la revisión encontramos un único estudio controlado, aleatorizado incluido en la evaluación clínica. Otros seis estudios encontrados, uno sólo con resultados disponibles, pero con una muestra pequeña y que solo evaluaba seguridad y tolerabilidad del medicamento.

Tabla de Tipos de estudios clínicos incluidos en la Evaluación de Tecnología del Molnupiravir

Nombre de Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Objetivo de Estudio	Métodos	Resultados	Observación
Bernal et al (2021)	Se llevó a cabo un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	50	para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con molnupiravir iniciado dentro de los 5 días siguientes a la aparición de los signos o síntomas en adultos no hospitalizados y no vacunados con Covid-19 de leve a moderada confirmada por laboratorio y al menos un factor de riesgo de enfermedad grave por Covid-19.	Un total de 1.433 participantes fueron aleatorizados; 716 fueron asignados a recibir molnupiravir y 717 a recibir placebo Los participantes en el ensayo fueron asignados aleatoriamente a recibir 800 mg de molnupiravir o placebo dos veces al día durante 5 días. La variable principal de eficacia fue la incidencia de hospitalización o muerte en el día 29; la incidencia de acontecimientos adversos fue la variable principal de seguridad. Se realizó un análisis intermedio planificado cuando el 50% de los 1.550 participantes (objetivo de inscripción) habían sido seguidos hasta el día 29.	el riesgo de hospitalización por cualquier causa o de muerte hasta el día 29 fue menor con molnupiravir (28 de 385 participantes [7,3%]) que con placebo (53 de 377 [14,1%]) (diferencia, -6,8 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -11,3 a -2,4; P=0,001). En el análisis de todos los participantes que habían sido aleatorizados, el porcentaje de participantes que fueron hospitalizados o murieron hasta el día 29 fue menor en el grupo de molnupiravir que en el grupo de placebo (6,8% [48 de 709] frente a 9,7% [68 de 699]; diferencia, -3,0 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -5,9 a -0,1). Los resultados de los análisis de subgrupos fueron en gran medida consistentes con estos resultados generales; en algunos subgrupos, como los pacientes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, los que tenían una carga viral inicial baja y los que tenían diabetes, la estimación puntual de la diferencia favoreció al placebo. Se notificó una muerte en el grupo de molnupiravir y 9 en el grupo de placebo hasta el día 29. Se notificaron acontecimientos adversos en 216 de 710 participantes (30,4%) del grupo de molnupiravir y en 231 de 701 (33,0%) del grupo de placebo.	El intervalo de confianza de la reducción del riesgo absoluto es amplio (0,1% - 5,9%), por lo que el NNT puede estar entre 17 y 1000. Además, la significación estadística de los resultados es baja (p=0,02) y es imposible evaluar posibles formas de sesgo, ya que no se encuentran todos los detalles del estudio en lo publicado en New England.

Otros estudios encontrados, pero no incluidos en esta revisión

Titulo	Estado	Resultados	Conditions	Interventions	URL
Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-001)	Terminado	Sin resultados disponibles	Coronavirus Disease (COVID-19)	Drug: Molnupiravir Drug: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575584
Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002)	Activo, No reclutando	Sin resultados disponibles	Coronavirus Disease (COVID-19)	Drug: Molnupiravir Drug: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575597
Study of MK-4482 for Prevention of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Adults (MK-4482-013)	Reclutando	Sin resultados disponibles	Coronavirus Disease (COVID-19)	Drug: Molnupiravir Drug: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939428
The Safety of Molnupiravir (EIDD-2801) and Its Effect on Viral Shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID)	Reclutando	Sin resultados disponibles	SARS-CoV 2	Drug: EIDD-2801 Drug: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405739
COVID-19 First In Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of EIDD-2801 in Healthy Volunteers	Completado	Tiene resultados	Coronavirus	Drug: EIDD-2801 Drug: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392219
A Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With COVID-19	Completado	Sin resultados disponibles	SARS-CoV 2	Drug: EIDD-2801 Drug: Placebo (PBO)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405570
AGILE (Early Phase Platform Trial for COVID-19)	Reclutando	Sin resultados disponibles	Covid19	Drug: CST-2: EIDD-2801 Drug: CST-2: Placebo Drug: Nitazoxanide Drug: VIR-7832 Drug: VIR-7831 Drug: CST-5: Placebo	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746183

Fuente: información extraída de cada uno de los estudios.

Resultados Clínicos

El resultado clínico sobre el que centramos esta evaluación de tecnología fueron efectividad demostrada como disminución de las hospitalizaciones y de la mortalidad y los eventos adversos.

En el estudio de Bernal et al., el punto final de eficacia primario fue la incidencia de hospitalización por cualquier causa (definida como ≥ 24 horas de atención aguda en un hospital o cualquier centro similar) o la muerte hasta el día 29 en la población modificada por intención de tratar.

Efectividad del uso de la tecnología

La efectividad estimada en el estudio de Bernal et al es del 30 %.

De acuerdo con el estudio de Bernal et al (2021) publicado en New England, Lagevrio se estudió en una población previamente joven con mayor riesgo de COVID-19 grave. La edad media de los participantes era de 43 años (rango 18-90) y el 17% tenía más de 60 años. No se sabe lo suficiente sobre la eficacia en los ancianos, especialmente en los mayores de 75 años. El número de personas con riesgo aumentado era principalmente obeso (75%), pero relativamente pocos pacientes de alto riesgo, como morbilidad oncológica activa, enfermedad renal crónica, EPOC, patología cardíaca o diabetes mellitus.

Revisando el Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT) este era alto con base en los resultados del análisis intermedio y se ha ajustado al alza a ~ 34 ($n=1.433$) en base al conjunto de datos completo. En otras palabras, es necesario tratar a una media de 34 personas para evitar una hospitalización o una muerte. Estudios similares realizados en el pasado han demostrado que es habitual multiplicar por diez el NNT para llegar a una

estimación realista que tenga en cuenta el uso real en la práctica clínica. Además, el NNT en las personas vacunadas será aún mayor, lo que pone en duda el valor clínico añadido de Lagevrio en áreas con cobertura de vacunación superior al 50%. El intervalo de confianza de la reducción del riesgo absoluto es amplio (0,1% - 5,9%), por lo que el NNT puede estar entre 17 y 1000. Además, la significación estadística de los resultados es baja ($p=0,02$) y es imposible evaluar posibles formas de sesgo, ya que no se encuentran todos detalles del estudio de Bernal et al.

De acuerdo con el análisis de la FDA resulta difícil identificar los subconjuntos específicos de participantes vacunados que tienen más probabilidades de beneficiarse del molnupiravir. Algunos pacientes inmunocomprometidos pueden no tener una respuesta inmunitaria robusta tras la vacunación y, por tanto, pueden representar un subgrupo de individuos vacunados con más probabilidades de obtener beneficios del molnupiravir. Sin embargo, los pacientes inmunocomprometidos pueden experimentar una excreción viral prolongada después de COVID-19 y esto podría ser una preocupación dada la mayor tasa de mutaciones de la proteína spike observado en la Parte 1 de los ensayos MK-4482-001 y MK-4482-002 (FDA, 2021).

Calidad de Vida

En el estudio de Bernal et al, no se encuentran resultados de mediciones de calidad de vida.

En consideración a lo anterior, no se puede afirmar con certeza suficiente que el molnupiravir tenga impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con COVID-19.

Reacciones Adversas

El estudio de seguridad de Bernal et al., la variable principal de seguridad fue la incidencia de acontecimientos adversos. Los resultados de seguridad, incluidos los porcentajes de participantes con acontecimientos adversos, se evaluaron en la población de seguridad, que consistió en todos los participantes que habían sido aleatorizados y habían recibido al menos una dosis de molnupiravir o placebo. Se evaluó a los participantes para detectar cualquier nivel de plaquetas posterior al inicio del tratamiento inferior a 50.000 por microlitro y para detectar posibles lesiones hepáticas inducidas por el fármaco según los cambios preespecificados en las enzimas hepáticas enzimas hepáticas (Bernal et al., 2021)

De acuerdo con los resultados publicados por Bernal et al. las variables secundarias de eficacia que usaron se basaron en la escala de progresión clínica de 11 puntos de la OMS y en los signos y síntomas de Covid-19 comunicados por los pacientes hasta el día 29. La mejora (es decir, la disminución) y la progresión de los signos y síntomas de Covid-19 se definieron como cualquier reducción y empeoramiento, respectivamente, de la gravedad de los síntomas iniciales (Bernal et al., 2021).

En los resultados reportados por Bernal et al., el porcentaje de participantes con al menos un acontecimiento adverso fue similar en los dos grupos (30,40% en el grupo de molnupiravir y 33,0% en el grupo de placebo), al igual que el porcentaje de participantes

con acontecimientos adversos que los investigadores consideraron relacionados con el régimen del ensayo (8,0% frente a 8,4%). Las muertes debidas a acontecimientos adversos, ninguno de los cuales fue considerado por los investigadores como relacionado con el régimen del ensayo, se notificaron con menos frecuencia en el grupo de molnupiravir que en el grupo de placebo. Después del día 29, se produjeron tres muertes adicionales como consecuencia de acontecimientos adversos en el grupo de placebo, en comparación con una muerte adicional notificada en el grupo de molnupiravir. en comparación con una muerte adicional en el grupo de grupo de molnupiravir (Bernal et al., 2021). Un participante del grupo de molnupiravir y otro del grupo de placebo cumplieron los criterios preespecificados de un recuento de plaquetas posterior a la línea de base inferior a 50.000 por microlitro; el El recuento bajo de plaquetas en el participante tratado con molnupiravir se notificó en el día 12 y no se consideró que estuviera relacionado con el tratamiento (Bernal et al., 2021).

Con relación a la mutagenicidad in vitro se se demostró una baja frecuencia de mutaciones en el ADN humano en las células sanguíneas y espermatozoides, en los resultados de laboratorios reportados a la FDA in vivo se encontraron alteraciones en los resultados de hemoglobina de severidad baja y moderada (FDA, 2021).

El molnupiravir se encontró en la leche materna de ratas (FDA, 2021).

Dados los mecanismos de acción del molnupiravir y lo observado en los resultados hacen su uso inviable durante el embarazo o en la lactancia.

El molnupiravir de acuerdo con los datos aportados a la FDA puede afectar al desarrollo de huesos y cartílagos. En un estudio crónico (3 meses) en ratas, se observó una formación anormal de hueso (placa de crecimiento) y cartílago. Además, en estudios de

desarrollo embrionario-fetal (EFD) en ratas y conejos, se observó una osificación retrasada e incompleta en los fetos. Las exposiciones sistémicas en ratas y conejos preñados fueron aproximadamente 8 y 7 veces, respectivamente, la exposición clínica media al NHC a 800 mg Q12H.

No se encontraron datos que permitan verificar la seguridad en menores de 18 años y sí preocupaciones frente al uso dada la potencial afectación del desarrollo óseo.

Conclusiones:

- a) El Tratamiento de molnupiravir tiene aprobación de la FDA para su uso. La aprobación de uso dada no implica apoyo a su efectividad clínica.
- b) Existen fallas metodológicas serias en los estudios existentes que impiden inferir conclusiones favorables al uso del molnupiravir.
- c) No se recomienda el uso del molnupiravir en ningún subgrupo de pacientes por evidencia con bajo nivel de certeza y alto riesgo de sesgo en pacientes con COVID-19.
- d) No se recomienda en ningún caso el uso del molnupiravir en mujeres en estado de embarazo o lactantes ni en menores de 18 años. En caso de recibir inadvertidamente una mujer embarazada el medicamento se debe hacer búsqueda activa de alteraciones fetales durante la gestación.
- e) El valor clínico añadido del molnupiravir (Lagevrio) en áreas con cobertura de vacunación superior al 50% es potencialmente dudoso, dado que el número de pacientes a tratar para observar algún resultado favorable superaría los 10.000.
- f) El criterio de efectividad de uso de un medicamento antiviral en un contexto de vacunación amplia (mayor al 40%) debe tener un punto de corte mínimo del 50%.

- g) El riesgo de que se produzcan mutaciones que sean capaces de mantener el virus viable en pacientes con consumos subóptimos (debajo de las dosis recomendadas) es bajo, pero existe y se debe considerar de manera especial en países con problemas de continuidad en el acceso a medicamentos.

Citar como

Centro de Evaluación de Evidencias para las Decisiones en Salud (CEEDS). (2021). Evaluación de Tecnología en Salud: Molnupiravir para el tratamiento de COVID-19.

Referencias

1. Cox, R. M., Wolf, J. D., & Plemper, R. K. (2021). Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology*, 6(1), 11–18. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>
2. FDA. (2021). U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research FDA Briefing Document Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting November 30, 2021. Retrieved on December 21 2021. <https://www.fda.gov/media/154418/download>
3. Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Schinazi, R. F., & Götte, M. (2021). Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *The Journal of biological chemistry*, 297(1), 100770. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>

4. Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., Martín-Quirós, A., Caraco, Y., Williams-Diaz, A., Brown, M. L., Du, J., Pedley, A., Assaid, C., Strizki, J., Grobler, J. A., Shamsuddin, H. H., Tipping, R., Wan, H., Paschke, A., Butterson, J. R., ... MOVE-OUT Study Group (2021). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2116044. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
5. Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzová, J., Dienemann, C., Kokic, G., Hillen, H. S., Höbartner, C., & Cramer, P. (2021). Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology*, 28(9), 740–746.
<https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>
6. Menéndez-Arias L. (2021). Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2. *The Journal of biological chemistry*, 297(1), 100867.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100867>
7. Willyard C. (2021). How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt. *Nature*, 10.1038/d41586-021-02783-1. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1038/d41586-021-02783-1>

Anexos

TABLA GRADE DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS

Pregunta: Molnupiravir oral comparado con placebo para pacientes no hospitalizados con COVID-19 (Leve a moderada con 1 factor de riesgo para el desarrollo de una enfermedad grave por Covid-19)

Configuración: Ambulatorio

Bibliografía: Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., Martín-Quiros, A., Caraco, Y., Williams-Diaz, A., Brown, M. L., Du, J., Pedley, A., Assaid, C., Strizki, J., Grobler, J. A., Shamsuddin, H. H., Tipping, R., Wan, H., Paschke, A., Butters, J. R., ... MOVE-OUT Study Group (2021). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. The New England journal of medicine, 10.1056/NEJMoa2116044. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Molnupiravir oral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidencia de hospitalización por cualquier causa (definida como ≥24 horas de atención aguda en un hospital o instalación similar) participantes en la población modificada por intención de tratar												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b,c,d}	no es serio	no es serio	no es serio	Ninguno	28/385 (7.3%)	53/377 (14.1%)	RR 0.52 (0.33 a 0.80) ^a	7 menos por 100 (de 9 menos a 3 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Incidencia de hospitalización por cualquier causa (definida como ≥24 horas de atención aguda en un hospital o instalación similar) participantes en la población por intención de tratar modificada totalmente aleatorizada												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b,c,d}	no es serio	serio ^f	serio ^g	Ninguno	48/709 (6.8%)	68/699 (9.7%)	RR 0.70 (0.49 a 0.99) ^a	3 menos por 100 (de 5 menos a 0 menos)	⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Incidencia de solo las hospitalizaciones o muertes relacionadas con Covid-19												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^{a,b,c,d}	no es serio	serio ^f	muy serio ^h	Ninguno	45/709 (6.3%)	64/699 (9.2%)	RR 0.69 (0.48 a 1.00) ^a	3 menos por 100 (de 5 menos a 0 menos)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Incidencia de eventos adversos en la población de seguridad (≥1 evento adverso)												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,d}	no es serio	serio ^f	muy serio ^h	Ninguno	216/710 (30.4%)	231/701 (33.0%)	RR 0.92 (0.79 a 1.08) ^a	3 menos por 100 (de 7 menos a 3 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Muerte												
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,d}	no es serio	serio ^f	serio ^g	Ninguno	2/710 (0.3%)	12/701 (1.7%)	RR 0.16 (0.04 a 0.73) ^a	1 menos por 100 (de 2 menos a 0 menos)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Molnupiravir oral	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Randomización (Bajo riesgo): Los participantes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 mediante el uso de un sistema de tecnología de respuesta interactiva centralizada para recibir molnupiravir (800 mg administrados en cuatro cápsulas de 200 mg) o un placebo idéntico, administrado por vía oral dos veces al día durante 5 días. La aleatorización se estratificó en bloques de cuatro según el tiempo transcurrido desde la aparición de los signos o síntomas (≤ 3 días frente a > 3 días)
- Desviaciones de la intervención: (algunas consideraciones) cita: "Los participantes e investigadores no conocerán las asignaciones de tratamiento hasta que todos los participantes inscritos activamente se hayan sometido a la visita de seguimiento de 7 meses." Los datos sobre los desenlaces no se reportan para todos los participantes asignados al azar, en la ausencia de datos del estado de mortalidad en el día 29 se imputó como hospitalización o muerte (La falta de información podría depender del verdadero valor del resultado.).
- El análisis de eficacia fue realizado a través de análisis ITT modificado (es decir no se incluyeron todos los participantes aleatorizados inicialmente en el estudio)
- Los grupos presentan diferencias en cuanto al sexo de los participantes. Los resultados de un análisis post hoc ajustado por sexo de los participantes (el único factor basal potencialmente desequilibrado entre los grupos) fueron consistentes con los del análisis primario, con un riesgo de hospitalización o muerte hasta el día 29 que fue menor en 2,8 puntos porcentuales (95 % IC, -5,7 a 0,1) con molnupiravir sobre placebo, sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos
- El RR fue calculado por los autores de la tabla GRADE a partir de los siguientes datos publicados en el estudio
- Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado. La población incluida en el ECA puede no representar a todas las personas con COVID 19 Leve a moderada con 1 factor de riesgo para el desarrollo de una enfermedad grave
- Intervalos de confianza amplios
- Los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción del efecto.

PICOTS

¿Cuál es el problema que debe resolver la tecnología propuesta?	COVID-19
¿Cuál es la intervención (tecnología) a evaluar?	Molnupiravir para el tratamiento del COVID-19
¿Cuáles son los comparadores para la tecnología a evaluar? En caso de no existir, escriba Ninguno.	cuidado médico estándar, otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico.
¿Cuáles son los Resultados que está evaluando o buscando? En caso de no tenerlos predeterminados, escriba "Sin resultados especificados"	Efectividad, seguridad
¿Hay algún marco temporal en qué se esté trabajando ? Si existe indique cuál. Caso contrario escriba "Sin marco temporal preestablecido"	Sin marco temporal preestablecido
¿Cuál es el ambiente al que está dirigida la tecnología? Marque todas las que apliquen.	Ambulatoria

CATWOE

¿Cuál es la tecnología objeto de análisis?	molnupiravir para el tratamiento del COVID-19
¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?	hombres y mujeres mayores de 18 años.
¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?	disminuye la carga viral, elimina el virus al terminar el tratamiento. Evita las hospitalizaciones en un 30%,
¿Quiénes implementarán la tecnología?	Médicos de atención primaria y de urgencias. En tanto que su uso se probó en los primeros cinco días.
¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?	la curva de aprendizaje, la adquisición de la tecnología, verificar los costos de prestación, la seguridad de la atención, el diagnóstico temprano, el seguimiento de los pacientes. La exclusión activa de las pacientes con riesgo bajo, medio y alto de estar embarazadas.



¿Cuál es el propósito de la tecnología ?	disminuir las hospitalizaciones y muertes por COVID-19.
¿Cuál es la visión global de usar o no la tecnología	Controlar la pandemia.
¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?	Cesar la transmisión del virus.
¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada ?	Merck
¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?	seguimiento, estímulo de su uso
¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al Sistema en que se desplegará la tecnología ?	en consulta ambulatoria. Los costos del servicio.

INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?	COVID-19
¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	Molnupiravir para el tratamiento del COVID-19
¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	En Colombia al 22 de diciembre de 2021 hay 5112719 casos confirmados, de los cuales 12806 están activos.
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Variable, hoy 12806 casos activos
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Variable, hoy 22 de diciembre 45 muertes
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Hospitalización y muerte.



ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

((("molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields]) AND ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]))) AND ((y_10[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))

CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	Molnupiravir para tratamiento de COVID-19
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	No establecido en la literatura
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología ?	No establecido, alto riesgo de sesgo en los datos existentes. No reportado
¿Cuál escala se uso para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	No establecida
¿Cuál es la Supervivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	30%
¿Cuál es la Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o supervivencia libre de la enfermedad ?	No evaluado
¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	No evaluado.



POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, AMBIENTAL Y ÉTICO

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	Molnupiravir
¿Es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	Sí
¿ El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología ?	No
¿ El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	No
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	No
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	Sí
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	.
¿La adopción de las tecnologías implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas ?	No
¿el uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre ?	No
¿uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí
¿el uso de la tecnología es aceptable por las grupos no pertenecientes a las élites locales ?	Sí
¿ La tecnología de interés reemplaza a una existente?	No la complementa.
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	Complementa al manejo sintomático de COVID-19
¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	Dexametasona, oxígeno.
¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes ?Escriba su concepto .	puede disminuir el uso de otros medicamentos y uso del servicio de urgencias
¿el uso de la tecnología implica un cambio en la legislación ?	No
¿ el uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa ?	No



¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	No
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	No
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Es reutilizable la tecnología?	No
si la tecnología es reutilizable, ¿Cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	Cero
Estime, ¿qué materiales componen la tecnología? puede escoger más de una	Mole´culas.
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	Sí
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor Compasión?	No