

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°16

Fecha de realización: 17 de marzo de 2022

Fecha de última actualización: 17 de marzo de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Hasta el momento, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir fue evaluada en adultos con COVID-19 sintomáticos, con enfermedad leve a moderada de reciente comienzo, no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave. El efecto de nirmatrelvir-ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja ⊕○○○) y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización, sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitarían su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso. Aquella que recomiendan en forma condicional a favor se basan en su beneficio en personas de muy alto riesgo no vacunadas y la facilidad de administración. Las que entregan recomendaciones en contra se basan en el costo comparativo muy elevado, para una población objetivo muy amplia, y la baja certeza en su efecto sobre la mortalidad.	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

<p>Hasta el momento, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir fue evaluada en adultos con COVID-19 sintomáticos con enfermedad leve a moderada de reciente comienzo, no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave.</p> <p>El efecto de nirmatrelvir-ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja ⊕○○○) y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización, sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).</p> <p>Su forma de administración oral facilitarían su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso.</p>	
--	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

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

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta Marzo del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 8.900.000 casos confirmados y 127.334 muertes.^{2,3} Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta aproximadamente con un 90% de la población con al menos una dosis, siendo del 81,1% (n=36.429.614) los que cuentan con esquema completo y el 34% (n= 15.116.629) con una dosis de refuerzo.⁴

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones.⁵ Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.⁶ Por el contrario, la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>).⁷ COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.⁸ Este sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos ≥ 18 años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa. Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia más efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.⁹⁻¹² De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.¹³

El Instituto Nacional del Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.¹⁴ Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo, que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La

clasificación se realizó en función de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.¹⁴

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

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

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

INTRODUCCIÓN

El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa que se administra por vía oral, que demostró ser activo frente a MPRO, una proteasa viral que desempeña un papel esencial en la replicación viral al escindir las 2 poliproteínas virales.¹⁵ Además, ha demostrado actividad antiviral frente a todos los coronavirus que se sabe que infectan a los humanos.¹⁶ El nirmatrelvir es empaquetado con ritonavir (como Paxlovid), un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4 y agente potenciador farmacocinético, que se ha utilizado para potenciar los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La coadministración tiene como objetivo aumentar las concentraciones de nirmatrelvir al rango terapéutico objetivo.

El 22 de diciembre de 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su siglas en inglés *Food and Drug Administration*) emitió una autorización de uso de emergencia para nirmatrelvir potenciado con ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve a moderado de ≥ 12 años y un peso de ≥ 40 kg que están dentro de los 5 días de inicio de los síntomas y con alto riesgo de progresar a enfermedad grave.^{17,18} Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aún no ha autorizado la comercialización del medicamento para este fin.

OBJETIVO

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

MÉTODOS

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

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada con la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.¹⁹ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.²⁰⁻²³ Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia.²⁴⁻²⁶ Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.²⁷

IMPLEMENTACIÓN

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

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.²⁸

CONCLUSIONES

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

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

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

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

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

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

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

	PAHO ²⁹	PAHO ³⁰
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	22/02/2022	11/03/2022
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE

Se identificó un ECA que incluyó 2.085 pacientes en los que nirmatrelvir-ritonavir se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
EPIC-HR trial; Hammond et al; 2021. ³¹	Pacientes adultos con COVID-19 sintomáticos, no vacunados y no hospitalizados con alto riesgo de progresión a enfermedad grave fueron asignados N=1.039 para recibir 300 mg de nirmatrelvir más 100 mg de ritonavir (600/200 mg al día) y N=1.046 placebo cada 12 horas durante 5 días.	Mediana de edad 46 años, hombres 51,1%, hipertensión arterial 32,9%, diabetes 12,1%, obesidad 35,6%	Vacunados 0%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado

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

	PAHO ²⁹		Conclusión	
Mortalidad al día 28	Riesgo en pacientes severos o críticos sin nirmatrelvir-ritonavir 16%	Riesgo en pacientes severos o críticos con nirmatrelvir-ritonavir 0,6%	El efecto sobre la mortalidad es incierto	
	15,4% menos (desde 16% menos hasta 0,5% menos)			
	Muy baja ⊕○○○			
Hospitalización	Riesgo sin nirmatrelvir-ritonavir 4,8%	Riesgo con nirmatrelvir-ritonavir 0,6%	Nirmatrelvir-ritonavir probablemente reduce la necesidad de hospitalización	
	4,2% más (desde 4,5% menos hasta 3,6% más)			
	Moderada ⊕⊕⊕○			
Eventos adversos serios	Riesgo sin nirmatrelvir-ritonavir 10,2%	Riesgo con nirmatrelvir-ritonavir 0,5%	Probablemente no tenga efecto sobre los eventos adversos serios	
	5,2% menos (desde 7,1% menos hasta 2% menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○			

Consideraciones de subgrupo

Los pacientes incluidos en el estudio no habían recibido un esquema completo de vacunación, por lo que no se realizó un análisis de subgrupos según el estado de vacunación. Sin embargo, un análisis de subgrupo según la presencia o no de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en suero al momento de ingresar al estudio sugiere que los beneficios observados podrían ser mayores, o incluso limitarse, para aquellos pacientes que no posean inmunidad previa.

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

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Hasta el momento, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir fue evaluada en adultos con COVID-19 sintomáticos, con enfermedad leve a moderada de reciente comienzo, no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave.

El efecto de nirmatrelvir-ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja ⊕○○○) y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización, sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

Luego de la aprobación de emergencia por la FDA de nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovir), el Departamento de Salud de los Estados Unidos estimó que tendrá distribuidos para el mes de marzo de 2022, a través del Organismo de Emergencia Pública en Salud, un total de 513.830 dosis a un costo unitario de 520 USD por 5 días de tratamiento; llevando a un gasto total de más de 266 millones de dólares (266.760 000 USD).^{32,33} La tecnología no está autorizada aún para su comercialización en Argentina para su uso en personas con COVID-19. La vía de administración oral podría asociarse con mayor facilidad de uso; sin embargo, no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución en nuestro país.

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

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

RECOMENDACIONES

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

	Recomendación	Fuerza	
Infectious disease Society of America (IDSA) ³⁴	En pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, las pautas de la IDSA sugieren que se inicie el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en lugar de no tomar nirmatrelvir/ritonavir (recomendación condicional, evidencia de certeza baja).	Condicional	
Guías Australianas ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Considere usar nirmatrelvir/ritonavir dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en adultos no vacunados con COVID-19 que no requieren oxígeno y que tienen uno o más factores de riesgo de progresión de la enfermedad. • Dentro de la población de pacientes para los que se recomienda condicionalmente el uso de nirmatrelvir-ritonavir, las decisiones sobre la idoneidad del tratamiento deben basarse en el riesgo individual de enfermedad grave del paciente, en función de la edad y múltiples factores de riesgo, como así también en el estado de vacunación COVID-19 y tiempo desde la vacunación. • Además de los adultos en riesgo no vacunados, también considere usar nirmatrelvir-ritonavir dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno y están inmunocomprometidos independientemente del estado de vacunación; o han recibido una o dos dosis de la vacuna y que tienen un alto riesgo de enfermedad grave en función de la edad y múltiples factores de riesgo. 	Condicional	
Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) ³⁶	En personas con COVID-19, el Ministerio de Salud SUGIERE NO utilizar nirmatrelvir-ritonavir como parte del manejo estándar. Comentarios del panel: En la actualidad existe considerable incertidumbre respecto al efecto de la intervención. En la medida que aparezca nueva evidencia, esta recomendación podría actualizarse	Condicional	

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso. Aquella que recomiendan en forma condicional a favor se basan en su beneficio en personas de muy alto riesgo no vacunadas y la facilidad de administración. Las que entregan recomendaciones en contra se basan en el costo comparativo muy elevado, para una población objetivo muy amplia, y la baja certeza en su efecto sobre la mortalidad.

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia muestra que nirmatrelvir-ritonavir tiene un efecto incierto sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 leve o moderada de reciente comienzo, con factores de riesgo para progresar a enfermedad grave que no han sido vacunados. En esta población, probablemente disminuya la necesidad de hospitalización sin aumentar los eventos adversos severos. Esta tecnología no ha sido probada en personas vacunadas ni en otros escenarios.

La tecnología no está autorizada para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país. Aunque la forma de administración oral es simple, la experiencia en otros países muestra que el costo comparativo estimado es elevado, la población objetivo es muy alta y podrían existir además problemas de suministro y distribución que afecten la disponibilidad y la equidad en la distribución.

Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso. Aquellas que recomiendan en forma condicional a favor se basan en el beneficio observado en personas de muy alto riesgo, no vacunadas, con enfermedad de reciente comienzo, y su facilidad de administración. Las que entregan recomendaciones en contra se basan en el costo comparativo muy elevado, para una población objetivo muy amplia y la baja certeza en su efecto sobre la mortalidad.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Hasta el momento, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir fue evaluada en adultos con COVID-19 sintomáticos, con enfermedad leve a moderada de reciente comienzo, no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave. El efecto de nirmatrelvir-ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja ⊕○○○) y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización, sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración oral facilitaría su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso. Aquella que recomiendan en forma condicional a favor se basan en su beneficio en personas de muy alto riesgo no vacunadas y la facilidad de administración. Las que entregan recomendaciones en contra se basan en el costo comparativo muy elevado, para una población objetivo muy amplia y la baja certeza en su efecto sobre la mortalidad.	

Conclusiones por población**Personas expuestas al SARS-COV-2**

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Hasta el momento, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir fue evaluada en adultos con COVID-19 sintomáticos con enfermedad leve a moderada de reciente comienzo, no vacunados y no hospitalizados con alto riesgo de progresión a enfermedad grave.	
--	--

El efecto de nirmatrelvir-ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja ⊕○○○) y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización, sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
---	--

Su forma de administración oral facilitarían su implementación, pero el costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas entregan recomendaciones discordantes en cuanto a su uso.	
---	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Nirmatrelvir-ritonavir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

REFERENCIAS

- 1 World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2 Información epidemiológica. Argentina.gov.ar. 2020; published online April 30. <https://www.argentina.gov.ar/salud/coronavirus/informacion-epidemiologica> (accessed Jan 17, 2022).
- 3 Coronavirus disease (COVID-19), <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed January 8, 2022). -(accessed Jan 17, 2022).
- 4 Monitor Público de Vacunación. Argentina.gov.ar. 2021; published online Feb 23. <https://www.argentina.gov.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas> (accessed March 17, 2022).
- 5 Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2023184> (accessed Jan 17, 2022).
- 6 WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: e192–7.
- 7 CDC. Healthcare Workers. Cent. Dis. Control Prev. 2020; published online Feb 11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html> (accessed March 17, 2022).
- 8 CDC. Cases, Data, and Surveillance. Cent. Dis. Control Prev. 2020; published online Feb 11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html> (accessed March 17, 2022).
- 9 Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/> (accessed March 17, 2022).
- 10 Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1355–71.
- 11 • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista. <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/> (accessed March 17, 2022).
- 12 Dagan N, Barda N, Kepten E, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1412–23.
- 13 Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, *et al.* Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020; **19**: 102554.
- 14 Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies. COVID-19 Treat. Guidel. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/> (accessed March 17, 2022).
- 15 Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung S-H. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem* 2016; **59**: 6595–628.
- 16 Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, *et al.* An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021; **374**: 1586–93.
- 17 CDC. COVID-19 and Your Health. Cent. Dis. Control Prev. 2020; published online Feb 11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (accessed March 1, 2022).
- 18 Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. FDA. 2021; published online Dec 22. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19> (accessed March 1, 2022).
- 19 AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/> (accessed Feb 14, 2022).
- 20 Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019->

- nCoV-therapeutics-2022.2 (accessed March 17, 2022).
- 21 Recomendaciones CORONAVIRUS / COVID-19. #SigamosCuidándonos. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/> (accessed March 17, 2022).
- 22 Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; **370**: m3379.
- 23 Home - National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. <https://covid19evidence.net.au/> (accessed March 17, 2022).
- 24 Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1355–71.
- 25 • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista. <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/> (accessed March 17, 2022).
- 26 Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression - The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00152-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00152-0/fulltext) (accessed March 17, 2022).
- 27 Santesso N, Glenton C, Dahm P, *et al.* GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol* 2020; **119**: 126–35.
- 28 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; **352**: i1152.
- 29 Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719> (accessed Feb 14, 2022).
- 30 COVID-19 NMA. <https://covid-nma.com/dataviz/> (accessed Feb 14, 2022).
- 31 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; **0**: null.
- 32 <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Paxlovid/Pages/default.aspx> (Accessed March 1, 2022).
- 33 <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Paxlovid/Pages/default.aspx> (Accessed March 1, 2022).
- 34 IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accessed Jan 19, 2022).
- 35 Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LA6kkM> (accessed March 1, 2022).
- 36 Recomendaciones. #SigamosCuidándonos. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/> (accessed March 1, 2022).

argentina.gob.ar/salud