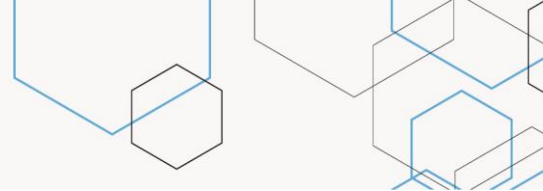


Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco



2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Andressa Araújo Braga

Bruno Monteiro Barros

Bernardo Tura

Carlos Alberto da Silva Magliano

Francisco de Assis

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa Santos

Milene Rangel da Costa

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Stéfani Sousa Borges

Supervisão

Priscila Gebrim Louly (CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. História natural da COVID-19	10
Figura 2. Fluxograma para avaliar a administração da interação medicamentosa com o nirmatrelvir/ritonavir.	16
Figura 3. Fluxograma de seleção das evidências	21
Figura 4. Hospitalização ou morte por qualquer causa até o dia 28 nos casos relacionados com covid-19 em pacientes tratados até o 5º dia do início dos sintomas.	25
Figura 5. Análise de subgrupos para hospitalização ou morte por qualquer causa até o dia 28 nos casos relacionados com covid-19 em pacientes tratados até o 5º dia do início dos sintomas.....	26
Figura 6. Avaliação de risco de viés segundo ferramenta RoB-2 da Cochrane	27
Figura 7. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com covid-19 leve a moderada.	31
Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do nirmatrelvir/ritonavir <i>versus</i> o cuidado padrão para o tratamento de pacientes com covid-19 leve ou moderada não hospitalizados.	37
Figura 9. Impacto orçamentário em cinco anos com nirmatrelvir/ritonavir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor.	42
Figura 10. mpacto orçamentário em cinco anos com nirmatrelvir/ritonavir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 2.....	47
Figura 11. Características do estudo apresentadas na consulta pública.....	53
Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo o contribuinte, apresentado na consulta pública	54
Figura 13. Risco de viés, segundo o contribuinte, apresentado na consulta pública.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes (População da Análise Completa). *	23
Tabela 2. Análise interina planejada com pacientes que receberam o tratamento \leq 3 dias do início dos sintomas.....	24
Tabela 3. Desfechos de acordo com o tempo desde o início dos sintomas da covid-19	24
Tabela 4. Resumo dos eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos que levaram ao abandono do tratamento até o dia 34 (População da Análise de Segurança). *	27
Tabela 5. Descrição dos estados de transição do modelo de custo-efetividade	31
Tabela 6. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	34
Tabela 7. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	35
Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental com o nirmatrelvir/ritonavir.....	37
Tabela 9. Número de mortes, internações em enfermaria e internações em CTI a cada 100 mil pacientes.....	38
Tabela 10. Razão de custo-efetividade incremental do nirmatrelvir/ritonavir no cenário alternativo	38

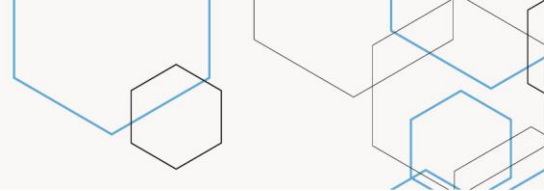
Tabela 11. Estimativa de número de casos de covid-19 que terão indicação de tratamento para diferentes cenários de indicação e situações epidemiológicas futuras.....	39
Tabela 12. População elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir com base no número de casos em dezembro 2021.	40
Tabela 13. População elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir com base no número de casos em janeiro 2022.	40
Tabela 14. Estimativa da população elegível ao nirmatrelvir/ritonavir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.	40
Tabela 15. Estimativa da população em tratamento com nirmatrelvir/ritonavir nos próximos cinco anos com base no <i>market share</i>	40
Tabela 16. Custos com o tratamento da população de acordo com o <i>market share</i>	41
Tabela 17. Impacto orçamentário do nirmatrelvir/ritonavir na população 1 (base casos covid-19 dezembro 2021).	41
Tabela 18. Impacto orçamentário do nirmatrelvir/ritonavir na população 2 (base casos covid-19 janeiro 2022).	41
Tabela 19. I Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 22, de acordo com a origem	419
Tabela 20. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 22, no formulário técnico-científico..	50
Tabela 21. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 22, de acordo com a origem.	58
Tabela 22. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 22, no formulário experiência ou opinião.	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	12
Quadro 3. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do nirmatrelvir/ritonavir no tratamento da covid-19.....	19
Quadro 4. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.....	20
Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	20
Quadro 6. Populações do estudo.	22
Quadro 7. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	28
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da COVID-19 em adultos não-hospitalizados, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para doença grave.	46



1	APRESENTAÇÃO	6
2	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3	RESUMO EXECUTIVO	7
4	INTRODUÇÃO	9
4.1	Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença	9
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
5.1	Aspectos relacionados à interação medicamentosa com o nirmatrelvir/ritonavir	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1	Busca na literatura e seleção dos estudos	20
6.2	Descrição dos estudos selecionados	22
6.3	Qualidade geral das evidências (GRADE)	27
6.4	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	28
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
7.1	Análise de custo efetividade	30
7.2	Impacto orçamentário	38
8	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	43
9	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	43
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	48
13	CONSULTA PÚBLICA	48
14	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	65
15	DECISÃO	66
16	REFERÊNCIAS	67



1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação emergencial da incorporação do nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, que não requerem oxigênio suplementar e com alto risco de evolução para formas graves da doença, demandada pelo Ministério da Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nirmatrelvir/ritonavir, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nirmatrelvir/ritonavir.

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

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

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

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

Evidências clínicas: Foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo de fase 2/3 que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2 com doença leve à moderada e alto risco de agravamento da doença. A intervenção consistiu na administração de 300mg de nirmatrelvir + 100mg de ritonavir duas vezes ao dia por 5 dias. Os critérios de inclusão adotados foram início dos sintomas há não mais que cinco dias; não hospitalizados; presença de pelo menos um fator de risco para agravamento da doença. Pacientes vacinados contra a covid-19 foram excluídos. Para a população que recebeu o tratamento até o 3º dia após o início dos sintomas (1379), a taxa de eventos estimada de hospitalização ou morte por qualquer causa, até o dia 28, relacionadas à covid-19 foi de 0,72% para o grupo nirmatrelvir/ritonavir e 6,53% no grupo placebo (diferença de - 5,81%; 95% IC, -7,78 a -3,84, $p < 0,001$), com redução de risco relativo (RRR) de 88,9%. Quando esse desfecho foi analisado para a população que recebeu o tratamento até o 5º dia após o início dos sintomas (2085), a redução de risco relativo permaneceu em patamar similar, 87,8%. As análises de subgrupos realizadas foram consistentes, independente de idade, sexo, raça, IMC, carga viral, tipos e quantidade de comorbidades na linha de base. O percentual de incidência de quaisquer eventos adversos foi similar entre os grupos nirmatrelvir/ritonavir (22,6%) e placebo (23,9%). Os eventos adversos mais frequentes (incidência $\geq 1\%$) foram disgeusia, diarreia, aumento do D-dímero e da alanina aminotransferase, diminuição da depuração renal da creatinina, dor de cabeça, náusea e vômito, todos considerados não graves (grau 1 e 2). Ocorreram 13 mortes no estudo, todas no grupo placebo.

Avaliação de custo-efetividade: Foi construído um modelo de microsimulação com sete estados de transição que considerou dados individuais obtidos a partir do e-SUS e SIVEP-Gripe. A população alvo consistiu em pacientes com idade a partir de 65 anos e imunodeprimidos. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal de um ano. A razão de custo-efetividade incremental para o uso do nirmatrelvir/ritonavir foi R\$ 57,26/QALY, considerado custo-efetivo a um limiar de 1 PIB *per capita*. O benefício líquido incremental foi de R\$ 26.700,99.

Análise de impacto orçamentário: A incorporação do nirmatrelvir/ritonavir, considerando duas populações alvo constituídas de pacientes a partir de 65 anos e imunossuprimidos, com número constante de casos com base em dois períodos (dezembro de 2021, população 1, e janeiro de 2022, população 2), resultaria em uma economia de recursos de R\$1.835.844.979,56 (população 1) ou R\$18.952.091.189,37 (população 2) no período de 5 anos.

Recomendações internacionais: As agências *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) incluíram em suas diretrizes nacionais de tratamento da Covid-19 recomendação de uso do nirmatrelvir/ritonavir para tratamento de pacientes com doença leve a moderada, não

hospitalizados, com alto risco de agravamento da doença em até cinco dias após o início dos sintomas. O governo australiano recomendou o uso da associação de forma condicional, indicando também para pacientes imunossuprimidos, independentemente do status vacinal, e contraindicando o uso para gestantes, lactantes e pacientes pediátricos. Até o momento, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e a Organização Mundial de Saúde ainda não divulgaram recomendações sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da Covid-19 em adultos não-hospitalizados, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave: bebtelovimab, molnupiravir, rendesivir e amubarvimab associado a romlusevimab.

Considerações finais: O nirmatrelvir/ritonavir apresentou, com base em um único ensaio clínico, uma redução de risco relativo de hospitalização e morte até o 28º dia em pacientes com Covid-19 leve à moderada, não vacinados e que apresentam risco de agravamento da doença. Não há evidências sobre a eficácia do medicamento em pacientes vacinados contra a Covid-19. A associação nirmatrelvir/ritonavir foi considerada segura, com baixos percentuais de efeitos adversos, contudo a janela terapêutica de uso, de até 5 dias desde o início dos sintomas até o início do tratamento, pode representar um desafio logístico no uso adequado do medicamento. Há uma preocupação de uso em casos da interação medicamentosa, principalmente para pacientes que fazem uso de imunossupressores, e sua indicação de tratamento deve considerar todos os riscos do uso concomitante e as medidas de mitigação desses riscos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 9ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de abril de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento da Covid-19 em pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos e pacientes com idade ≥ 65 anos, que não requerem oxigênio suplementar e apresentam risco aumentado de progressão para forma grave da doença, independente do status vacinal. Dentre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma moderada certeza de evidência, resulta em redução de taxa de eventos de hospitalização e morte por qualquer causa. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 36 contribuições, sendo 08 técnico-científicas e 28 sobre experiência ou opinião. A grande maioria destas concordou com a recomendação inicial da Conitec. A Wyeth (empresa do grupo Pfizer), fabricante do medicamento, questionou a população alvo do relatório, sugerindo a ampliação da mesma conforme critérios da bula do medicamento e apresentou documento do FDA autorizando apresentação com dose reduzida para pacientes com insuficiência renal moderada. Contribuições contrárias a incorporação foram baseadas na possibilidade de alto risco de erro sistemático do estudo em três domínios; outras opções de medicamentos (ainda não disponíveis no SUS para tratamento da Covid-19 ou não recomendados pela OMS); e preocupação com os gastos em saúde. Foram incluídas atualizações referentes às recomendações da OMS e do NICE e do risco de recidiva relatados pela imprensa internacional. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida.

Recomendação final da Conitec: Conforme a bula, a posologia recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), todos tomados juntos por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Nirmatrelvir/ritonavir deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas. Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do nirmatrelvir + ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento de Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade ≥ 65 anos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 724/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade ≥ 65 anos, conforme a Portaria nº 44, publicada no Diário Oficial da União nº 85, seção 1, página 103, em 6 de maio de 2022.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença

A covid-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1). Em 28 de março de 2022, o Brasil atingiu a marca de quase 30 milhões de infectados e 658 mil óbitos associados à covid-19 (2). A incidência e mortalidade da doença veio se reduzindo desde junho de 2021 e em dezembro de 2021 atingiu os seus níveis mais baixos desde o início da pandemia. Isso se deveu, em grande parte, à cobertura vacinal da que já alcançou 74,7% da população brasileira (esquema vacinal completo) e com 35,5% que receberam doses de reforço (3). No entanto, a partir de janeiro de 2022, a chegada da nova variante viral ômicron levou ao aumento significativo das taxas de infecção e recordes diários de novos casos da doença sendo registrados. Nesse mesmo mês, o número de novos casos de covid-19 cresceu exponencialmente de cerca de 3000 casos/dia para mais de 150 mil casos/dia, um aumento no acumulado de quase 2 milhões de casos no período. Em relação à letalidade, embora tenha havido um aumento em relação ao fim de 2021, os números acumulados não acompanharam a inclinação da curva de casos confirmados (2). Segundo a rede genômica da Fiocruz, em dezembro cerca de 39% das amostras sequenciadas eram da variante ômicron (4), percentual que aumentou para 99,9% (considerando suas subvariantes) em fevereiro de 2022 (5).

O surgimento de novas variantes como a delta e ômicron desafiam a efetividade das vacinas. Estudo realizado na Inglaterra demonstrou que apesar de serem eficazes contra a variante delta, a imunidade proporcionada pelas vacinas decaiu a cada mês após a segunda dose da vacina (6). Por exemplo, a efetividade da vacina ChAdOx1 (AstraZeneca) contra infecções sintomáticas reduziu-se de 79% para 67% após 21 dias da segunda dose em indivíduos com idade entre 18 e 64 anos. Outro estudo realizado na província de Ontario, Canadá, verificou que 2 doses de vacina (sendo pelo menos uma delas de uma vacina de RNAm) não protegeu os indivíduos contra infecção pela variante ômicron. Nos indivíduos que receberam 3 doses da vacina, a efetividade da vacinação após 7 dias da última dose foi 37% (95% CI, 19-50%) (7).

Além disso, diferentes estudos sugerem que a eficácia das vacinas varia de acordo com características individuais, em especial a idade. Um estudo brasileiro que avaliou cerca de 75 milhões de pessoas vacinadas com os principais imunizantes disponíveis no país (AstraZeneca e CoronaVac), mostrou que a efetividade das vacinas é inversamente proporcional à idade em indivíduos a partir de 60 anos. No caso da CoronaVac, a efetividade contra novas infecções, hospitalização ou morte reduz-se a cerca de 33% na faixa etária de 90 anos (8). Já o estudo de Taquet *et al* (2021) (9), mostrou que em indivíduos jovens vacinados infectados pelo SARS-CoV-2, a vacina foi capaz de prevenir sequelas da infecção, porém o mesmo não foi observado em pacientes com idade superior a 60 anos. Análises recentes da Fundação Oswaldo Cruz, identificaram uma queda progressiva da proteção da vacina em idosos acima de 70 anos, especialmente aqueles com idade superior a 80 anos. Na população idosa (60 ou mais anos) observou-se uma queda importante na efetividade, que se acentua entre os maiores de 80 anos (10).

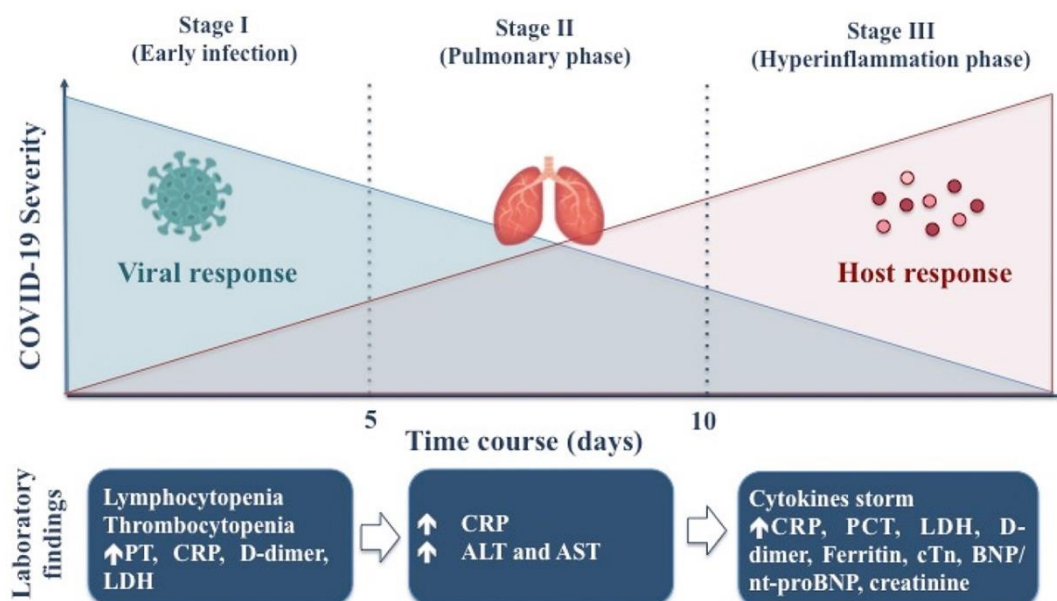


Outro grupo para o qual existem evidências de menor proteção com a vacinação são os indivíduos com alto grau de imunossupressão, em que se incluem pacientes (11):

- Com imunodeficiência primária grave;
- Em quimioterapia para câncer;
- Transplantados de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas (TCTH);
- Em uso de drogas imunossupressoras;
- Vivendo com HIV/Aids com CD4 <200 céls/mm³;
- Em uso de corticoides em doses ≥20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por ≥14 dias;
- Em uso de drogas modificadoras da resposta imune;
- Em hemodiálise;
- Com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (reumatológicas, auto inflamatórias, doenças intestinais inflamatórias).

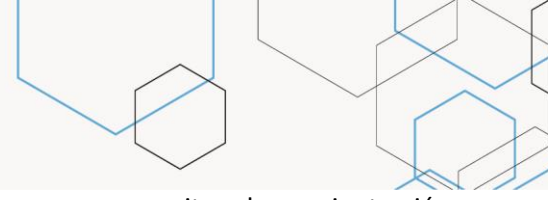
Evidências demonstram redução da resposta imune em indivíduos com diversas causas de imunossupressão (12,13), pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (14), diálise (15–22), pacientes com câncer (23), em uso de rituximabe (24,25), transplantados (26–28), portadores de leucemia e outras doenças hematológicas (29–31).

A covid-19 é uma doença trifásica (Figura 1) que inclui as fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune, caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e pode levar a lesões de órgãos-alvo (32). Outro ponto de destaque da fisiopatogenia da doença é a possibilidade de ocorrência de amplificação dependente de anticorpos (da sigla em inglês ADE). Resumidamente é um fenômeno que ocorre quando os anticorpos pré-existent, além de não neutralizarem uma nova infecção pelo mesmo agente, facilitam a invasão viral gerando uma nova infecção com maior gravidade (33).



Fonte: Reproduzido de Caccio et al (32)

Figura 1. História natural da COVID-19



O tratamento dos casos moderados a graves representa um desafio, uma vez que muitos dos pacientes já se encontram em estádios avançados da doença, com ampla destruição tecidual e danos em órgãos-alvo, em que a resposta imune do indivíduo exerce um papel mais relevante do que a presença do vírus por si só (34). Por outro lado, o tratamento indiscriminado de casos iniciais, em especial casos leves da doença, pode vir a causar riscos desnecessários, pois expõe os pacientes a medicamentos potencialmente tóxicos, além de representar desperdício de recursos financeiros e de comprometer a infraestrutura logística necessária para garantir o acesso a tratamentos que sejam realmente efetivos.

Recentemente, diferentes medicamentos vêm sendo estudados para tratamento de pacientes com covid-19 leve à moderada não hospitalizados. O objetivo destes tratamentos seria evitar a progressão da doença, em especial, entre indivíduos que apresentam risco aumentado de complicações decorrentes da covid-19 e menor resposta vacinal. Cabe ressaltar, no entanto, que a avaliação da eficácia de novos tratamentos pode ser desafiadora. Esta baseia-se principalmente em ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliam a efetividade destas estratégias terapêuticas e que ainda são escassos. Este tipo de estudo é dificultado por fatores de confundimento, como, por exemplo, co-intervenções, heterogeneidade dos cenários de estudo e características dos pacientes, como idade, comorbidades e status vacinal o que impõe dificuldades à avaliação da efetividade das intervenções.

Outro desafio na avaliação da eficácia e efetividade dos tratamentos é a escolha dos desfechos a serem avaliados. O óbito é, certamente, um dos desfechos preferenciais, mas ocorre em número reduzido de pacientes com doença leve. Por isso, seria necessário um grande número destes pacientes a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos neste grupo. A necessidade de ventilação mecânica apresenta as mesmas restrições que o óbito como desfecho de escolha. A negatificação da eliminação viral poderia ser um candidato interessante à desfecho substituto, mas sua relevância é questionável uma vez que muitas partículas detectadas por RT-PCR não são infectantes (35,36) e a duração da eliminação viral não tem uma relação direta (37,38) com desfechos duros como morte e duração da ventilação mecânica.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Nirmatrelvir e ritonavir são duas medicações antivirais para o tratamento da SARS-CoV-2, administradas em conjunto, de forma oral, sob o nome de Paxlovid®.

A PF-07321332, nirmatrelvir, é uma molécula inibidora da 3-chymotrypsin-like-protease (3CL_{pro}), também conhecida como M_{pro}, que é a principal protease do SARS-CoV-2. Essa inibição gera uma potente atividade antiviral contra o vírus da Covid-19 e outros coronavírus, pois previne o clivo de poliproteínas em proteínas essenciais para a replicação do gene viral. Além de ser altamente específico contra a SARS-CoV-2, tem mínimos efeitos colaterais porque essa protease não possui homólogos com proteases humanas (39).

O nirmatrelvir é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4. O PF-07321332 é administrado em combinação com o ritonavir como uma forma de aumentar os níveis séricos disponíveis, pois o ritonavir, um inibidor de protease do HIV-1, é também inibidor da CYP3A4 (39).

Paxlovid® está indicado para pacientes comprovadamente infectados pelo SARS-CoV-2 em estádios iniciais da doença, não hospitalizados, que apresentam elevado risco de complicações e sem necessidade de uso de oxigênio suplementar.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

Contraindicações (39): O medicamento é contraindicado para crianças (menores de 12 anos ou pesando menos de 40 kg), pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Outras contraindicações são discutidas nesse relatório mais adiante, quanto ao não uso ou interrupção de tratamentos durante o uso, considerando medicamentos altamente dependentes ou indutores potentes da enzima CYP3A4.

Cuidados e Precauções (39): Há escassez de dados sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir em pacientes grávidas, porém há uma vasta experiência com o uso de ritonavir em pacientes grávidas com HIV, e que não identificam um aumento de risco para defeitos congênitos. Se a paciente se encaixa no perfil de risco para potencialmente obter benefícios, os riscos e benefícios de iniciar um tratamento devem ser discutidos. A falta de dados em humanos também se estende para lactantes. Há relatos da presença do ritonavir no leite humano, mas seus efeitos no lactente ou na produção do leite na lactante não são conhecidos. Assim como na gestante, os riscos e benefícios do tratamento devem ser discutidos.

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

Aspectos regulatórios: Em 22 de dezembro de 2021 a agência americana *Food and Drugs Administration (FDA)* autorizou o uso emergencial do Paxlovid® (nirmatrelvir e ritonavir em comprimidos) com indicação para tratamento de pacientes adultos e crianças com idade ≥ 12 anos (peso ≥ 40 kg), com covid-19 leve à moderada, não hospitalizados e que apresentem fator de risco para progressão à doença grave. A recomendação relembra que a associação não é uma substituta para a vacinação ou a dose de reforço em indivíduos sem contraindicações (39). Não obstante o estudo pivotal não tenha envolvido menores de idade, o FDA autorizou o uso do medicamento para pacientes entre 12 e 18 anos, pesando pelo menos 40kg, justificado que: 1) a extrapolação da eficácia poderia ser considerada apropriada uma vez que o curso da doença e a resposta ao tratamento são suficientemente semelhantes em adultos e crianças; 2) espera-se que as exposições sistêmicas do nirmatrelvir/ritonavir sejam comparáveis entre adolescentes e adultos que receberam a dose de adulto recomendada; e 3) a dose recomendada (300/100mg) foi bem tolerada em adultos pesando 42-158 kg no Estudo EPIC-HR (40). A autorização foi reemitida em 17 de março de 2022, ajustando os termos e obrigações da fabricante quanto ao acompanhamento de eventos adversos e exigência de novas informações à agência (41).

Além do FDA, a agência *European Medicines Agency (EMA)* também concedeu autorização de comercialização condicional do Paxlovid®, um tipo de autorização para acelerar a aprovação de medicamentos em casos de emergências em saúde pública na Europa (42). Essa autorização atende aos rigorosos padrões da união europeia de eficácia segurança e qualidade.

Em um recente anúncio do *Medicines Patent Pool (MPP)*, foi noticiado um acordo entre a fabricante do nirmatrelvir e 35 empresas de fabricação de medicamentos genéricos, espalhadas em 12 países, para distribuição do nirmatrelvir/ritonavir em 95 países de baixa e média renda (43). Esses medicamentos seriam vendidos a preço de custo para esses países que representam 53% da população mundial, e a fabricante não receberá os royalties das vendas enquanto a covid-19 for classificada como Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional pela OMS (44).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso emergencial temporário do Paxlovid® no dia 30/03/2022 para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave (45). O medicamento foi aprovado para uso em pacientes acima dos 18 anos, com venda sob prescrição médica. Além disso, a agência recomendou que, devido à falta de dados do uso do medicamento em gestantes, seja evitada a gravidez durante o tratamento e, como medida preventiva, até sete dias após o término do tratamento. Foi exigido também pela ANVISA o envio mensal de sumários executivos de eventos adversos e a inclusão em bula de contraindicação do uso concomitante com o antineoplásico apalutamida. Sobre as incertezas da avaliação clínica, a agência apontou para o efeito limitado do medicamento em pacientes com a sorologia positiva para covid-19 e alertou que o benefício do tratamento na subpopulação vacinada precisa ser mais fundamentado (46,47).

5.1 Aspectos relacionados à interação medicamentosa com o nirmatrelvir/ritonavir

A utilização do ritonavir em associação com o nirmatrelvir tem o objetivo de melhorar a farmacocinética deste, mantendo suas concentrações plasmáticas por mais tempo. O ritonavir é um inibidor da CYP3A4, isoenzima que metaboliza o nirmatrelvir, e sua coadministração é necessária para aumentar as concentrações do nirmatrelvir para o intervalo terapêutico alvo (48). Algumas ponderações devem ser feitas em consideração ao uso do ritonavir, dada sua propensão a causar interações medicamentosas significativas com alguns grupos medicamentosos comumente prescritos.

Além da inibição da CYP3A4, o ritonavir também apresenta efeitos inibitórios adicionais sobre CYP2D6, CYP2C19, CYP2C8 e CYP2C9, ABCB5 P-gp e o mecanismo de transporte celular. Outrossim, ele é um indutor conhecido da família CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e UGT. O uso concomitante de ritonavir com alguns medicamentos como estatinas, esteroides, hipnóticos sedativos, anticoagulantes e terapias antiarrítmicas é contraindicado devido ao risco de interações clinicamente significativas que podem levar a eventos adversos com risco de vida (49). Muitos desses medicamentos são prescritos para populações de idosos acima de 70 anos, com maior risco de complicações da infecção por SARS-CoV-2.

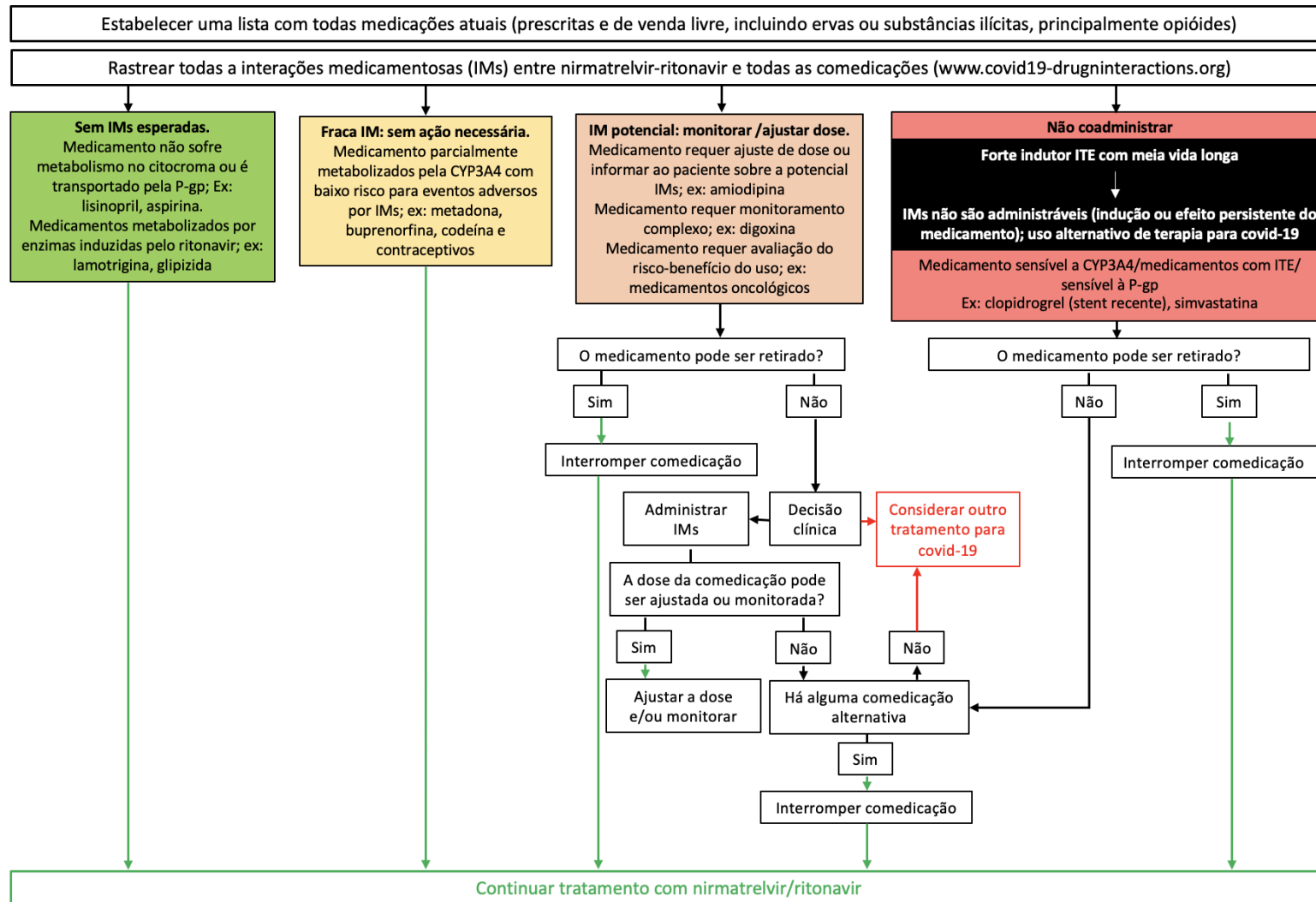
Uma indicação da associação medicamentosa nirmatrelvir/ritonavir é exatamente para pacientes com Covid-19 com alto risco para complicação da doença, na qual se incluem os pacientes imunossuprimidos que fazem uso constante de medicamentos tais quais o tacrolimo, o everolimo, o sirolimo e a ciclosporina. Todos esses imunossupressores são metabolizados pela CYP3A4 e sua administração concomitante com ritonavir podem fazer com que tenham suas concentrações aumentadas de forma significativa no organismo.

Nas informações para o uso emergencial da associação medicamentosa da FDA, a fabricante alerta para a interação com imunossupressores e recomenda monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e adversos quando administrado com o ritonavir (39). Há uma contraindicação para coadministração de medicamentos altamente dependentes da CYP3A4 no seu metabolismo, para os quais altas concentrações estão associadas a reações grave ou com risco de vida. Entre esses encontram-se alguns antiarrítmicos, antipsicóticos, estatinas e sedativos. Segundo Stader et al. (2020) (50), após a descontinuação do uso do ritonavir, cerca de 80% a 90% da inibição do CYP3A4 desaparece em três

dias e, por isso, indica-se que os tratamentos pausados por interação poderiam ser reiniciados após esse prazo, depois da última dose do nirmatrelvir/ritonavir (51).

Por outro lado, também há uma contraindicação do uso concomitante com indutores potentes da enzima CYP3A, pois geraria uma redução significativa das concentrações plasmáticas, dessa vez, do nirmatrelvir ou do ritonavir. Isso poderia gerar uma possível perda de resposta virológica, reduzindo o efeito terapêutico, e possível resistência frente ao medicamento (39). O fabricante chama a atenção inclusive para não iniciar o uso da associação nirmatrelvir/ritonavir imediatamente após interrupção desses medicamentos devido ao atraso na compensação do indutor de CYP3A4 (39,48). A apalutamida (tratamento para câncer), alguns anticonvulsivantes e a rifampicina são exemplos desses medicamentos.

Nos casos de interações medicamentosas com o nirmatrelvir/ritonavir, Marzolini et al. (2022) (51) relatam que quatro caminhos possam ser tomados: 1) paralização preventiva do outro medicamento; 2) monitoramento ou ajuste de doses dos medicamentos; 3) aconselhamento ao paciente, com retirada de medicamentos, orientado por sintomas (quando possível); 4) escolha de uma terapia alternativa para covid-19. Qual dessas decisões tomar, depende das características do paciente e do risco de modificar o tratamento da comorbidade do paciente. A Figura 2 apresenta um fluxo decisório no caso de terapias que possam ter interação.



O efeito inibitório do ritonavir tem duração de vários dias. As comedições que foram paralisadas deveriam ser retomadas 3 dias depois da última dose do nirmatrelvir-ritonavir. O mesmo tempo se aplica para comedições que tiveram as doses ajustadas durante o tratamento com nirmatrelvir-ritonavir. IMs= interações medicamentosas; ITE= índice terapêutico estreito; P-gp= glicoproteína-P

Figura 2. Fluxograma para avaliar a administração da interação medicamentosa com o nirmatrelvir/ritonavir.

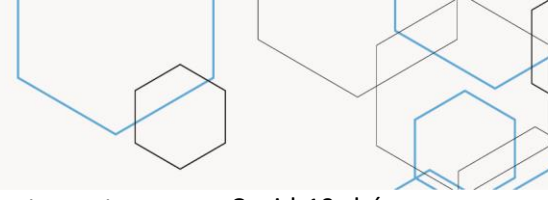
Fonte: Marzolini et al. (51)

Os imunossupressores são fármacos utilizados na terapia de pacientes transplantados para evitar a rejeição do órgão. Nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde aprovados para transplantados renais, hepáticos e cardíacos são citados como imunossupressores utilizados nesses casos o tacrolimo, a ciclosporina, o everolimo e o sirolimo (52–54). Devido ao risco de aumento das concentrações no uso desses imunossupressores em coadministração com o nirmatrelvir/ritonavir, a fabricante indica que as concentrações terapêuticas do tacrolimo e da ciclosporina devam ser monitoradas nesses casos, e até recomenda ter o uso evitado em caso de inviabilidade desse monitoramento. No caso do sirolimo, há indicação para evitar o uso concomitante com o nirmatrelvir/ritonavir (39). Habitualmente, exceto em fases imediatas pós transplante, os imunossupressores podem ser suspensos pela janela de 8 dias. Muitos médicos já suspendem ou reduzem a dose de imunossupressores frente a um caso de infecção por SARS-CoV-2.

Em pacientes que já fazem uso do tacrolimo, a administração conjunta com o ritonavir pode atingir rapidamente níveis tóxicos no sangue (55). O monitoramento citado anteriormente deve ser considerado em casos de disponibilidade de avaliação constante ou possibilidade de suspensão/redução de dose do imunossupressor. Lange et al. (2022) (56) recomendaram que o ideal seria suspender todas as doses durante o ciclo de 5 dias de tratamento com o nirmatrelvir/ritonavir. Se possível, medir seus níveis no 3º dia para avaliar necessidade de uma dose única durante o tratamento. Assim que findado o tratamento para Covid-19, no 6º ou 7º dia, as concentrações do tacrolimo devem ser medidas a cada 2 a 4 dias e a retomada deve começar assim que os níveis do fármaco se aproximarem do alvo terapêutico. O medicamento pode ser retomado com 25-50% da dose inicial (quando as concentrações estiverem normais), variando para até 75% em caso de concentrações subterapêuticas. A reavaliação frequente deve continuar por um período de pelo menos duas semanas, devido ao curso de tempo variável da recuperação da enzima CYP3A4.

Wang et al. (2022) (57) aplicaram as recomendações de Lange em quatro pacientes transplantados renais. O tacrolimo foi suspenso no primeiro dia de tratamento com nirmatrelvir/ritonavir e os resultados revelaram que os níveis iam caindo até que se tornassem baixos ou indetectáveis por volta do 8º ou 9º dia, sem diferenças entre quem recebia o tacrolimo por liberação prolongada ou imediata. Os autores sugeriram que o tacrolimo deve ser reintroduzido em dose parcial ou total entre os dias 8 e 10, porém recomendam o monitoramento constante e o uso de forma seletiva, particularmente em situações em que haja dificuldade de realizar flebotomia ou de pacientes com o risco imunológico alto. Relatam também que seria prudente a paralisação do uso de estatinas durante o tratamento.

Uma abordagem similar ao tacrolimo tem sido recomendada no caso da interação com a ciclosporina com interrupção do uso durante o tratamento para covid-19 e com monitoramento constante. Porém, em relação à dosagem, foi sugerida uma redução empírica da dose diária total em 80% e considerada a administração uma vez ao dia durante o tratamento (55,56). Já para o uso do everolimo ou sirolimo em coadministração com o nirmatrelvir/ritonavir não foi estudado diretamente, mas a interação com outro forte inibidor da CYP3A4, o cetoconazol, mostrou substancial aumento das concentrações dos imunossupressores (55).



Quando o ritonavir é usado por apenas cinco dias, como no caso do tratamento para a Covid-19, há menor probabilidade de que suas propriedades de indução sejam clinicamente relevantes, do que quando é administrado cronicamente, como no caso de pacientes HIV positivos (48). Em um relato de caso de um paciente HIV positivo, que recebia terapia com darunavir/ritonavir, e transplantado renal, a dose do tacrolimo precisou ser reduzida para 0,5mg/semana (3,5% da dose normal) para permitir que os níveis de tacrolimo ficassem estáveis (58).

Entretanto, em uma avaliação no PCDT de manejo de infecção pelo HIV em adultos do MS (59), analisando os medicamentos e associações de tratamento utilizadas para esses pacientes imunodeprimidos e verificando as possíveis interações medicamentosas com o nirmatrelvir/ritonavir verifica-se que quase não há interação ou apenas avisos de possíveis efeitos adversos em tratamentos que já utilizam o ritonavir rotineiramente. Isso ocorreu com os tratamentos concomitantes do darunavir, atazanavir, lopinavir, mas ainda assim, há indicação de manutenção das doses terapêuticas administradas. Já para o maraviroc recomendam que sua dose seja reduzida pela metade (150mg/dia) para evitar tenha aumento exacerbado de sua concentração. Assim como no tacrolimo, acredita-se que o efeito inibitório na CYP3A4 seja reduzido depois de 3 dias e as doses do maraviroc possam voltar a regularidade (55).

Segundo a *Ontario COVID-19 Science Advisory Table*, em pacientes com infecção por HIV, e que façam uso de algum regime que já contenha ritonavir ou cobicistate, deve-se manter as doses sem interrupção ou ajuste durante o tratamento para covid-19 com o nirmaltrevir/ritonavir (60). Por outro lado, o medicamento para covid-19 não é recomendado em pacientes com controle inadequado do HIV-1, nem em pacientes suspeitos da infecção por HIV-1, devido ao risco teórico de desenvolvimento de resistência a inibidores da protease durante o tratamento com ritonavir isolado (60).

Há falta de dados sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir com pacientes grávidas, contudo há bastante material sobre o uso do ritonavir em pacientes grávidas com HIV. Se uma paciente grávida se encaixa no perfil de risco para potencialmente poder utilizar a associação com o nirmatrelvir, os riscos e benefícios devem ser discutidos com a paciente. Um tratamento para essas pacientes deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar com experiência adequada em pacientes grávidas (60). Os mesmos cuidados devem ser tomados com a lactante com HIV positivo, porém recomenda-se aconselhar a paciente a não amamentar durante o tratamento e mais quatro dias, pois o ritonavir pode estar presente no leite materno. Neste período, o leite materno deve ser bombeado e descartado (60).

Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min), a dose deve ser reduzida para 150 mg de nirmatrelvir (metade da dose padrão) e 100 mg de ritonavir tomados em conjunto duas vezes/dia durante 5 dias. Para os casos de insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min) ou que requerem diálise, o nirmatrelvir não é recomendado (48).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento nirmatrelvir com reforço do ritonavir no tratamento de pacientes com covid-19 foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no *ClinicalTrials.gov* a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do nirmatrelvir/ritonavir no tratamento da covid-19. Na segunda etapa foi realizada busca em bases de dados de literatura a fim de identificar publicações sobre os resultados dos ensaios clínicos identificados na etapa 1.

A busca no *ClinicalTrials.gov* foi realizada em 11 de março de 2022 e atualizada em 21 de março de 2022 com os termos “nirmatrelvir”, “PF-07321332”. Foram identificados cinco ensaios clínicos para tratamento de covid-19 leve a moderada, sendo um sobre o uso do medicamento para o tratamento de pacientes ambulatoriais de alto risco de progressão para doença severa, um sobre o uso em pacientes ambulatoriais de baixo risco de progressão para doença severa, um sobre o uso em pacientes pediátricos de alto risco de progressão para doença severa, um sobre a investigação de efetividade do uso na prática clínica (ainda em curso) e um sobre o uso para pacientes expostos no ambiente domiciliar a contatos com indivíduos sintomáticos com Covid-19 (Quadro 3).

Quadro 3. Ensaios clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* para avaliação do nirmatrelvir/ritonavir no tratamento da covid-19.

Registro	Fase	Intervenção e comparador	População (n estimado)	Status
Tratamento de COVID-19 leve à moderada				
NCT04960202 EPIC-HR	Fase 2/3	PF-07321332/ritonavir VO vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de covid-19 não hospitalizados com pelo menos um fator de risco para agravamento da doença (n=2246)	Ativo, não recrutando
NCT05261139 EPIC-Peds	Fase 3	PF-07321332/ritonavir VO vs Placebo	Pacientes pediátricos, sintomáticos, com diagnóstico positivo para COVID-19 e em risco para agravamento de doença (n=140)	Ainda não recrutando
NCT05263908 Pfizer Japão		PF-07321332/ritonavir	Investigação geral do uso na prática clínica	Ainda não recrutando
NCT05047601	Fase 3	PF-07321332/ritonavir VO vs Placebo	Pacientes expostos no ambiente domiciliar a contatos com indivíduos sintomáticos com covid-19 (n=2280)	Ativo, não recrutando
NCT05011513 EPIC-SR	Fase 3	PF-07321332/ritonavir VO vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de covid-19 não hospitalizados e com baixo risco para doença grave (n=1150)	Ativo, não recrutando

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir no tratamento da covid-19, foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 4. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais com braço comparador.

Quadro 4. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, com alto risco de agravamento da doença
Intervenção	Nirmatrelvir/ritonavir
Comparador	Sem restrição
Desfechos	Internação ou morte

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

6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library*. A busca foi realizada em 07 de março de 2022 e atualizada em 28 de março de 2022 e as estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 5. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (61) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade.

Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	#1 'coronavirus disease 2019'/exp #2 paxlovid OR nirmatrelvir OR 'PF 07321332' #1 AND #2	60
Medline (via Pubmed)	#1 ("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines" OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy" OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing" OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing" OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing" OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV" OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus" OR "COV") AND 2019/11/01[PDAT] : 3000/12/31[PDAT])) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields] OR "treat*" [All Fields] OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields]) OR ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) OR ("therapeutical"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeuticals"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields])) #2(("nirmatrelvir and ritonavir drug combination" [Supplementary Concept]) OR (paxlovid)) OR (nirmatrelvir)	65

	#1 AND #2	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees #2 paxlovid OR nirmatrelvir OR "PF 07321332" #1 AND #2	13
Total de referências selecionadas (estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas)		1

Do total de 138 estudos identificados, 29 foram excluídos por serem duplicatas e 105 por não atenderem aos critérios de inclusão (Figura 3). Apenas o estudo pivotal EPIC-HR, de Hammond et al. (NCT04960202) foi selecionado.

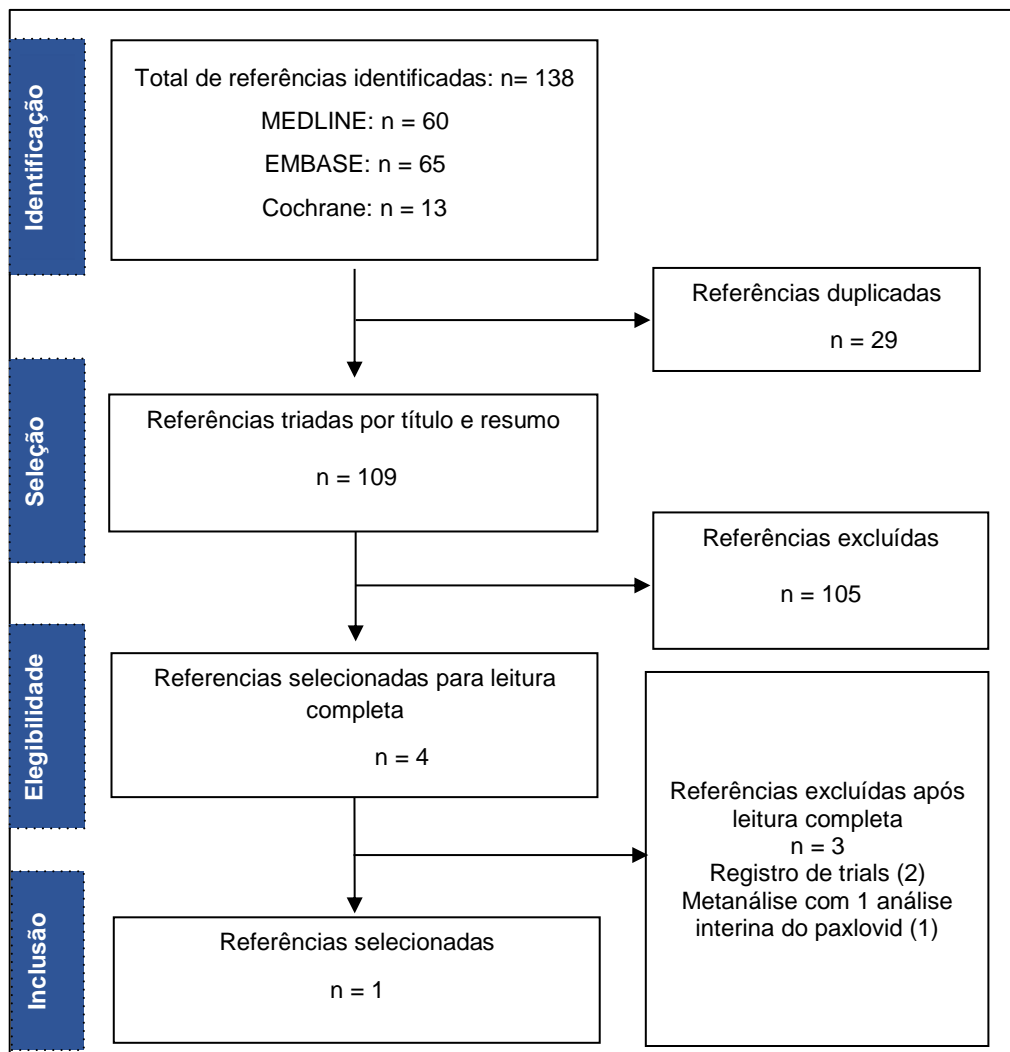


Figura 3. Fluxograma de seleção das evidências

6.2 Descrição dos estudos selecionados

Hammond et al, 2022 (NCT04960202– EPIC-HR)

O EPIC-HR foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico (21 países) realizado por Hammond et al. (2022) (62), fase 2-3, duplo cego, controlado por placebo que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2 não hospitalizados (com doença leve à moderada) e alto risco para agravamento da doença.

Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes acima de 18 anos; infecção por SARS-CoV-2 confirmada e início dos sintomas há não mais que cinco dias antes da randomização; pelo menos um sinal ou sintoma da doença no dia da randomização; e presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco: diabetes, sobrepeso (IMC ≥ 25), doenças pulmonares crônicas incluindo asma, hipertensão, anemia falciforme, doença renal crônica, distúrbio do desenvolvimento neuromotor, câncer ativo, doença ou tratamento imunossupressor, fumante ou idade > 60 anos, independente de comorbidades.

Como critérios de exclusão, foram citados pacientes com diagnóstico confirmado da infecção ou hospitalização prévia por Covid-19; necessidade de hospitalização dentro de 48h depois da randomização, histórico de recebimento de plasma convalescente de Covid-19 ou SARS-CoV-2; doença renal crônica moderada a severa; grávidas ou amamentando; infecção pelo HIV (alta carga viral); doença hepática ativa; infecção sistêmica ativa confirmada ou suspeita; e comorbidade que requeira hospitalização há ≤ 7 ou cirurgia com risco à vida ≤ 30 dias antes do estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou a associação de 300mg de nirmatrelvir e 100mg de ritonavir, a cada 12h, durante 5 dias (10 doses). Para a randomização, além dos pacientes terem sido estratificados por região, também foram na possibilidade de receber anticorpos monoclonais para Covid-19, de acordo com a opinião do investigador.

Cinco análises foram realizadas de acordo com a população estudada. O Quadro 6 apresenta essa definição conforme apresentado no estudo.

Quadro 6. Populações do estudo.

População	Descrição
Conjunto de análise completo (FAS)	Todos os pacientes designados aleatoriamente para o estudo independentemente se alguma intervenção foi administrada ou não
Conjunto de análise de segurança (SAS)	Todos os pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo
Intenção de tratar modificada (MITT)	Todos os pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo, tiveram ≥ 1 visita após a baseline até a visita do dia 28, e que na baseline não recebeu nem tinha expectativa de receber tratamento com anticorpos monoclonais para covid-19, e foram tratados no tempo ≤ 3 dias depois do início dos sintomas
Intenção de tratar modificada 1 (MITT1)	Todos os pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo, tiveram pelo menos 1 visita após a baseline até a visita do dia 28, e que na baseline não recebeu nem tinha expectativa de receber tratamento com anticorpos monoclonais para covid-19
Intenção de tratar modificada 2 (MITT2)	Todos os pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo, tiveram pelo menos 1 visita após a baseline até a visita do dia 28

Fonte: Hammond et al (62)

O desfecho primário analisado foi a incidência de hospitalização ou morte dos pacientes por qualquer causa, até o 28º dia. A análise para esse desfecho foi realizada por intenção de tratar modificada (mITT), como apresentado no quadro acima. Um outro desfecho, secundário, avaliado foi uma comparação semelhante ao desfecho primário, também por intenção de tratar, porém após 5 dias do início dos sinais e sintomas da Covid-19 (mITT1). Uma análise suplementar foi realizada incluindo aqueles pacientes que receberam ou tinham a expectativa de receber o tratamento com anticorpos monoclonais (mITT2). Desfechos relacionados à segurança incluíram os eventos adversos que surgiram durante o tratamento (coletados ativamente até o 34º dia) ou após o tratamento (a partir do 34º dia), analisados de acordo com o conjunto de análise de segurança (SAS).

O estudo foi realizado entre julho e dezembro de 2021, recrutando um total de 2246 pacientes em 343 sítios ao redor do mundo, onde 1120 pacientes receberam o nirmatrelvir/ritonavir e 1126 pacientes receberam o placebo. As populações eram similares em ambos os grupos (Tabela 1), com a mediana de idade de 46 anos. Observa-se que os fatores de risco mais comumente associados à progressão da Covid-19 grave foram IMC ≥ 25 , tabagismo e hipertensão, sendo que 61% dos pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades. Do total, 93,8% eram pacientes que não tinham expectativa nem foram tratados com anticorpos monoclonais, porém aqueles que precisaram ser tratados com esses medicamentos efetivamente foram apenas quatro (três no grupo do nirmatrelvir e um no placebo).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes (População da Análise Completa). *

Características	Nirmatrelvir/ritonavir (N=1120)	Placebo (N=1126)	Total (N=2246)
Idade mediana (intervalo) na randomização – anos	45,0 (18 – 86)	46,5 (18 – 88)	46,0 (18 – 88)
Sexo – nº de pacientes (%)			
Masculino	566 (50,5)	582 (51,7)	1148 (51,1)
Feminino	554 (49,5)	544 (48,3)	1098 (48,9)
Raça ou grupo étnico – nº de pacientes (%)†			
Brancos	800 (71,4)	807 (71,7)	1607 (71,5)
Negros	60 (5,4)	50 (4,4)	110 (4,9)
Asiáticos	154 (13,8)	161 (14,3)	315 (14,0)
Índios americanos ou nativos do Alasca	96 (8,6)	95 (8,4)	191 (8,5)
Multirracial	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Não registrado	8 (0,7)	9 (0,8)	17 (0,8)
Outras ou desconhecido	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Tempo desde os primeiros sintomas			
≤ 3 dias – nº de pacientes (%)	774 (67,3)	735 (65,3)	1489 (66,3)
> 3 dias – nº de pacientes (%)	366 (32,7)	391 (34,7)	757 (33,7)
Média \pm DP - dias	2,93 \pm 1,12	2,99 \pm 1,09	2,96 \pm 1,10
Mediana (amplitude) - dias	3,0 (0,0 – 7,0)	3,0 (0,0 – 9,0)	3,0 (0,0 – 9,0)
Tratamento de covid-19 com anticorpo monoclonal – nº de pacientes (%)			
Recebeu ou tinha expectativa de receber	70 (6,2)	70 (6,2)	140 (6,2)
Não recebeu ou não tinha expectativa de receber	1050 (93,8)	1056 (93,8)	2106 (93,8)
Estado de sorologia – nº de pacientes (%)			
Negativa	518 (46,2)	537 (47,7)	1055 (47,0)
Positiva	581 (51,9)	568 (50,4)	1149 (51,2)
Média da carga viral (amplitude) – log ₁₀ cópias por mililitro	5,41 (0,00 – 9,16)	5,30 (0,00 – 9,15)	5,35 (0,00 – 9,16)
Carga viral $\geq 10^4$ cópias por mililitro – nº de pacientes (%)	677 (60,4)	676 (60,0)	1353 (60,2)

*Dados apresentados para todos os pacientes que foram randomizados, independente se foi administrada o medicamento ou placebo.

†Raça ou grupo étnico foi registrado pelo próprio paciente.

Fonte: Hammond et al (62)

Foi realizada uma análise interina planejada, com 774 dos pacientes tratados com até 3 dias depois do início dos sintomas (intenção de tratar modificada), na qual apenas 3 pacientes do grupo nirmatrelvir/ritonavir tiveram o desfecho hospitalização ou morte até o dia 28, enquanto 27 pacientes do grupo placebo apresentaram os desfechos, entre eles, 7 mortes (Tabela 2).

Tabela 2. Análise interina planejada com pacientes que receberam o tratamento \leq 3 dias do início dos sintomas

	n	Hospitalização ou morte (dia 28)	Morte	Diferença	Redução de risco relativo
Nirmatrelvir + ritonavir	389	3 (0,77%)	0	- 6,32%, 95% IC, -9,04 a -3,59%, $p < 0,001$	89,10%
Placebo	385	27 (7,01%)	7		

Fonte: os autores

A análise do desfecho primário, grupo mITT, com os pacientes que receberam tratamento até o 3º dia depois do início dos sintomas, envolveu 1379 pacientes, sendo 697 do grupo nirmatrelvir/ritonavir e 682 do placebo. Nesta análise, de forma similar a análise preliminar, apenas 0,72% do primeiro grupo e 6,45% do apresentaram o desfecho até o dia 28. Com o método de Kaplan-Meier a taxa de eventos estimada de hospitalização ou morte por qualquer causa, até o dia 28, relacionadas à Covid-19 foi de 0,72% e 6,53% nos grupos citados, respectivamente (diferença de $-5,81\%$; 95% IC, $-7,78$ a $-3,84$, $p < 0,001$), com redução de risco relativo (RRR) de 88,9% (Tabela 3).

Tabela 3. Desfechos de acordo com o tempo desde o início dos sintomas da covid-19

	Tratados \leq 3 dias do início dos sintomas (População mITTT)		Tratados \leq 5 dias do início dos sintomas (População mITT1)		Tratados \leq 5 dias do início dos sintomas + grupo dos anticorpos monoclonais (População mITT2)	
	NMV/r (N=697)	Placebo (N=682)	NMV/r (N=1039)	Placebo (N=1046)	NMV/r (N=1109)	Placebo (N=1115)
Pacientes com eventos – nº (%)	5 (0,72)	44 (6,45)	8 (0,77)	66 (6,31)	9 (0,81)	68 (6,10)
Hospitalização por covid-19	5 (0,72)	44 (6,45)	8 (0,77)	65 (6,21)	9 (0,81)	67 (6,01)
Morte por qualquer causa	0	9 (1,32)	0	12 (1,15)	0	12 (1,08)
Tempo médio de risco para o evento – dias	27,29	26,19	27,05	25,97	27,06	26,04
Acompanhamento médio – dias	27,45	27,25	27,20	27,05	27,22	27,08
Percentual estimado com o evento (95% IC) - %	0,72 (0,30 a 1,73)	6,53 (4,90 a 8,68)	0,78 (0,39 a 1,56)	6,40 (5,06 a 8,08)	0,82 (0,43 a 1,57)	6,19 (4,91 a 7,78)
Diferença para o placebo (\pm EP) – pontos %	-5,81 \pm 1,01		-5,62 \pm 0,81		-5,36 \pm 0,78	
95% IC da diferença	-7,78 a -3,84		-7,21 a -4,03		-6,88 a -3,84	
Valor de P	<0,001		<0,001		<0,0001	

NMV/r – nirmatrelvir/ritonavir

Fonte: Adaptado de Hammond et al. (62)

Na análise do desfecho secundário (grupo mITT1), que avaliou igualmente hospitalização ou morte por qualquer causa, até o 28º dia, com os pacientes que começaram tratamento até o 5º dia depois do início dos sintomas, 1039 pacientes foram randomizados para o grupo do nirmatrelvir/ritonavir e 1046 para o grupo placebo. Destes, 0,77% do primeiro e 6,31% do segundo grupo apresentaram o desfecho, correspondendo a uma RRR de 87,8% (Tabela 3 e Figura 4). Já na análise do grupo mITT2, que incluiu os pacientes que receberam ou tinham a expectativa de receber o tratamento

com anticorpos monoclonais, as hospitalizações e mortes por qualquer causa foram 0,81% no grupo do nirmatrelvir e 6,1% no grupo placebo, gerando uma RRR de 86,7% (Tabela 3).

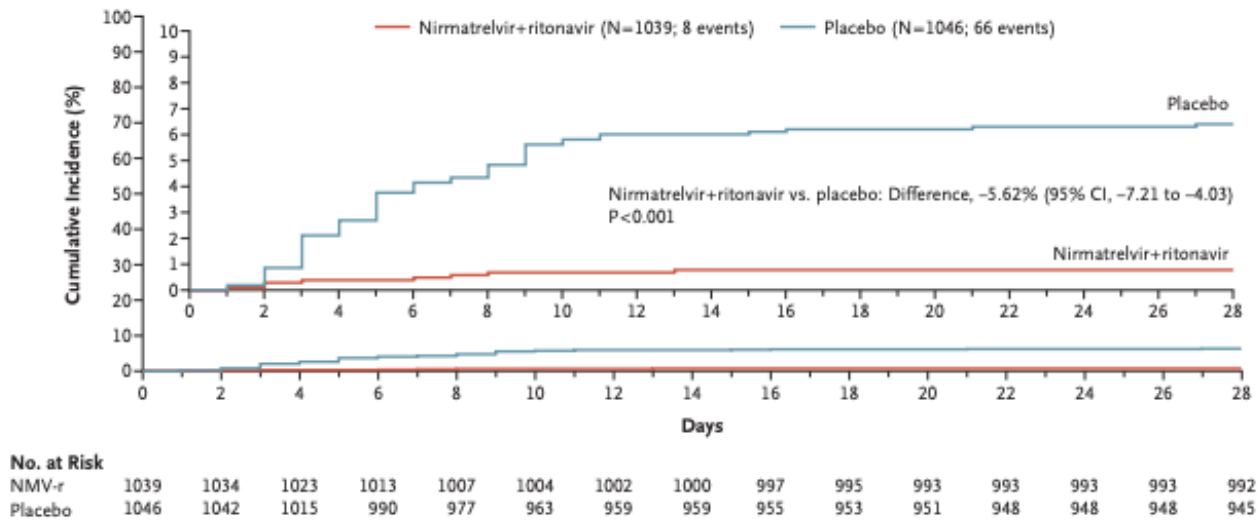


Figura 4. Hospitalização ou morte por qualquer causa até o dia 28 nos casos relacionados com covid-19 em pacientes tratados até o 5º dia do início dos sintomas.
Fonte: Hammond et al. (62)

Segundo os autores, as análises de subgrupos realizadas foram consistentes, independente de idade, sexo, raça, IMC, carga viral, tipos e quantidade de comorbidades na linha de base (Figura 5). Em relação ao estado sorológico na linha de base, os autores também não apresentaram diferença significativa entre os subgrupos, contudo, o risco de hospitalização ou morte em pacientes soronegativos apresentou diferença de cerca de 10% entre os tratados com nirmatrelvir/ritonavir em relação ao placebo. Entre os soropositivos essa diferença foi bem menor, com estimativa pontual de cerca 1,34%.

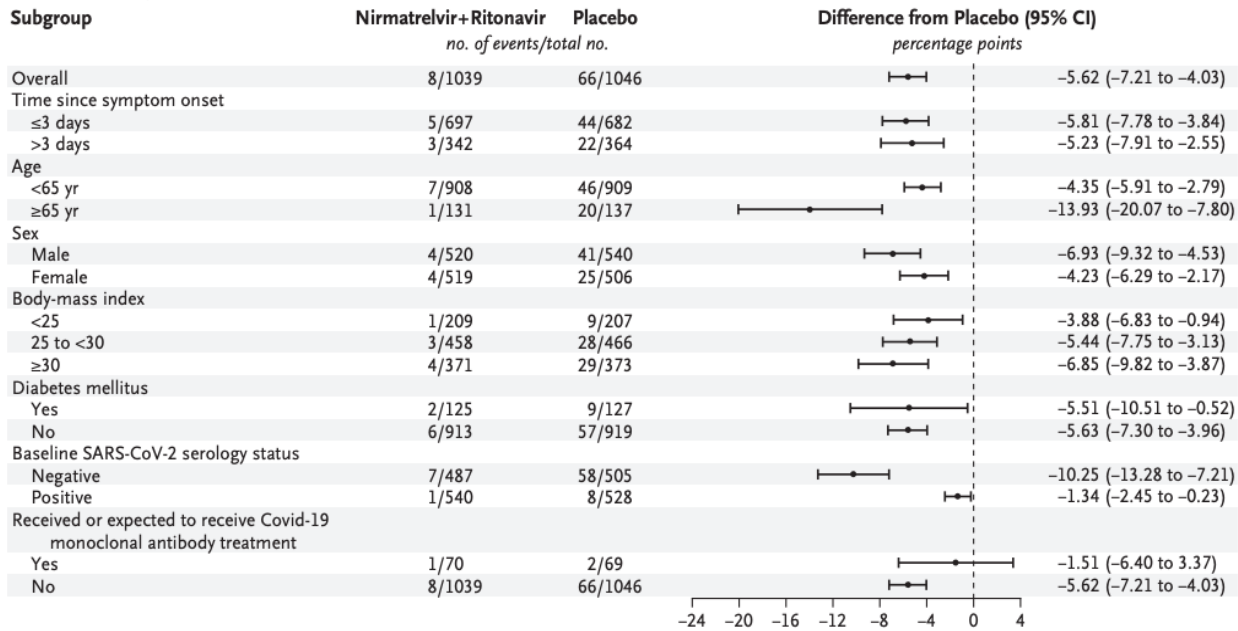
C Subgroup Analysis


Figura 5. Análise de subgrupos para hospitalização ou morte por qualquer causa até o dia 28 nos casos relacionados com covid-19 em pacientes tratados até o 5º dia do início dos sintomas.

Fonte: Hammond et al. (62)

Um detalhe que chama atenção na Figura 5 é o pequeno número de pacientes idosos (≥65 anos), 268 (12,85%) dos 2085 avaliados no total. Sabe-se que a idade é um importante fator de risco, com maior vulnerabilidade para evolução de casos graves, devido a menor competência imunológica.

Aspectos relacionados à segurança

Em relação ao desfecho de segurança, a incidência de quaisquer eventos adversos foi similar entre os grupos nirmatrelvir/ritonavir (22,6%) e placebo (23,9%) (Tabela 4). Os eventos adversos mais frequentes (incidência ≥ 1%) foram disgeusia, diarreia, aumento do D-dímero e da alanina aminotransferase, diminuição da depuração renal da creatinina, dor de cabeça, náusea e vômito, todos considerados não graves (grau 1 e 2). Nos casos considerados pelos investigadores como relacionados ao tratamento a diferença ficou de 7,8% contra 3,8% (placebo), valores considerados principalmente pela diarreia e disgeusia, praticamente todos com grau 1 ou 2 (apenas um caso de disgeusia grau 3).

Em relação aos eventos adversos graves, os resultados foram maiores no grupo placebo do que no do nirmatrelvir/ritonavir (1,6% vs 6,6%), inclusive nos eventos grau 3 e 4 (4,1% vs 8,3%). O mesmo ocorreu para os casos de abandono do tratamento devido a eventos adversos (2,1% vs 4,2%). Os eventos adversos graves mais relatados foram a própria covid-19 (0,5% vs 3,3%), pneumonia por covid-19 (0,2% vs 0,7%) e diminuição da depuração renal da creatinina (0,2% vs 0,3%). Todas as 13 mortes (até o dia 34) foram consideradas devido a covid-19 e ocorreram no grupo placebo.

Tabela 4. Resumo dos eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos que levaram ao abandono do tratamento até o dia 34 (População da Análise de Segurança). *

Categoria de eventos adversos	Nirmatrelvir/ritonavir (N=1109)	Placebo (N=1115)
Eventos que ocorreram durante o período do tratamento		
Nº de eventos adversos	476	525
Pacientes com eventos adversos – nº (%)		
Qualquer evento adverso	251 (22,6)	266 (23,9)
Eventos adversos graves	18 (1,6)	74 (6,6)
Evento adverso máximo grau 3 ou 4	45 (4,1)	93 (8,3)
Eventos adverso máximo grau 5	0	13† (1,2)
Abandono do tratamento devido a eventos adversos	23 (2,1)	47 (4,2)
Redução da dose ou interrupção do tratamento devido a eventos adversos	4 (0,4)	4 (0,4)
Eventos considerados relacionados ao medicamento ou placebo		
Nº de eventos adversos	123	52
Pacientes com eventos adversos – nº (%)		
Qualquer evento adverso	86 (7,8)	42 (3,8)
Eventos adversos grave	1 (< 0,1)	0
Evento adverso máximo grau 3 ou 4	5 (0,5)	5 (0,4)
Eventos adverso máximo grau 5	0	0
Abandono do tratamento devido a eventos adversos	9 (0,8)	7 (0,6)
Redução da dose ou interrupção do tratamento devido a eventos adversos	2 (0,2)	3 (0,3)

*Dados apresentados para todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento ou placebo.

† Todas as mortes observadas foram relacionadas com covid-19; as causas de morte incluíam pneumonia por covid-19 (8 pacientes), covid-19 (3 pacientes), pneumonite (1 paciente), e insuficiência respiratória aguda (1 paciente).

Fonte: Hammond et al (62)

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade da evidência compreendeu a avaliação de risco de viés com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB2) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. A avaliação foi realizada apenas com o estudo de Hammond et al (62), já que foi o único que avaliou o desfecho de relevância clínica, a saber hospitalização ou morte no 28º dia.

Este estudo apresentou baixo risco de viés como apresenta do na Figura 6.

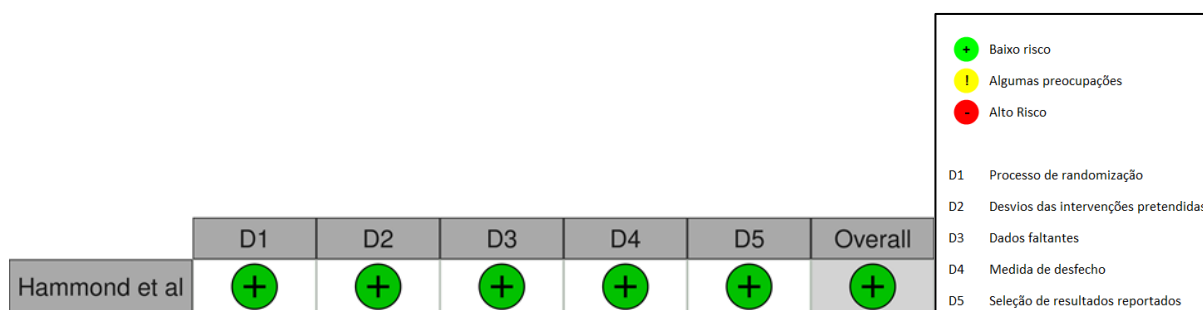


Figura 6. Avaliação de risco de viés segundo ferramenta RoB-2 da Cochrane

A confiança na evidência quanto à eficácia do nirmatrelvir/ritonavir foi classificada como moderada de acordo com a ferramenta GRADE (Quadro 7). Ocorreu penalização relacionada à evidência indireta de eficácia do estudo de Hammod et al. (62), já que foram excluídos do estudo os indivíduos vacinados e aqueles com diagnóstico prévio

confirmado de SARS-CoV-2. Hoje, de fato, a população alvo para o medicamento inclui pacientes que já foram diagnosticados com a covid-19 ou, em sua maioria, que já estão vacinados contra o SARS-CoV-2.

Quadro 7. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

Avaliação da Confiança							Nº de pacientes		Efeito		Confiança
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	NMV/r	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Desfecho: Hospitalização ou morte por qualquer causa (seguimento 28 dias)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	8/1039 (0.8%)	66/1046 (6.3%)	RR 0.12 (0.06 para 0.25)	56 menos por 1.000 (de 59 menos para 47 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

NMV/r: nirmatrelvir/ritonavir; CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Estudo realizado com pacientes não vacinados e sem confirmação de diagnóstico anterior de SARS-CoV-2.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados do ensaio clínico avaliado revelaram que o tratamento com nirmatrelvir/ritonavir instituído no início dos sinais e sintomas da Covid-19 pode diminuir a progressão para doença grave e reduzir a carga viral do SARS-CoV-2, na população de pacientes em alto risco para evolução das formas graves da doença, uma vez que como já apresentado, o tratamento se mostrou eficaz em todas as análises do estudo.

Para avaliação deste parecer observamos alguns pontos relevantes. Do total de 2246 pacientes randomizados no estudo EPIC-HR, 1489 (66,3%) da população receberam a 1ª dose do medicamento ou placebo em até três dias do início dos sintomas. A identificação precoce dos sintomas da covid-19 pode representar uma barreira para iniciar o tratamento, uma vez que a janela terapêutica é estreita e, num contexto de quadros leves, depende da valorização dos sintomas pelo paciente e sua autopercepção no processo de adoecimento. No caso, isso é fundamental para a procura pela realização do teste, já que o tratamento deve ser iniciado precocemente, em até 5 dias do início dos sintomas, a fim de impedir a progressão da doença na população a que se destina. Esse aspecto pode ser ainda mais relevante, ao se considerar a grande diversidade socioeconômica e cultural existente no Brasil, uma vez que impacta tanto nas questões de disponibilidade e acesso aos serviços de saúde para a realização do teste, quanto nas questões relativas ao próprio cuidado da saúde. Esses fatores podem favorecer o diagnóstico tardio da doença, ou até mesmo apontar para uma subnotificação de casos e conseqüentemente inviabilizar o tratamento com nirmatrelvir/ritonavir.

A eficácia do tratamento em relação às novas variantes é uma dúvida, entretanto o mecanismo de ação do nirmatrelvir, com potente inibição da M_{pro} e inativação da replicação do vírus, pode refletir na retenção da atividade de outras variantes.

Uma limitação potencial a ser observada, é que os resultados do estudo EPIC-HR que incluiu apenas população de pacientes não vacinados, pode ter pouca capacidade de generalização dos resultados para nosso cenário, onde a cobertura vacinal completa tem avançado comparada a outros países culturalmente mais resistentes às vacinas.

Evidência adicional, com maior potencial de aplicabilidade ao nosso contexto, está em andamento o estudo EPIC-SR (NCT05011513), que busca avaliar a eficácia e a segurança da associação do nirmatrelvir/ritonavir com placebo em adultos sintomáticos, não hospitalizados, com baixo risco de progressão da doença. Na amostra deste estudo está prevista a inclusão de alguns pacientes com alto risco de progressão para quadros mais graves, mas que, completamente vacinados, poderão ser classificados como pacientes em baixo risco de progressão. Já os pacientes transplantados e os imunossuprimidos, permanecerão classificados como alto risco para progressão de covid-19 grave, mesmo após a vacinação, pela falta de competência imunológica, além da redução da eficácia vacinal ao longo do tempo. Os resultados desta avaliação, poderão se aproximar do contexto atual no Brasil, pela maior cobertura vacinal, o que poderá favorecer uma maior compreensão quanto ao impacto de sua efetividade, frente a novas infecções e quanto à necessidade da instituição precoce do tratamento nesse contexto. Por outro lado, trazendo à luz novamente os resultados do estudo avaliado, EPIC-HR, observa-se que não houve diferença de efeito entre o nirmatrelvir/ritonavir e placebo quanto ao status sorológico para o SARS-CoV-2.

Há de se destacar o importante risco de interações medicamentosas que devem ser gerenciadas com segurança, a fim de não impedir o uso deste medicamento (48), entretanto na compreensão da interação medicamentosa como a de imunossupressores, há necessidade de se usar estratégias para uso concomitante ou paralisação para os 5 dias do tratamento com nirmatrelvir/ritonavir e por pelo menos mais 3 dias após a conclusão do tratamento. Essas estratégias podem se prolongar por um período mais longo se o nirmatrelvir/ritonavir for iniciado em um paciente idoso ou se o medicamento concomitante de interação tiver uma meia-vida longa ou índice terapêutico estreito (48). Outro ponto importante é o risco potencial de resistência do Sars-CoV-2 ao medicamento que deve ser continuamente avaliado e cuidadosamente monitorado. Desse modo, é fundamental uma análise direcionada às interações medicamentosas e às contraindicações ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir, bem quanto ao risco de reações adversas.

A associação nirmatrelvir/ritonavir apresentou um perfil de segurança favorável, com pequena frequência de reações adversas graves. Também não foi observada hepatotoxicidade associada ao uso do ritonavir. Ademais, todos os 13 óbitos ocorridos durante o estudo foram relacionados à covid-19 e ocorreram exclusivamente no grupo placebo.

Diante do exposto acima, considera-se que o perfil de evidências quanto à eficácia e segurança do nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com alto risco de progressão para quadros graves de covid-19 é favorável, uma vez que os benefícios superam os riscos desde que devidamente gerenciados.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo efetividade

Um modelo de microsimulação com dados individuais contendo sete estados de transição e ciclos diários foi construído baseando-se nas informações do SIVEP-GRIPE e utilizando-se software TreeAge® (63). A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi de um ano. Não foram adotadas taxas de desconto. O comparador considerado nas análises foi o cuidado padrão. A Tabela 5 e Figura 7 apresentam os estados de transição do modelo e as transições possíveis. A base foi construída entre o período março de 2020 e março de 2021, com valores de risco de adoecimento diferentes do período atual pós-onda causada pela variante ômicron. Devido a dificuldade de acesso às bases consultadas no final de 2021 e início de 2022, até o momento não foi possível a atualização do modelo.

Optou-se por selecionar os fatores de risco de idosos a partir de 65 anos ou pacientes imunossuprimidos. Já que boa parte da população atualmente está vacinada, foi entendido que esses subgrupos seriam os mais vulneráveis a infecção grave. Esses pacientes foram mapeados na base e foram montados 3.649 perfis de pacientes considerando características de sexo, faixa etária, morbidade (cardiopatia, diabetes, obesidade, imunossupressão, neuropatia e doença renal), e pacientes grávidas.

Para a avaliação do nirmatrelvir/ritonavir foram selecionados 1210 perfis de acordo com a faixa etária (65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos, 80 a 84 anos, 85 a 89 anos e mais de 90 anos) e presença de imunossupressão independente da idade. Os pacientes eram sorteados de acordo com uma distribuição de frequência desses perfis e eram simulados nos estados do modelo onde as probabilidades de transição tinham valores associados com as características do seu perfil.

A Tabela 5 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A indicação entre parênteses indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo o perfil.

Tabela 5. Descrição dos estados de transição do modelo de custo-efetividade

Estados de Transição	Descrição	Transições possíveis
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	-Doente* - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	-Enfermaria* - Recuperado -CTI -Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	-CTI* - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	-Alta do CTI* - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado -Morte
Morte	Óbito	-Morte

(*) A frequência de transição para estes estados foi definida a partir da média do número de dias de permanência em casa calculados a partir dos dados do SIVEP-GRIPE

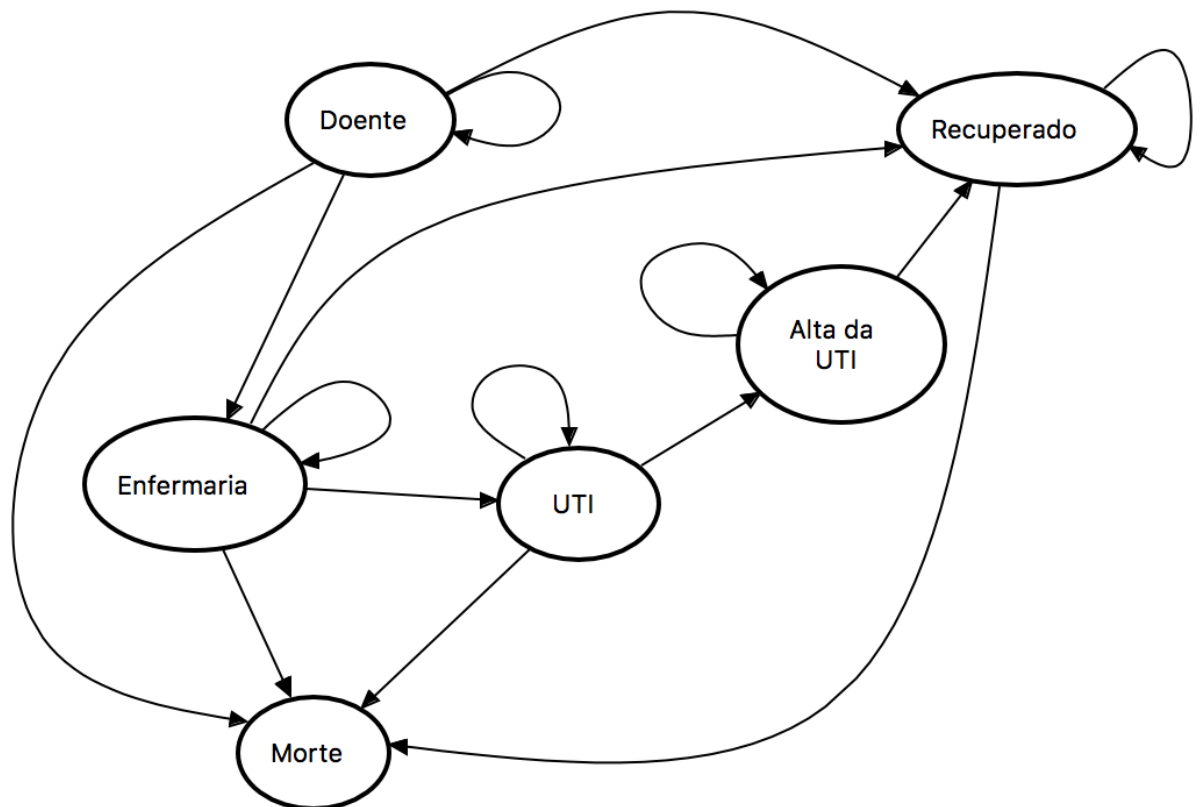
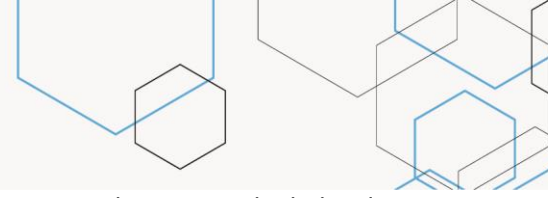


Figura 7. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com covid-19 leve a moderada.



As probabilidades de transição e tempo de permanência nos estados foram estimadas a partir de dados do SIVEP-GRIPE e e-SUS considerando-se uma série histórica em que a pandemia de Covid-19 estava em curso, desde o início até março de 2021. As bases do e-SUS (64) e SIVEP-Gripe (65) foram utilizadas para estimar as probabilidades de transição relativas aos pacientes ambulatoriais e hospitalizados, respectivamente. No e-SUS foram consultadas as notificações de síndrome gripal e no SIVEP-GRIPE os dados referentes à síndrome respiratória aguda grave.

O risco de morte por faixa etária por qualquer causa foi estimado pela razão entre o número de óbitos registrados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM/SUS) (66) no ano de 2019 e a população total de cada faixa etária segundo o IBGE (67). A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por Covid-19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença. O risco de morte dos pacientes com Covid-19 em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos que morreram durante o curso da doença registrados na base e-SUS e o número total de casos estratificado segundo a idade. O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número óbitos registrados na base SIVEP que morreram durante o curso da doença e o total de casos da doença internados em enfermaria ou CTI, respectivamente.

Assumiu-se que todos os parâmetros de probabilidade empregados no modelo seguem uma distribuição do tipo Beta.

A duração da internação foi estimada de acordo com as datas de internação, alta ou óbito registradas no SIVEP-GRIPE de acordo com o setor, enfermaria ou CTI, e o perfil de paciente. Os seguintes parâmetros foram obtidos:

- Internação sem CTI: número de dias entre a data de internação e data de alta ou óbito;
- Internação antes do CTI: número de dias entre a internação e a data de entrada no CTI;
- Internação no CTI: número de dias entre a data de entrada e de saída no CTI;
- Internação após CTI: número de dias entre a data de saída do CTI e a data de alta ou óbito.

Para cada tipo de internação foram calculadas as médias e desvios padrão segundo tipo de perfil do paciente para serem utilizadas na microssimulação. Os dados foram imputados em distribuições Gamma.

A população simulada foi de pacientes com imunossupressão ou com idade maior ou igual a 65 anos, infectados por Covid-19. A coorte de pacientes que fizeram uso do medicamento foi comparada ao cuidado padrão.

A perspectiva adotada foi a do SUS, com foco de financiamento nas três esferas de governo. Foi adotado o horizonte temporal de 365 dias considerando o caráter agudo da infecção do vírus. Não foi adotada taxa de desconto no modelo dado o horizonte temporal de apenas um ano.

Custos

Todos os custos foram baseados na tabela SIGTAP ajustados (multiplicados) por um fator de correção de 2,8, pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (68). Assumiu-se que os custos apresentam distribuição do tipo Gamma.

Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8x), totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para covid-19.

Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção (2,8x) e, no caso do CTI, pela mediana de tempo de internação em CTI.

Custos da diálise

Foi identificada uma revisão sistemática com metanálise sobre a necessidade de diálise por injúria renal aguda causada pelo coronavírus (69). Entre os pacientes internados, em média, 5% necessitam de hemodiálise. Este foi o valor utilizado para incidência de insuficiência renal com necessidade de hemodiálise nos grupos internados, independente se em enfermaria ou CTI.

Para estimativa dos custos, o código SIGTAP para hemodiálise (03.05.01.010-7; R\$ 194,20) somado ao código de complemento do valor de hemodiálise para Covid-19 (03.05.01.022-0; R\$ 71,21), foi multiplicado pelo fator de correção do valor SIGTAP (2,8x), multiplicado por uma estimativa de três sessões e pela incidência (5%), totalizando R\$ 111,47 como o custo médio das hemodialis nos pacientes internados. O cálculo está apresentado na aba “diálise” da planilha de AIO.

Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8x) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (Tabela 6). Adotado um valor médio de frequência de exames independente de fatores de risco individuais, sendo subdividido apenas entre internados em

enfermaria ou em CTI, e com pressupostos de exames realizados diariamente ou realizados uma única vez por internação. Os custos dos exames laboratoriais em enfermaria e em CTI foram respectivamente de R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08. Os cálculos estão apresentados na aba “ExLab” da planilha de AIO.

Tabela 6. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	único	único
ALT (TGP)	2,01	único	único
AST (TGO)	2,01	único	único
Cálcio	1,85	diário	diário
CK-MB	4,12	único	único
Creatinina	1,85	diário	diário
LDH	3,68	diário	diário
Ferritina	15,59	único	único
Gama-gt	3,51	único	único
Gasometria	15,65	diário	diário
Glicemia	1,85	diário	diário
Hemocultura	11,49	único	único
Hemograma	4,11	diário	diário
Magnésio	2,01	diário	diário
Potássio	1,85	diário	diário
PRO-BNP	27	único	único
Proteína C-reativa	2,83	diário	diário
Sódio	1,85	diário	diário
Troponina	9	único	único
Ureia	1,85	diário	diário

Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicados pelo fator de correção (2,8x) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (Tabela 7).

O número de tomografias por internação em enfermaria ou CTI foi estimado pelo número de exames realizados (325.541-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. O número de raio-X em pacientes internados em enfermaria foi estimado pelo número de exames realizados (686.374-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. No CTI, foi utilizado o pressuposto de um exame de raio-X por dia.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou doppler venoso de membros inferiores. Adotado o pressuposto de que pacientes em enfermaria/CTI realizariam, em média, 0,3/0,7 ecocardiogramas, ECG e doppler venoso por paciente, independente de fatores de risco individuais. Os custos dos exames de imagem (Tabela 7) em enfermaria e em CTI foram estimados respectivamente em R\$ 209,63 e R\$ 552,75. Os cálculos estão apresentados na aba “Imagem” da planilha de AIO.

Tabela 7. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R\$)	Nº exames enfermaria	Nº exames CTI
Tomografia de tórax	136,41	0,3	0,3
Ecocardiograma	39,94	0,3	0,7
Raio-X tórax	9,5	0,7	10
Eletrocardiograma	5,15	0,3	0,7
Doppler venoso de MMII	39,6	0,3	0,7

MMII: membros inferiores

Custo dos casos de covid-19 sem internação hospitalar

Os casos de infecção por covid-19, sem necessidade de internação, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico). O cálculo está apresentado na aba “Infecção Leve” da planilha de AIO.

Custos dos casos de covid-19 com internação em enfermaria

Os casos de infecção por covid-19 com necessidade de internação hospitalar, mas sem necessidade de CTI, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 6.358,76 (custo da diária em enfermaria somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoEnfermaria” da planilha de AIO.

Custos dos casos de covid-19 com internação em CTI

Os casos de infecção por covid-19 com necessidade de terapia intensiva obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 51.467,30 (custo das diárias em CTI somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoCTI” da planilha de AIO.

Custos da Intervenção

O custo utilizado foi o proposto pela empresa de 250 US\$ por tratamento, considerando-se a taxa de conversão de câmbio de 09/03/2022 de 1 US\$ para 5,00 BRL.

Utilidade

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O impacto na qualidade de vida e as utilidades dos diferentes quadros causados pela covid-19 ainda não foram publicados

na população brasileira. Para o modelo, foram adotados valores de utilidades observados na população americana infectada pelo SARS-CoV-2 de acordo com os sintomas. Para pacientes assintomáticos atribuiu-se a utilidade da população geral brasileira (0,88). Para os pacientes com sintomas leves, internados em enfermaria e internados em CTI foram empregadas utilidades iguais a 0,833, 0,50 e 0,05, respectivamente. Ao estado morto foi atribuída utilidade nula (0,71).

Atualmente, há informações limitadas sobre o impacto e prevalência de sintomas pós-covid-19 após a alta hospitalar. Em uma amostra de 100 sobreviventes avaliados de 4 a 8 semanas após a alta, utilizando uma versão telefônica EQ-5D-5L no Reino Unido, observou-se redução na qualidade de vida, valores médios de -0,061 e -0,155 para pacientes após alta da enfermaria e do CTI respectivamente, apresentando uma utilidade média de 0,724 pós-enfermaria e 0,693 pós-CTI (71). Esses valores foram utilizados no modelo, com o pressuposto de seis meses de duração, a partir de então, a utilidade voltava a ser a utilidade média da população brasileira.

Eficácia

Os dados sobre a eficácia do nirmatrelvir/ritonavir foram obtidos a partir do estudo pivotal de Hammond et al. (62).

Resultados da análise de custo-efetividade

Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem o medicamento e os resultados são apresentados na Tabela 8.

O uso do nirmatrelvir/ritonavir gerou um incremento de 0,250 na utilidade comparado ao cuidado padrão ao longo de um ano, a um custo incremental médio de R\$ 14,31 por paciente. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 57,26/QALY. O benefício líquido monetário (NMB, do inglês *net monetary benefit*) foi de R\$26.700,99. Este é calculado multiplicando a efetividade do tratamento por um limiar de disposição a pagar e subtraindo o custo incremental (NMB = Efetividade × Limiar – Custo), que se traduz no valor monetário que a sociedade, pagadores, consumidores pagariam para cada QALY. No presente estudo, consideramos como limiar um valor em torno de 1 PIB/per capita (R\$35.000). No caso do nirmatrelvir/ritonavir, que proporciona uma efetividade de 0,81 QALYs, a disposição a pagar por essa alternativa é de R\$28.350 ($0,81 \times R\$35.000 = R\28.350). Como o custo final da intervenção estimado pelo modelo foi de R\$1.649,01, o benefício líquido fornecido pelo nirmatrelvir/ritonavir é igual a R\$26.700,99 ($R\$28.350 - R\$1.649,01 = R\$26.700,99$).

Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental com o nirmatrelvir/ritonavir

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)	NMB* (R\$)
Sem medicamento	1.634,70	0,56				17.969,35
Nirmatrelvir/ritonavir	1.649,01	0,81	14,31	0,250	57,26	26.700,99

*Net Monetary Benefit (benefício líquido incremental) no limiar de R\$35.000,00/QALY

As distribuições de probabilidade utilizadas no modelo possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística em que o modelo com 100.000 pacientes foi simulado por 100 vezes. O gráfico de dispersão resultante (Figura 8) mostra que em 39% das 100 simulações, o uso do medicamento foi mais caro e mais efetivo do que não usá-lo, e nos outros 61% das simulações o nirmatrelvir/ritonavir foi considerado *cost-saving*. Considerando-se um limiar de custo efetividade igual a R\$ 35.000,00, 100% das simulações demonstraram ser custo-efetivas.

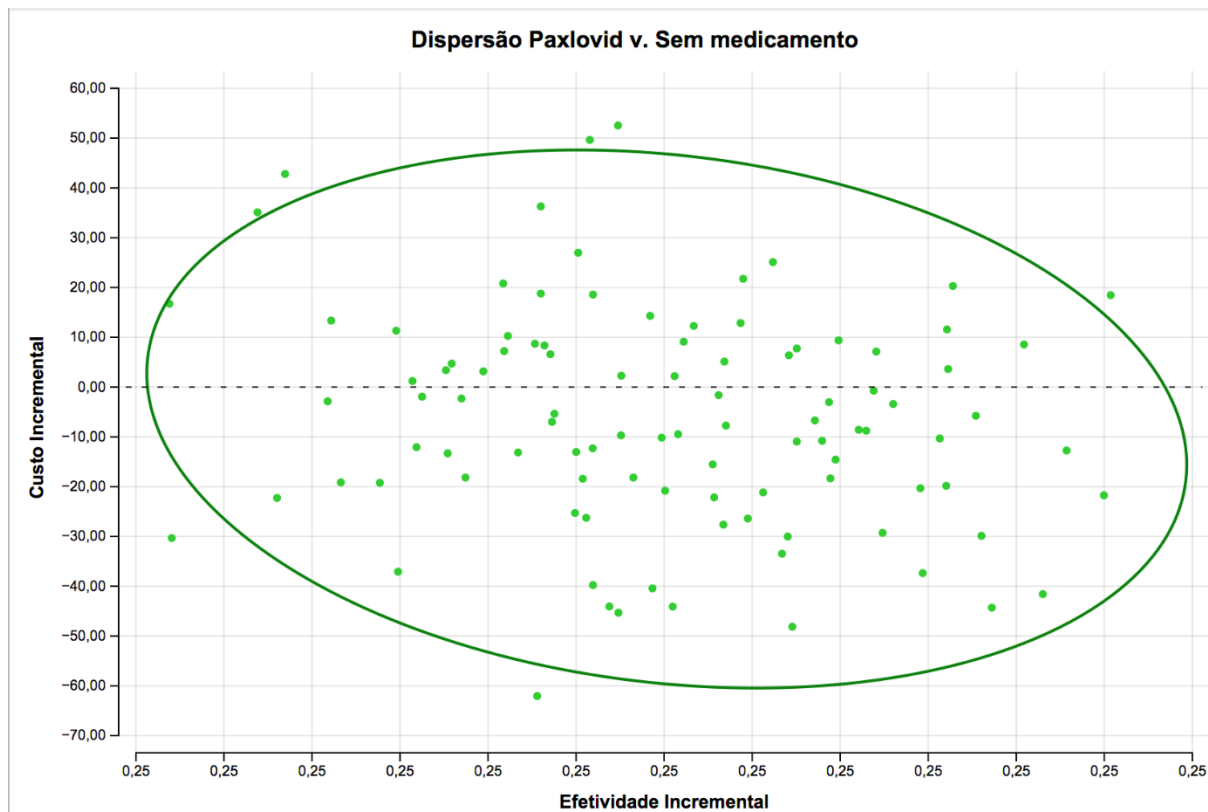


Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do nirmatrelvir/ritonavir *versus* o cuidado padrão para o tratamento de pacientes com covid-19 leve ou moderada não hospitalizados.

Os resultados do modelo relacionados ao número de eventos a cada 100 mil pacientes quanto a óbitos, internação em enfermaria e internação em CTI são apresentados na Tabela 9 a seguir.

Tabela 9. Número de mortes, internações em enfermaria e internações em CTI a cada 100 mil pacientes

Alternativa	Eventos			
	Internação em Enfermaria (%)	Internação em CTI (%)	Mortes em Enfermaria (%)	Mortes em CTI (%)
Sem medicamento	28.709 (28,7)	3.263 (3,2)	20.615 (20,61)	2.186 (2,186)
Nirmatrelvir/ritonavir	4.343 (4,3)	245 (0,245)	812 (0,812)	60 (0,06)

Uma análise de cenários foi realizada com o objetivo de simular um cenário em que a variante ômicron é dominante e a população recebeu duas doses da vacina para SARS-CoV-2. Para tanto, estimou-se a probabilidade de internação em uma coorte de pacientes com covid-19 antes do início da vacinação no Brasil a partir de dados obtidos do SIVEP-GRIPE. Esta probabilidade de internação foi então ajustada pelo *Hazard Ratio* (HR) de internação entre pacientes imunizados com duas doses da vacina e infectados com a ômicron em comparação a pacientes não vacinados. O HR foi obtido a partir de um estudo inglês que avaliou o risco de internação entre pacientes vacinados infectados por diferentes variantes do vírus. Ressalta-se, no entanto, que este estudo não incluiu a população alvo desta demanda (imunossuprimidos e idade maior ou igual a 65 anos). Nesse cenário alternativo, a razão de custo-efetividade incremental para o nirmatrelvir/ritonavir aumenta para R\$6.004,57/ QALY, valor que ainda fica bem abaixo do limiar em torno de 1 PIB per capita. Os resultados da análise do cenário alternativo são apresentados na Tabela 10:

Tabela 10. Razão de custo-efetividade incremental do nirmatrelvir/ritonavir no cenário alternativo

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	668,24	0,68			
Nirmatrelvir/ritonavir	1.474,14	0,82	805,90	0,13	6.004,57

7.2 Impacto orçamentário

Definir a população elegível para a análise do impacto orçamentário requer estimar quantos pacientes serão contaminados por covid-19 nos próximos cinco anos, um desafio frente ao momento em que a pandemia ainda está presente.

Com intuito de tentar quantificar esses números de casos para o ano de 2022, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) fez uma previsão de cenários plausíveis para uma estimativa de necessidade de uso de medicamentos no tratamento da covid-19, baseada nos casos confirmados ao longo do ano de 2021, dados de vacinação extraídos da Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS) e estimativa populacionais do próprio MS. Outra estimativa

realizada foi a da população com comorbidades desenvolvida pelo IBGE com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019, sem considerar diferentes riscos de adoecimento para cada grupo de risco.

Utilizou-se o cenário epidemiológico da covid-19 ocorrido ao longo de 2021 como limite superior, tendo em vista a atual situação de elevada cobertura vacinal e avanço na aplicação de doses de reforço, bem como elevada carga de infecção prévia na população brasileira, que também contribui parcialmente para imunidade coletiva. Quatro cenários foram propostos de acordo com idade, comorbidade dos pacientes e o estado vacinal. A estimativa de casos de covid-19 com indicação de tratamento é apresentada na Tabela 11, nos diferentes cenários propostos (legenda da tabela) e com variação de incidência, caso haja uma redução de casos frente ao ano de 2021. A previsão com incidência semelhante a 2021 foi considerada a mais pessimista, e a com redução de 70% de casos, a mais otimista.

Tabela 11. Estimativa de número de casos de covid-19 que terão indicação de tratamento para diferentes cenários de indicação e situações epidemiológicas futuras.

Cenários epidemiológicos futuros	Cenários para indicação para tratamento			
	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Incidência semelhante a 2021	2.403.339	1.024.802	813.245	521.506
Incidência 30% menor que 2021	1.682.337	717.362	569.272	365.054
Incidência 50% menor que 2021	1.201.669	512.401	406.623	260.753
Incidência 70% menor que 2021	721.002	307.441	243.974	156.452

Cenário 1: indivíduos idosos (60 anos ou mais) e indivíduos de 18 a 59 anos com comorbidades.

Cenário 2: indivíduos idosos (60 anos ou mais) que não tenham recebido ainda a dose de reforço e indivíduos de 18 a 59 anos com comorbidades que não tenham recebido ainda a dose de reforço.

Cenário 3: indivíduos idosos (60 anos ou mais) com comorbidade.

Cenário 4: indivíduos idosos (60 anos ou mais) que não tenham recebido ainda a dose de reforço e indivíduos de 18 a 59 anos imunocomprometidos independente do status vacinal.

Optou-se por não utilizar como base para a modelagem as estimativas da SVS/MS pelos seguintes motivos:

- O risco de adoecimento e complicações é diferente para cada grupo de risco;
- A eficácia da vacina não é semelhante entre os diversos grupos de risco, sendo notadamente reduzida em imunodeprimidos e idosos além dos 80 anos;
- Os dados de mundo real, acrescidos de imputação múltipla, em teoria, podem fornecer estimativas mais confiáveis;
- Restringir a indicação de tratamento a grupos que não foram imunizados, apesar de indicação clínica pode gerar questionamentos éticos.

Frente às incertezas desse cenário, foi adotado então como pressuposto um número constante de casos com base em dois períodos, dezembro de 2021 (população 1), na qual havia um cenário de baixa incidência de casos, e janeiro de 2022 (população 2), com o objetivo de considerar o impacto da nova variante ômicron. A população foi estimada com base no número de idosos (idade \geq 65 anos) e imunodeprimidos diagnosticados com covid-19 no Brasil (65). Estimou-se um total de 159.648 para a população 1 (Tabela 12) e 1.648.104 para a população 2 (Tabela 13).

Tabela 12. População elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir com base no número de casos em dezembro 2021.

Imunocomprometido	Não	Sim	Total	Fonte
65 a 69 anos	50.244	444	50.688	e-SUS
70 a 79 anos	67.008	576	67.584	e-SUS
80 anos ou +	35.388	360	35.748	e-SUS
Imunocomprometido entre 18 e 64 anos			5.628	e-SUS
Total			159.648	

Tabela 13. População elegível ao tratamento com nirmatrelvir/ritonavir com base no número de casos em janeiro 2022.

Imunocomprometido	Não	Sim	Total	Fonte
65 a 69 anos	499.104	3.792	502.896	e-SUS
70 a 79 anos	719.960	6.396	736.356	e-SUS
80 anos ou +	343.032	3.204	346.236	e-SUS
Imunocomprometido entre 18 e 64 anos			62.616	e-SUS
Total			1.648.104	

Com base na taxa de crescimento populacional média (4,86%) entre 2018 e 2020 da população com idade superior a 65 anos segundo o DATASUS (72), o número de elegíveis foi calculado para os próximos cinco anos (Tabela 14).

Tabela 14. Estimativa da população elegível ao nirmatrelvir/ritonavir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.

Ano	População 1	População 2
Ano 1	159.648	1.648.104
Ano 2	167.412	1.728.257
Ano 3	175.554	1.812.308
Ano 4	184.092	1.900.447
Ano 5	193.045	1.992.872

Adotado um pressuposto de que 10% dos candidatos receberiam o tratamento (*market share*), percentual que foi aumentado em 10% a cada ano, chegando a 50% no quinto ano de incorporação. A Tabela 15 apresenta uma estimativa da população que receberia o tratamento nos próximos cinco anos.

Tabela 15. Estimativa da população em tratamento com nirmatrelvir/ritonavir nos próximos cinco anos com base no *market share*.

Market share	População 1	População 2
Ano 1 (10%)	15.965	164.810
Ano 2 (20%)	33.482	345.651
Ano 3 (30%)	52.666	543.692
Ano 4 (40%)	73.637	760.179
Ano 5 (50%)	96.522	996.436

Os custos do tratamento (U\$ 250,00 por tratamento, câmbio 1 U\$: R\$ 5,00), riscos e custos de internação em enfermaria (R\$ 6.228,76) e CTI (R\$ 51.363,90) foram os mesmos utilizados no modelo econômico.

Os custos estimados com o tratamento da população apresentada na Tabela 15 estão resumidos na Tabela 16.

Tabela 16. Custos com o tratamento da população de acordo com o *market share*.

Ano	População 1		População 2	
Ano 1	R\$	19.956.000,00	R\$	206.013.000,00
Ano 2	R\$	41.853.058,11	R\$	432.064.244,35
Ano 3	R\$	65.832.774,84	R\$	679.615.526,36
Ano 4	R\$	92.045.932,75	R\$	950.223.428,76
Ano 5	R\$	120.653.054,60	R\$	1.245.545.086,07

Considerando o impacto do tratamento com nirmatrelvir/ritonavir na redução do risco de internação hospitalar foram gerados três cenários: intermediário (risco relativo [RR] 0,122), pior cenário (RR 0,253) e melhor cenário (RR 0,059). A eficácia do tratamento foi utilizada considerando uma redução de risco de internação conforme estudo pivotal (62).

No modelo de microssimulação realizado, o risco médio de internação hospitalar foi de 34%. Para este valor, o impacto orçamentário representa no cenário intermediário uma economia de quase 2 bilhões de reais para a população 1 e em torno de 19 bilhões para a população 2 (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17. Impacto orçamentário do nirmatrelvir/ritonavir na população 1 (base casos covid-19 dezembro 2021).

	Cenário atual	Cenário população 1	Incremental
Ano 1	R\$ 1.453.318.862,22	R\$ 1.345.673.466,12	-R\$ 107.645.396,10
Ano 2	R\$ 1.523.998.767,07	R\$ 1.298.237.641,68	-R\$ 225.761.125,39
Ano 3	R\$ 1.598.116.079,28	R\$ 1.243.005.078,84	-R\$ 355.111.000,44
Ano 4	R\$ 1.675.837.971,80	R\$ 1.179.329.608,86	-R\$ 496.508.362,94
Ano 5	R\$ 1.757.339.747,82	R\$ 1.106.520.653,13	-R\$ 650.819.094,69
Total	R\$ 8.008.611.428,20	R\$ 6.172.766.448,63	-R\$ 1.835.844.979,56

Tabela 18. Impacto orçamentário do nirmatrelvir/ritonavir na população 2 (base casos covid-19 janeiro 2022).

	Cenário atual	Cenário população 2	Incremental
Ano 1	R\$ 15.003.135.837,02	R\$ 13.891.873.510,53	-R\$ 1.111.262.326,49
Ano 2	R\$ 15.732.790.038,13	R\$ 13.402.176.351,78	-R\$ 2.330.613.686,35
Ano 3	R\$ 16.497.929.837,64	R\$ 12.831.990.644,77	-R\$ 3.665.939.192,88
Ano 4	R\$ 17.300.281.022,52	R\$ 12.174.645.756,17	-R\$ 5.125.635.266,35
Ano 5	R\$ 18.141.653.310,65	R\$ 11.423.012.593,35	-R\$ 6.718.640.717,31
Total	R\$ 82.675.790.045,96	R\$ 63.723.698.856,59	-R\$ 18.952.091.189,37

No cenário intermediário, em uma análise de sensibilidade variando o risco médio de internação, observou-se que a partir de 5,32% de risco, o impacto orçamentário passa a ser de economia. Além das incertezas no número de elegíveis, principalmente nos próximos anos, observa-se que o risco de internação hospitalar é uma variável com grande influência nos resultados, gerando valores positivos (gastos) até uma significativa economia no impacto orçamentário nas duas populações (Figuras 9 e 10).

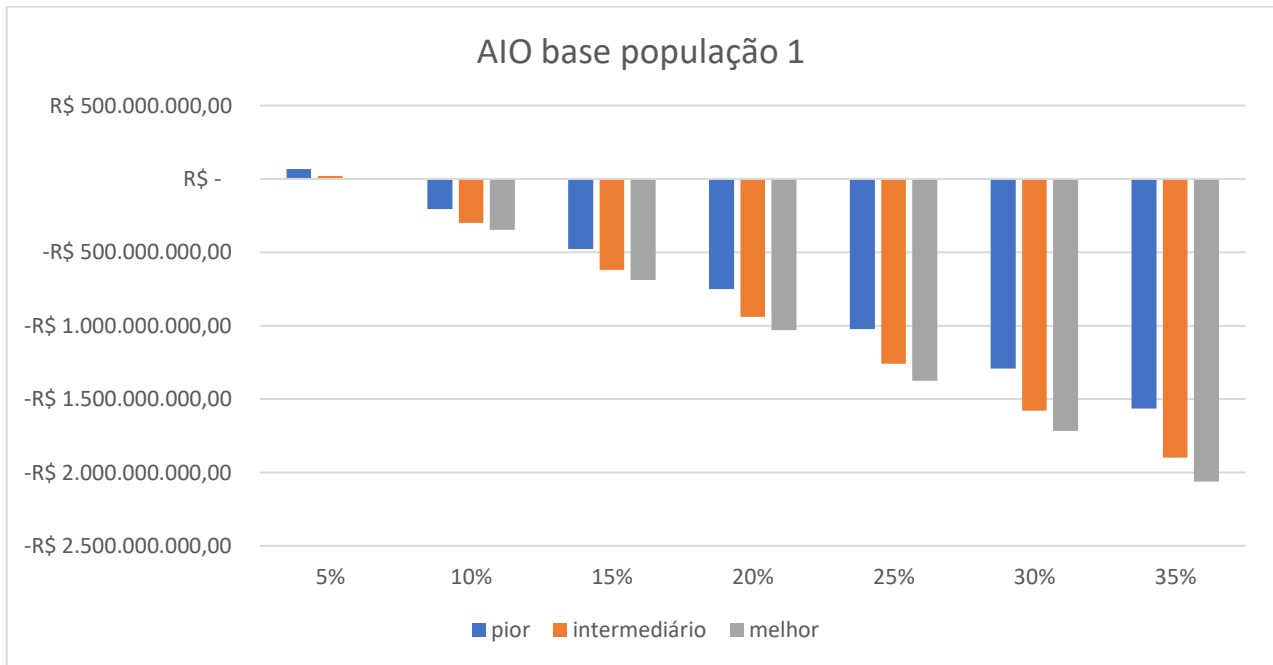


Figura 9. Impacto orçamentário em cinco anos com nirmatrelvir/ritonavir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 1.

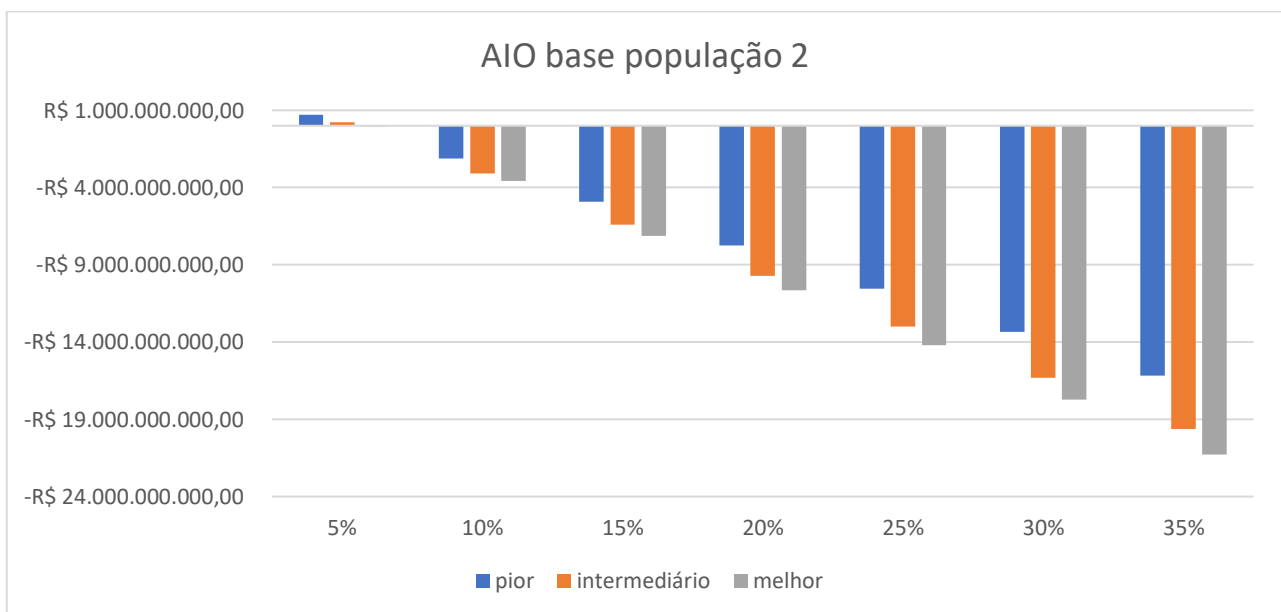


Figura 10. Impacto orçamentário em cinco anos com nirmatrelvir/ritonavir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 2.

8 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Trata-se de um medicamento administrado por via oral que não requer recursos adicionais para sua utilização. No entanto, as interações medicamentosas observada com imunossuppressores, estatinas, sedativos, anticoagulantes e terapias antiarrítmicas podem representar um desafio para a garantia da segurança do tratamento. Alguns desses medicamentos podem ser substituídos ou ter o uso interrompido durante o tratamento da covid-19 sem maiores prejuízos para o paciente. Entretanto, para àqueles que não podem ser interrompidos, necessita-se de um controle maior dos medicamentos, muitas vezes precisando alterar sua dosagem ou monitorar seus níveis séricos.

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute of Health – United States (NIH/US) (48)

De acordo com as recomendações do NIH/US o nirmatrelvir/ritonavir é recomendado para pacientes com covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, com idade ≥ 12 anos e peso corporal ≥ 40 kg que apresentam risco de progressão para doença grave. O tratamento deve ser iniciado em até 5 dias após o início dos sintomas e o esquema terapêutico consiste em 300 mg de nirmatrelvir + 100 mg de ritonavir duas doses ao dia por 5 dias. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (GRF) < 30 ml/min a dose de nirmatrelvir deve ser reduzida para 150 mg, mantendo-se a dose de ritonavir. O medicamento é contra-indicado para pacientes com GRF < 30 ml/min, pacientes com doenças hepáticas graves e deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças hepáticas pré-existentes. Quanto ao uso em gestantes, não há recomendação contrária ao uso do nirmatrelvir/ritonavir nestes pacientes, porém apenas nos casos em que os benefícios de seu uso superem os riscos potenciais.

O documento chama atenção para as importantes interações medicamentosas ocasionados pelo ritonavir e a necessidade de avaliação cuidadosa sobre outros medicamentos que o paciente faz uso, incluindo medicamentos de venda livre, fitoterápicos e drogas recreativas. Classes terapêuticas de especial preocupação são aquelas cuja janela terapêutica é estreita, ou seja, variações nas concentrações plasmáticas podem levar à toxicidade, dentre elas antiarrítmicos, anticoagulantes orais, imunossuppressores, anticonvulsivantes, antineoplásicos e medicamentos psiquiátricos.

No entanto, tendo em vista que o nirmatrelvir é o único antiviral oral com alta eficácia disponível para tratamento da covid-19, o guia recomenda que seu uso não deve ser evitado devido ao risco de interações medicamentosas, mas sim, estas devem ser manejadas por meio de estratégias como ajuste de dose, monitoramento intensificado e substituição ou suspensão temporária de outros medicamentos. Essas estratégias devem ser mantidas durante o tratamento e por pelo menos três dias após o seu término.

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (73)

O guia australiano recomenda condicionalmente o uso do nirmatrelvir/ritonavir para pacientes com covid-19 leve a moderada, não vacinados, em até 5 dias após o início dos sintomas. O medicamento também é recomendado para pacientes imunossuprimidos independentemente do status vacinal e pacientes não totalmente imunizados que apresentam fatores de risco para o agravamento da doença. O guia contraindica o medicamento para gestantes, lactantes e pacientes pediátricos.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (74)

Em janeiro de 2022, o CADTH divulgou seu relatório de avaliação sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir para tratamento da covid-19 leve à moderada em adultos com alto risco de progressão à doença grave. A avaliação baseou-se em dados do estudo EPIC-HR ainda não publicados à época. De acordo com o relatório, o estudo apresentou metodologia adequada, mas, no entanto, existem algumas preocupações quanto à sua validade interna e externa. Foram identificadas lacunas nas evidências, como a falta de dados sobre a eficácia do medicamento em pacientes com esquema vacinal completo contra SARS-CoV-2, o impacto da variante ômicron e a sua eficácia comparativa *versus* os anticorpos monoclonais, o que pode comprometer a generalização dos resultados.

O painel de especialistas considerou a amostra de 2.246 pacientes relativamente pequena diante de variações individuais da progressão da doença, resposta ao tratamento e cuidado oferecido aos pacientes em diferentes locais geográficos. Relatam ainda que a maioria dos pacientes incluídos no estudo (87%) possuem idade entre 18 e 65 anos, o que dificulta concluir sobre a eficácia do tratamento em idosos, grupo que apresenta maior risco de óbito por covid-19. Apesar da análise de subgrupo realizada para esta subpopulação sugerir que o medicamento é eficaz em pacientes com idade maior que 65 anos, os especialistas concluíram que estes resultados devem ser considerados com cautela já que o estudo não foi adequadamente delineado para este tipo de análise.

Outra limitação do estudo é a predominância da variante delta na população do estudo. No entanto, ressaltam que tendo em vista que o mecanismo de ação do nirmatrelvir é independente de variações na proteína *spike* viral e que estudos *in vitro* demonstraram ação antiviral do medicamento contra a ômicron, não seria esperada redução de eficácia contra esta variante. Quanto à segurança do medicamento, concluíram que estudos com populações maiores ainda são necessários para caracterizar completamente o perfil de segurança do medicamento.

A recomendação final do relatório é que o medicamento é indicado para pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2, com doença leve a moderada, com início de sintomas de até 5 dias e que apresentem fator de risco para agravamento da doença. O nirmatrelvir/ritonavir é contraindicado para gestantes, lactantes, pacientes com idade inferior a 18 anos ou que apresentem doença renal ou hepática grave. Além disso, alertam para as potenciais interações medicamentosas ocasionadas pela ação inibitória do nirmatrelvir sobre a CYP3A. Pacientes mulheres em uso de anticoncepcionais contendo estradiol devem adotar métodos contraceptivos adicionais.

Até a data desta busca o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a Organização Mundial de Saúde ainda não haviam divulgado recomendações sobre o uso do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da Covid-19.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 não-hospitalizados, que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave. A busca foi realizada em abril de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2 ou superior registrados no ClinicalTrials para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas **quatro** tecnologias para compor o esquema terapêutico da COVID-19 em adultos não-hospitalizados, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da COVID-19 em adultos não-hospitalizados, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para doença grave.

Princípio ativo	Tipo de tecnologia	Mecanismo de ação	Posologia	Indicação	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Bebtelovimab	Anticorpo monoclonal neutralizante, totalmente humano, do tipo IgG1	Modulador de glicoproteína <i>spike</i>	Intravenosa (dose única) Início do tratamento em até 7 dias de início dos sintomas	Pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos e peso ≥ 40 kg) com COVID-19 leve a moderada, resultado positivo de testes virais diretos para SARS-CoV-2 e alto risco de progredir para doença grave (incluindo hospitalização ou morte) e para os quais as opções de tratamento aprovadas ou autorizadas pela FDA não são acessíveis ou clinicamente apropriadas	Fase 2	<u>EMA</u> : sem aprovação <u>Anvisa</u> : sem aprovação FDA: aprovado para uso emergencial (fev/2022) <u>HC</u> : sem aprovação	<u>NICE</u> : Não avaliado <u>CADTH</u> : Não avaliado
Molnupiravir	Antiviral, pró-droga do análogo de nucleosídeo N4-hidroxicitidina	Inibidor de RNA polimerase	Oral (2x/dia por 5 dias) Início do tratamento em até 5 dias de início dos sintomas	Adultos com resultado positivo de testes virais diretos para SARS-CoV-2 e alto risco de progredir para doença grave (incluindo hospitalização ou morte) e para os quais as opções de tratamento aprovadas ou autorizadas pela FDA não são acessíveis ou clinicamente apropriadas	Fase 2/3	EMA: aprovado para uso emergencial (nov/2021) <u>Anvisa</u> : em avaliação para uso emergencial (nov/2021) FDA: aprovado para uso emergencial (dez/2021) <u>HC</u> : em avaliação para uso emergencial (ago/2021)	<u>NICE</u> : Não avaliado <u>CADTH</u> : Não avaliado
Rendesivir	Antiviral, pró-droga do nucleotídeo adenosina	Modulador de proteína 8 não estrutural; Inibidor de poliproteína 1ab replicase; Modulador de RNA polimerase	Intravenosa (1x/dia por 3 dias) Início do tratamento em até 7 dias de início dos sintomas	Pacientes que não requerem oxigênio suplementar e que estão em risco aumentado de progressão para doença grave	Fase 3	EMA: aprovado para uso emergencial (dez/2022) <u>Anvisa</u> : sem aprovação FDA: aprovado para uso emergencial (jan/2022) <u>HC</u> : sem aprovação	<u>NICE</u> : Não avaliado <u>CADTH</u> : Não avaliado
amubarvimab + romlusevimab	Anticorpo monoclonal neutralizante, derivado de plasma convalescente de pacientes com COVID-19	Inibidor de glicoproteína <i>spike</i>	Intravenosa (dose única)	Pacientes não-hospitalizados e em alto risco de progressão clínica para doença grave	Fase 3	<u>EMA</u> : sem aprovação <u>Anvisa</u> : sem aprovação <u>FDA</u> : em avaliação para uso emergencial (out/2021) <u>HC</u> : sem aprovação	<u>NICE</u> : Não avaliado <u>CADTH</u> : Não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (75); EMA – European Medicines Agency (77); FDA – U.S. Food and Drug Administration (76); HC: *Health Canada* (78); NICE – National Institute for Health and Care Excellence;



11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nirmatrelvir/ritonavir é um antiviral de administração oral recomendado para o tratamento de pacientes não hospitalizados da covid-19, com grau leve a moderado da doença. A evidência disponível sobre sua eficácia provém de um único ensaio clínico que incluiu 2246 pacientes não vacinados que apresentavam pelo menos um fator de risco para agravamento da doença. Os resultados desse estudo foram apresentados com análises de intenção de tratar modificada, em avaliações que incluíam ou não um grupo que precisou (ou tinha expectativa de precisar) de anticorpos monoclonais para o tratamento, e em avaliações que iniciavam ≤ 3 ou ≤ 5 dias do início dos sintomas. Independente da análise realizada, os resultados foram consistentes na redução de risco relativo de hospitalização ou morte em favor do medicamento variando entre 88,9% até 86,7%. Já para a redução de risco absoluto para o mesmo desfecho, a redução variou de 5,81 a 5,36 (esta última com 95% IC, -6,88 a -3,84%), todos com $p < 0,001$.

Considerando o tempo de acompanhamento do estudo, o nirmatrelvir/ritonavir foi considerado seguro com baixos percentuais de eventos adversos, sendo a maioria de grau leve, não havendo morte relatada no grupo do medicamento. Não há dados de acompanhamento a longo prazo da associação, embora o uso indicado seja apenas para 5 dias de tratamento. Um outro detalhe a ser considerado é a janela terapêutica desde o início dos sintomas para início do tratamento, que pode representar um desafio logístico no uso adequado indicado pela fabricante.

Há uma preocupação de uso em casos da interação medicamentosa, principalmente para pacientes que fazem uso de imunossupressores que interagem com o ritonavir e podem ter suas concentrações sanguíneas aumentadas demasiadamente. A indicação do tratamento deve ser estudada entre a equipe médica, considerando todos os riscos do uso concomitante e as medidas de mitigação desses riscos, como estratégias de ajuste de dose, monitoramento intensificado e substituição ou suspensão temporária de outros medicamentos.

Não há evidências sobre a eficácia do medicamento em pacientes vacinados e é razoável supor que o benefício do uso do nirmatrelvir/ritonavir nesta população possa ser até menor devido a resultados apresentados no subgrupo de pacientes que apresentaram soropositividade prévia.

Uma outra população que poderia ser incluída são os pacientes obesos, nos quais não há dados de redução da eficácia vacinal, mas uma vez internados podem ter uma evolução pior frente às dificuldades do manejo clínico. A base SRAG nas datas entre 20/02/22 a 31/03/22 registra 734 internações em pacientes classificados como obesos, correspondendo a cerca de 5% do total de internados.

Até o fechamento deste relatório, NIH, CADTH e o Governo Australiano já haviam recomendado o uso no nirmatrelvir/ritonavir, contudo NICE e a OMS ainda não haviam emitido manifestação sobre o medicamento.

O perfil econômico do medicamento é favorável, sendo o mesmo custo-efetivo considerando-se um limiar de 1 PIB per capita, apresentando uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$57,26/ QALY. Em relação ao impacto orçamentário, na avaliação de dois diferentes cenários populacionais e com um risco médio de internação

hospitalar de 34% no cenário intermediário, há uma economia de quase 2 bilhões de reais para uma população avaliada e em torno de 19 bilhões para a outra.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 9ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de abril de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento da Covid-19 em pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade e pacientes com idade ≥ 65 anos, que não requerem oxigênio suplementar e apresentam risco aumentado de progressão para forma grave da doença, independente do status vacinal. Dentre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma moderada certeza de evidência, resulta em redução de taxa de eventos de hospitalização e morte por qualquer causa.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 22 foi realizada entre os dias 18/04/2022 e 27/04/2022. Foram recebidas 36 contribuições, sendo oito pelo formulário para contribuições técnico-científicas e vinte e oito pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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

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

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

No total, cinco (62,5%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec, e três (37,5%) discordaram.

Das oito contribuições de cunho técnico-científico recebidas, seis foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências.

“Medicamento com grande potencial para tratamento da COVID.”

“Que seja acessível, e que possa ser distribuído gratuitamente.”

Perfil dos participantes

As contribuições foram enviadas pela empresa fabricante da tecnologia e por profissionais de saúde de ambos os sexos (50% para cada). Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 19 e 20).

Tabela 19 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 22, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	7 (87,5)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	7 (100)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa jurídica	1 (12,5)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (100)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Sociedade médica	0 (0)

Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 20 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 22, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	4 (50)
Masculino	4 (50)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	5 (62,5)
Indígena	0 (0)
Pardo	2 (25)
Preto	1 (12,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	2 (29)
40 a 59 anos	4 (57)
60 anos ou mais	1 (14)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (14)
Nordeste	2 (29)
Sul	1 (14)
Sudeste	3 (43)
Centro-oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)

Evidências clínicas

Das seis contribuições acerca das evidências clínicas sobre o tema, três sinalizaram que enviaram anexos porém só dois foram localizados.

A Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer), em sua contribuição relata concordar com a incorporação do medicamento, porém discorda da população alvo definida no relatório de recomendação que foram *pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade ou pacientes com idade ≥ 65 anos, que não requerem oxigênio suplementar e apresentam risco aumentado de progressão para forma grave da doença, independente do status vacinal.*

A empresa propõe uma ampliação da população com indicação de uso do nirmatrelvir + ritonavir, em conformidade com a “*população-alvo estabelecida no ensaio clínico EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients) e na bula do medicamento aprovada pela Anvisa (5), isto é:*

Em relação à população alvo descrita neste relatório de recomendação a Wyeth apresentou as seguintes contribuições:

1. Um gráfico com comorbidades e fatores de risco dos óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 no Brasil, (semana epidemiológica 14), com dados atualizados em 11 de abril de 2022, segundo Ministério da Saúde onde se observa uma correlação direta entre a idade ou a presença de comorbidades.

Reforçando uma menor incidência de comorbidades e fatores de risco nos indivíduos com idade <60 anos.

2. A população do estudo EPIC-HR e descrita na bula do medicamento aprovada pela ANVISA: pacientes adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave (≥ 60 anos de idade, obesidade/sobrepeso (IMC > 25 kg/m²), tabagismo, doença renal crônica, diabetes, doença imunossupressora ou em uso de imunossupressores, doença cardiovascular ou hipertensão, doença pulmonar crônica, anemia falciforme (doença hematológica crônica), distúrbios neurológicos ou outras questões médicas complexas e câncer).”

3. Descreve os resultados do estudo. **Estes já foram apresentados no relatório.**

4. Discorda da avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE, classificada como moderada e argumenta que devido ao baixo risco de viés e o estreito intervalo de confiança das medidas de efeito para os desfechos avaliados, a certeza da evidência nos resultados para os pacientes não vacinados deve ser considerada alta.

O grupo avaliador entende que a penalização relacionada à evidência indireta de eficácia do estudo em virtude da exclusão dos indivíduos vacinados e aqueles com diagnóstico prévio confirmado de SARS-CoV-2 deve ser mantida.

5. Descreve as populações das recomendações dos Estados Unidos, Inglaterra, Canadá e da OMS, salientando que as diretrizes internacionais adotaram critérios de inclusão mais amplos e semelhantes aos usados no ensaio clínico.

A população que se beneficiará do medicamento foi definida neste relatório considerando os grupos de maior risco e a sustentabilidade do sistema de saúde.

Um contribuinte que se identificou como vinculado à Universidades Aliadas por Medicamentos Essenciais (UAEM), e declarou ser favorável à incorporação, descreve no entanto: “*custo de intervenção sem evidências, pouco transparente,*

Brasil não está contemplado no acordo do Medicines Patents Pool, necessidade de revogação do veto Nº 48 da Lei 14200/2021, necessidade de licença compulsória para garantir de fato o acesso ao medicamento pela população. Dessa forma, não é válido utilizar o referido acordo como ponto favorável à incorporação.”

Esclarecemos que o acordo do Medicines Patents Pool foi apenas descrito no item Ficha técnica da tecnologia, subitem aspectos regulatórios e que o mesmo não foi utilizado como ponto favorável a incorporação, uma vez que nenhuma redução do preço proposto pelo fabricante foi aplicada nas avaliações econômicas.

Contribuições contrárias à incorporação

Dois contribuintes não concordaram com o gasto excessivo com novas tecnologias para tratar a Covid-19 alegando que existem outros medicamentos reposicionados mais seguros, eficazes, e de menor custo.

Ressaltamos que as avaliações econômicas são realizadas com comparadores disponíveis no SUS para o tratamento da mesma condição de saúde. Além disso algumas opções terapêuticas citadas são medicamentos com recomendação da OMS contrária ao uso para tratamento de Covid-19. Por fim destacamos que a incorporação do nirmatrelvir + ritonavir resultaria em uma economia de recursos frente aos elevados custos para manter pacientes em UTI.

Outro técnico julgou precipitada a incorporação alegando alto risco de erro sistemático (por seleção -em virtude dos autores do estudo não terem acesso adequado a informação do recebimento ou não de anticorpos monoclonais; por perdas - devido à falta de clareza nas causas para os baixos percentuais de perdas; e por potencial influência da indústria pelos fatores já descritos além do curto período de seguimento e pela não inclusão de vacinados). Ele disponibilizou a avaliação de risco de viés realizada por ele em uma versão mais antiga da ferramenta da Cochrane (Figuras 11, 12 e 13):

Características do estudo utilizado no Relatório de Recomendações - Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco (Hammond et al., 2022).

Método	Multicenter RCT: United States (105 sites), Bulgaria (30 sites), South Africa (28 sites), Brazil (26 sites), India (19 sites), Mexico (18 sites), Ukraine (17 sites), Turkey (16 sites), Japan and Spain (10 sites each), Russia (9 sites), Argentina and Colombia (8 sites each), Poland and South Korea (7 sites each), Hungary (6 sites), Taiwan (5 sites), Malaysia and Czech Republic (4 sites each), and Thailand and Puerto Rico (3 sites each).
Participantes	<p>Inclusion criteria: 18 years old; to have confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset no more than 5 days before randomization, with at least one sign or symptom of Covid-19 on the day of randomization</p> <p>Exclusion criteria: previous confirmed SARS-CoV-2 infection or hospitalization for Covid-19, anticipated need for hospitalization within 48 hours after randomization, and prior receipt of convalescent Covid-19 plasma or SARS-CoV-2 vaccine</p>
Intervenções	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg of nirmatrelvir plus 100 mg of ritonavir every 12 hours for 5 days (10 doses total) • placebo every 12 hours for 5 days (10 doses total)
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of participants with COVID-19 related hospitalization or death from any cause [Time Frame: Day 1 through Day 28] • Incidence of Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) of PF-07321332/ritonavir relative to placebo [Time Frame: Day 1 through Day 34] • Incidence of Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) of PF-07321332/ritonavir relative to placebo of PF-07321332/ritonavir relative to placebo [Time Frame: Day 1 through Day 34] • Duration of each targeted COVID-19 sign/symptom [Time Frame: Day 1 through Day 28] • Severity of each targeted COVID-19 sign/symptom [Time Frame: Day 1 through Day 28] • Proportion of participants with death (all cause) [Time Frame: Day 1 through Week 24] • To determine the pharmacokinetics (PK) in plasma and whole blood of PF-07321332 in nonhospitalized symptomatic adult participants with COVID 19 who are
	<ul style="list-style-type: none"> at increased risk of progression to severe disease [Time Frame: Day 1 through Day 5] • Viral titers measured by Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) in nasal swabs [Time Frame: Day 1 through Day 14] • Number of COVID-19 related medical visits other than hospitalization [Time Frame: Day 1 through Day 34] • Number of days in hospital and intensive care unit for the treatment of COVID-19 [Time Frame: Day 1 through Day 34]
Notes	28 days of follow-up

Figura 11. Características do estudo apresentadas na consulta pública

Risco de viés

Bias	Julgamento	Descrição
Geração da sequência aleatória	Alto risco	randomly assigned in a 1:1 ratio, by means of an interactive response technology system / Randomization was stratified by geographic region and by receipt or expected receipt (based on investigator opinion) of Covid-19 monoclonal antibodies
Ocultação da alocação	Baixo risco	interactive response technology system
Viés de conduta cegamento de participantes e profissionais)	Baixo risco	Nirmatrelvir and matching placebo were manufactured by Pfizer, ritonavir tablets were manufactured and tested by Hetero Labs, and blinding of the tablets was performed by Pfizer through over-encapsulation.
Cegamento do avaliador	Baixo risco	The sponsor was blinded except for a small, separate, unblinded team interacting with an external data monitoring committee evaluating safety throughout the study. Select sponsor personnel were unblinded following premature study termination due to overwhelming efficacy (see Statistical Analyses section), with the remainder blinded until all patients completed, or discontinued prior to, the Day 34 visit, at which point the study was to continue in an unblinded fashion.
Perdas	Alto risco	The primary analysis compared proportions of patients in the two groups who were hospitalized for Covid-19 or died from any cause through day 28, using the Kaplan–Meier method to account for all patients, including those prematurely withdrawn from the trial or lost to followup. Os autores, de fato, não fizeram tal análise por ITT, mas apenas a ADA Embora as perdas tenham sido equilibradas entre os grupos, os autores não providenciaram razões de muitas perdas.
Relatos seletivos	Baixo risco	none suspected
Outros vieses	Alto risco	From Global Product Development, Pfizer, Collegeville, PA (J.H., H.L.-T.); Global Product Development (A.G.) and Early Clinical Development (M.L.B.), Pfizer, Cambridge, MA; Global Product Development, Pfizer, New York (P.A., W.B., B.D., R.P.); Global Product Development, Pfizer, Lake Forest, IL (W.W.); Medical and Safety, Pfizer, Sandwich, United Kingdom (V.M.H.); Köhler and Milstein Research, Mérida, Yucatan, Mexico (A.S.-C.); and Global Product Development, Pfizer, Tampa, FL (J.M.R.). Dr. Hammond can be contacted at jennifer.hammond@ pfizer.com, or at Pfizer, 500 Arcola Rd., Collegeville, PA 19426. Em conjunção com os seguintes: * 28 days of follow-up only; * Fuga de protocolo: Análise de efetividade, de acordo com o início do tratamento (em até três dias e em até cinco dias do início dos sintomas), não fora previamente planejada. * unvaccinated persons

Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo o contribuinte, apresentado na consulta pública

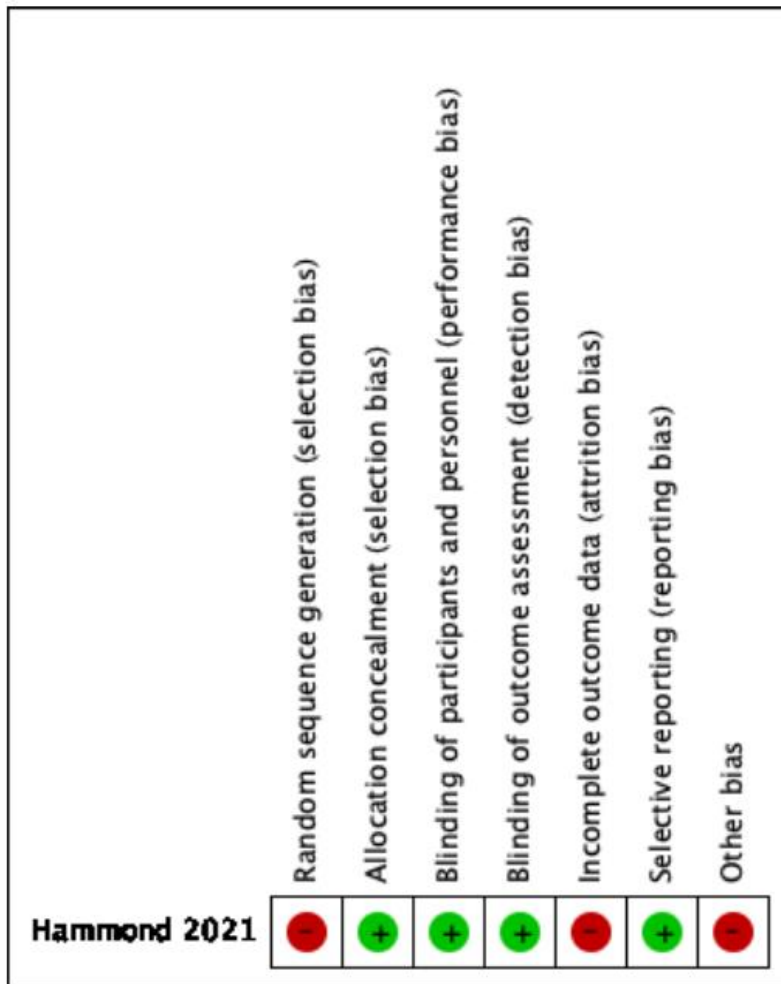


Figura 13. Risco de viés, segundo o contribuinte, apresentado na consulta pública

A equipe agradece as contribuições, porém avaliou de forma diferente. As ferramentas de avaliação, assim como o GRADE tem esta característica de estarem baseados nas diferentes opiniões dos avaliadores.

Avaliação econômica

A Pfizer/Wyeth discorda da população alvo propondo que a mesma seja a descrita no ensaio clínico e argumenta que em virtude da descrição da população no texto não ficou claro se serão priorizados pacientes: imunocomprometidos ≥ 18 anos e pacientes com idade ≥ 65 anos também imunocomprometidos ou pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos e qualquer paciente com idade ≥ 65 anos.

A população utilizada na avaliação econômica foi extraída da base SIVEP-GRIPE com perfil de comorbidade. Na página 30, penúltimo parágrafo está descrita a população utilizada no estudo de custo-efetividade: *“Para a avaliação*

do nirmatrelvir/ritonavir foram selecionados 1210 perfis de acordo com a faixa etária (65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos, 80 a 84 anos, 85 a 89 anos e mais de 90 anos) ou a presença de imunossupressão independente da idade.”

Foi incluída uma descrição mais clara no resumo executivo.

Impacto orçamentário

A Pfizer/Wyeth questiona mais uma vez a população alvo propondo que a mesma seja a descrita no ensaio clínico relatando: “na página 39 da AIO é apontado que: “A população foi estimada com base no número de idosos (idade ≥ 65 anos) e imunodeprimidos diagnosticados com covid-19 no Brasil”.

Mais uma vez destacamos que a população alvo das avaliações econômicas foram estimadas a partir das bases de dados de pacientes diagnosticados com Covid-19, que já possuem um perfil de comorbidades.

A recomendação preliminar definiu que o nirmatrelvir + ritonavir será utilizado em pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade e pacientes com idade ≥ 65 anos, que não requerem oxigênio suplementar e apresentam risco aumentado de progressão para forma grave da doença, independente do status vacinal.

Contribuição além dos aspectos citados

A Wyeth reforça que cumprirá o Plano de Gerenciamento de Risco em conformidade com o solicitado pela Anvisa e as regulamentações relacionadas para o monitoramento de efeitos adversos, tais como:

1. Envio de relatórios mensais de segurança e relatórios periódicos de avaliação benefício-risco;
2. Publicação das bulas do paciente e do profissional de saúde no site da empresa;
3. Entrega de carta aos profissionais de saúde abordando a questão sobre os riscos de interação medicamentosa com substratos do CYP3A4 e indutores do CYP3A;
4. Realização das atividades de farmacovigilância com formulários específicos de acompanhamento para pacientes gestantes;
5. Atualização do texto da bula do Paxlovid no que tange às Contraindicações, Advertências e Reações Adversas;
6. Entre outras.

Com relação a capacidade de oferta do medicamento a Pfizer/Wyeth informa que está à disposição do Ministério da Saúde e envidará todos os esforços para atender o acesso de quaisquer pacientes elegíveis ao tratamento.

Foi encaminhado cópia da carta datada de 14 de abril de 2022 endereçada a Pfizer onde o FDA comunica a reedição do documento datado de 17 de março de 2022 para autorizar uma apresentação de nirmatrelvir + ritonavir com

dosagem apropriada para pacientes dentro do escopo da autorização **com insuficiência renal moderada** (redução da dose do nirmatrelvir pela metade da dose original): 150 mg de nirmatrelvir; 100 mg de ritonavir: Cada embalagem contém 20 comprimidos divididos em 5 blisters de dose diária. Cada blister contém 2 comprimidos de nirmatrelvir (150 mg cada) e 2 comprimidos de ritonavir (100 mg cada).

Recomendação preliminar da Conitec

Dentre as contribuições apresentadas sobre a recomendação preliminar da Conitec, cerca de 63% concordaram com a incorporação do nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento da COVID-19, com base nas evidências apresentadas. A empresa fabricante da tecnologia avaliada sugere a ampliação da população (de acordo com a bula aprovada pela ANVISA). E um profissional de saúde questiona o preço do medicamento.

Os argumentos utilizados nas contribuições contrárias a incorporação foram: a possibilidade de alto risco de erro sistemático do estudo em três domínios; outras opções de medicamentos (ainda não disponíveis no SUS para tratamento da Covid-19 ou não recomendados pela OMS); e preocupação com os gastos em saúde.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

No total, 24 (86%) contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 2 (7%) não tem opinião formada e 2 (7%) discordaram. Das vinte e quatro contribuições que concordaram, quatro se referem a outras tecnologias (com indicação para esclerose múltipla).

“Precisamos exercer nossa cidadania e nos posicionarmos a favor de que esse medicamento esteja disponível para todos aqueles que precisem. Infelizmente como é um medicamento de alto custo, se não for pelo SUS muitas pessoas ficarão sem acesso a ele. Imp incorporação de mais esse medicamento ao SUS.”

“Paxlovid (nirmatrelvir & ritonavir) é um medicamento eficaz para o tratamento de covid. Ele tem um perfil de segurança favorável e é bem tolerado. Sua incorporação é benéfica para os pacientes que venham a ser diagnosticados com a Covid-19.”

Todos as contribuições da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião foram de pessoas físicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 21 e 22.

Tabela 21 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 22, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	28 (100)
Paciente	7 (25)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (3,6)
Profissional de saúde	5 (17,9)
Interessado no tema	15 (53,5)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)

Tabela 22 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 22, no formulário experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	14 (50)
Masculino	14 (40)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	20 (71)
Indígena	0 (0)
Pardo	7 (25)
Preto	1 (4)
Faixa etária*	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	4 (15)
25 a 39 anos	10 (37)
40 a 59 anos	12 (44)
60 anos ou mais	1 (4)
Regiões brasileiras*	
Norte	0 (0)
Nordeste	2 (7)
Sul	4 (15)
Sudeste	15 (56)
Centro-oeste	6 (22)
País estrangeiro	0 (0)

*Um participante não informou idade nem região.

Contribuições sem opinião formada

Foram duas contribuições, uma de um interessado no tema e outra de um profissional de saúde. As respostas aos questionamentos são apresentadas a seguir:

Interessado no tema

1. O Paxlovid só mostrou eficácia em pacientes de ALTO RISCO (idosos e com comorbidades). A Conitec irá se ater a essas populações, certo? Caso contrário, com que base irá estender a toda população? O custo-efetividade e a farmacoeconomia foram levados em consideração em populações de mais baixo risco?



A avaliação foi realizada para pacientes com idade a partir de 65 anos ou imunodeprimidos para qual o medicamento se mostrou eficaz.

2. Sabendo-se que a eficácia das drogas para COVID-19 é variante-dependente, ou seja, existe uma alta probabilidade de a eficácia para a variante ômicron ser diferente da reportada nos estudos, como a empresa prevê que será eficácia? Baseado em que modelos? Do ponto de vista de plausibilidade e das mudanças ocorridas na nova variante, a empresa consegue garantir a eficácia demonstrada nos estudos, uma vez que o cálculo do custo-benefício é baseado também nisso? Há previsão de decisão de contrato em caso de verificação de não eficácia na monitorização de vida real? Caso a empresa utilize estudo in vitro para justificar a eficácia, o mesmo tipo de utilização não foi aceito para outras drogas. Quais outras formas de demonstrar?;

Não há dados científicos publicados referente a perda de eficácia relacionada à variante do vírus. O mecanismo de ação do nirmatrelvir é independente de variações na proteína *spike* viral portanto não seria esperada redução de eficácia contra outras variante.

3. Sabe-se também que além de variante-dependente, a eficácia das drogas para COVID-19 também depende do status vacinal. Os estudos com o Paxlovid foram feitos em pacientes não vacinados, ou majoritariamente não vacinados. Ao mesmo tempo, sabe-se que a Pfizer removeu os pacientes vacinados do protocolo com Paxlovid, o que é de causar muita estranheza. A análise em princípio favorável é igual neste momento atual, cuja vasta maioria da população já está vacinada? Mesmo tendo em vista esta remoção não usual do grupo de pacientes vacinados? A CONITEC não deveria ao menos comunicar-se com a Pfizer, já que tratar-se-á de uma compra em âmbito de bilhões de reais, para melhor entendimento dos motivos para remoção dos pacientes vacinados na mudança de protocolo de pesquisa do Paxlovid? A chance de o benefício ser favorável para aquisição dessa tecnologia pelo SUS não se torna questionável, no sentido de incerto, ou até improvável, diante do uso de uma droga em uma população (vacinada) em que a droga não foi testada, ou melhor, um subgrupo possivelmente testado e estranhamente removido do estudo? Quem irá arcar com possíveis prejuízos? O Estado?

Embora o estudo não tenha incluído pacientes vacinados em sua amostra, a população para qual o medicamento está indicado neste relatório (imunocomprometidos e idosos) tem reconhecida menor eficácia vacinal. Além disso, uma análise de cenários foi realizada com o objetivo de simular um cenário em que a variante ômicron fosse dominante e a população tivesse recebido duas doses da vacina para SARS-CoV-2.

4. O ritonavir, presente no Paxlovid, apresenta inúmeras interações medicamentosas e efeitos adversos importantes. Populações de alto risco tendem a ser mais polimedicadas, o que decreto trará prováveis interações indesejadas. Como a Conitec avalia a utilização em larga escala por profissionais de saúde primária que não têm familiaridade com as interações do ritonavir? Como o SUS fará o monitoramento, obrigatoriamente ativo, de todos os pacientes utilizando o ritonavir na composição, uma vez que os efeitos dversos são múltiplos? Há viabilidade para tal? Essa questão foi avaliada?

O parecer descreve detalhadamente as interações e especialistas consideraram que o uso é seguro, mesmo em pacientes com imunossupressão pós-transplante, por meio de modificação da dose dos medicamentos em uso ou mesmo interrupção temporária do tratamento, para o uso do paxlovid.

5. Tendo em vista que “grau de certeza” de acordo com “qualidade de estudo” não é um critério adotado para determinar evidência científica e não deve ser adotado para tomada de decisão para incorporação de tecnologias pelo

SUS, teremos automaticamente aprovação de todos os outros medicamentos com equivalência ou superioridade em termos de custo-efetividade, no caso nitazoxanida e proxalutamida? Esta última recebeu inclusive apresentou recentemente resultado em estudo multicêntrico fase 3 nos EUA e está obtendo autorização para uso emergencial nos EUA e na China com indicação para utilização nos mesmos casos que o Paxlovid, porém com 3 grandes vantagens: a. Beneficia também pacientes que não são de alto risco; b. Não tem as interações medicamentosas e os riscos conhecidos do ritonavir; e c. Conforme compromisso prévio pela fabricante, o custo seria 90% menor que o Paxlovid.

Em relação a outros medicamentos, os mesmos não foram demandados para avaliação neste relatório.

6. De acordo com dados da própria Conitec, do CDC e de organismos internacionais, pacientes com a vacinação completa, incluindo a terceira dose, apresentam riscos ínfimos de hospitalização e morte, em especial contra a Ômicron, em níveis tão baixos quanto 8 hospitalizações para cada 100.000 pessoas. A Conitec realizou o cálculo baseado nos dados atuais, já existentes, ou somente em cenários a partir de dados de 2021? Cabe ressaltar que estimativas com redução de até 90% em relação a 2021 ainda superestimam as taxas de hospitalização pela Ômicron em vacinados, e portanto não deverão jamais servir de parâmetro para cálculos neste caso e momento específicos.

Não há como prever com exatidão riscos de hospitalização e morte frente a perda de eficácia vacinal e novas variantes. De acordo com especialistas internacionais ainda podem ocorrer novas ondas do vírus.

7. O risco de recidiva da COVID-19 (efeito-rebote) após o término da COVID-19 é real e está descrito inclusive em documento da autorização por uso emergencial para o Paxlovid (página 23) - <https://www.fda.gov/media/155194/download> . Parece-me que tal fato foi ignorado tanto pela Anvisa quanto pelos técnicos da CONITEC/MS. Gostaria de saber se há um plano, que deve ser obrigatório, e qual será este plano, para pacientes que tiveram recidiva? Aumento do tempo do uso ou novo curso de tratamento com Paxlovid? Tal fato tem acontecido em tamanha proporção que tem sido inclusive reportado em mídias tradicionais: <https://www.dailymail.co.uk/health/article-10744285/Recipients-Paxlovid-report-symptoms-returning-testing-positive-virusagain.html> .

Informações sobre o risco de recidiva com relatos pontuais serão incluídos no relatório com recomendação de monitoramento pós-incorporação. Os dados até o momento destacam que o risco de recidiva é sabidamente maior em imunossuprimidos e não parece estar aumentado pelo uso do medicamento.

8. Como a CONITEC comporta-se diante da não disponibilidade dos dados crus, dos resultados em nível de paciente, obviamente não identificados, sabendo-se que a transparência em tempos de incerteza deve ser mandatória? A CONITEC acredita que os dados divulgados sem verificação externa sejam suficientes para um gasto tão elevado?

As análises foram realizadas em bancos de dados, com dados individuais não identificados.

Profissional de saúde:

Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco.

Em busca por: paxlovid and adverse effects na base de dados PUBMED, nota-se a pouca quantidade de artigos (10) sobre os efeitos adversos da associação dos fármacos. Em um dos mais recentes artigos: Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, Zhou X, Wu Q, Zhang X, Feng Z, Wang M, Mao Q. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. Ann Med. 2022 Dec;54(1):516-523.

Segundo o artigo:

“Regarding the safety of oral drugs, we found that the total OR of adverse events in the drug and placebo groups was 0.85 (95% CI, 0.72–1.02), exhibiting no significant difference in the incidence of adverse events between the drug

group and the placebo group. This indicates that the oral drugs did not improve the adverse events, and also they did not aggravate the occurrence of adverse events, i.e. the oral antiviral drugs are generally safe.”

Nota-se que os efeitos adversos dos medicamentos foram comparados com placebo, a qual não obtivemos diferenças significativas, e com as vacinas já existentes, e apresentam mais possíveis reações adversas que o medicamento.

No relatório técnico disponível, foi apresentado apenas 1 artigo para se basear o critério de avaliação da incorporação. Devido à falta de artigos e estudos que abrangem os comparativos terapêuticos a incorporação no SUS do medicamento se torna complexa.

Devem ser feitos estudos para apresentar mais pesquisas relacionadas aos possíveis efeitos adversos, em virtude que, a COVID-19 é uma doença que apresenta complicações e sequelas graves para o paciente. Outrossim, algumas interações medicamentosas, com grupos farmacológicos que são mais utilizados em pacientes idosos (grupo de risco).

Concordamos que mais estudos relacionados a efeitos adversos deverão ser realizados. A ANVISA já solicitou medidas de monitoramento destes efeitos (Plano de Gerenciamento de riscos apresentado pela empresa).

Contribuições contrárias à incorporação

Foram duas contribuições, uma de um interessado no tema e outra de um profissional de saúde. As respostas aos questionamentos são apresentadas a seguir:

Interessado no tema

“Altos níveis de incoerência na utilização deste produto: a)Por ser variante dependente e por não ter incluído pacientes vacinados, em detrimento da massiva vacinação da população, b)Os efeitos adversos e as interações medicamentosas, principalmente p/o público a que a droga se propõe a atuar,, ...ETC.”

Como respondido anteriormente não há dados científicos publicados referente a perda de eficácia relacionada à variante do vírus. O mecanismo de ação do nirmatrelvir é independente de variações na proteína *spike* viral portanto não seria esperada redução de eficácia contra outras variante.

Embora o estudo não tenha incluído pacientes vacinados em sua amostra, a população para qual o medicamento está indicado neste relatório (imunocomprometidos e idosos) tem reconhecida menor eficácia vacinal. Além disso, uma análise de cenários foi realizada com o objetivo de simular um cenário em que a variante ômicron fosse dominante e a população tivesse recebido duas doses da vacina para SARS-CoV-2.

O parecer descreve detalhadamente as interações e especialistas consideraram que o uso é seguro, mesmo em pacientes com imunossupressão pós-transplante, por meio de modificação da dose dos medicamentos em uso ou mesmo interrupção temporária do tratamento, para o uso do paxlovid. A ANVISA já solicitou medidas de monitoramento destes efeitos (Plano de Gerenciamento de riscos apresentado pela empresa).

Profissional de saúde:

Apresentou o mesmo anexo relatado por profissional de saúde que não tem opinião formada sobre o tema. A resposta e o texto encontram-se descritos nas páginas 61 e 62.



Experiência com a tecnologia

Foram recebidas duas contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, enviada por pacientes. Contudo, ao descrever o medicamento foi relatada a experiência com outros medicamentos (por ex. natalizumabe) e não a terapia com nirmatrelvir + ritonavir.

Experiência com outra tecnologia

Foram recebidas 10 contribuições que trataram de tecnologias diferentes da terapia em conjunto do nirmatrelvir + ritonavir, nove advindas de experiência como paciente e uma como cuidador ou responsável. Foram relatadas três contribuições sobre as vacinas. As demais contribuições não se referiam a medicamentos para o tratamento da Covid-19.

Os pontos positivos dos medicamentos citados (vacinas) pelos pacientes foram: ausência de efeitos colaterais e eficácia. Os pacientes declaram que dentre os medicamentos com os quais tiveram experiência para tratar a Covid-19, apenas as vacinas tiveram efeitos positivos.

Como ponto negativo dos outros medicamentos (sem indicação para Covid-19):

“Sensação de insegurança em relação a medicamentos não específicos para a Covid. Não houve nenhum tipo de efeito terapêutico no uso.”

“Não observei nenhum efeito de melhora nos sintomas.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 28 contribuições recebidas, 22 descreveram os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Além disso, verificou-se que 4 contribuições que se posicionaram em concordância com a recomendação inicial da Conitec, na verdade, o fizeram de maneira errônea, já que seus comentários não foram sobre a tecnologia avaliada. Os principais assuntos abordados pelos participantes foram: a qualidade do ensaio clínico utilizado para a recomendação, a população elegível ao tratamento, custo e efeitos adversos.

Atualizações pós consulta pública



Em 13 de abril de 2022 o NICE (79) fez uma recomendação condicional (benefícios superam os riscos para a maioria das pessoas) sobre o uso de nirmatrelvir + ritonavir. Tratamento de 5 dias de nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) para adultos com COVID-19 que: não precisam de oxigênio suplementar para COVID-19, e estão dentro de 5 dias do início dos sintomas, e são considerados de alto risco de progressão para COVID-19 grave.

Reforça a necessidade de avaliação do paciente levando em consideração sua resposta a quaisquer vacinas já administradas, quaisquer comorbidades ou fatores de risco e se sua condição de saúde está piorando. Ressalta a necessidade de revisão completa dos medicamentos em uso antes da prescrição em virtude das interações medicamentosas do ritonavir.

A recomendação foi baseada nos resultados do estudo EPIC-HR. Os avaliadores do NICE atribuíram confiança moderada para a maioria dos resultados do estudo. Todos os resultados do estudo EPIC-HR foram avaliados como tendo baixo risco de viés.

O nirmatrelvir + ritonavir está recomendado como medicamento de primeira linha. A recomendação declara ainda que pacientes tratados com anticorpos monoclonais neutralizantes ou antivirais que atendem aos critérios de elegibilidade podem receber tratamento para um episódio infeccioso subsequente, se clinicamente apropriado.

O estudo EPIC-SR que investiga a eficácia do nirmatrelvir + ritonavir em pessoas vacinadas e não vacinadas está em andamento. O estudo PANORAMIC em todo o Reino Unido também está em andamento investigando a eficácia dos tratamentos antivirais para pessoas com Covid-19. Quando os resultados do estudo estiverem disponíveis, a recomendação será atualizada, se necessário.

A OMS (80) em 21 de abril de 2022 fez uma recomendação forte para o tratamento com nirmatrelvir + ritonavir em pacientes com doença não grave com maior risco de hospitalização. Foi feita uma recomendação condicional contra a administração de nirmatrelvir + ritonavir em pacientes com doença não grave com baixo risco de hospitalização (uma vez que os benefícios para esta população seriam muito pequenos). Concluíram que o nirmatrelvir + ritonavir seria o tratamento de 1ª escolha por apresentar a maior eficácia na prevenção de hospitalização do que as alternativas, provocar menos danos do que o molnupiravir; e é mais fácil de administrar do que o remdesivir intravenoso e os anticorpos. A recomendação não se aplica a mulheres grávidas, crianças ou pessoas com possíveis interações medicamentosas perigosas. A confiança na evidências foi considerada moderada.

O risco de recidiva da Covid-19 após o tratamento com nirmatrelvir+ ritonavir tem sido relatado pela imprensa internacional. Existem vários relatos de pessoas na área de Boston sendo reinfectadas. Segundo a imprensa local e internacional (Boston Globe, e Daily Mail)², um especialista do VA Boston Healthcare System conjunto de hospitais

² <https://www.bostonglobe.com/2022/04/21/metro/puzzling-phenomenon-patients-report-rebound-covid-19-symptoms-after-taking-antiviral-paxlovid/>
<https://www.dailymail.co.uk/health/article-10744285/Recipients-Paxlovid-report-symptoms-returning-testing-positive-virus-again.html>

administrados pelo Departamento de Veteranos dos Estados Unidos) concluiu recentemente um estudo aprofundado de um paciente que teve um rebote após tomar o medicamento. Ele concluiu que não houve resistência ou mesmo infecção por outros vírus respiratórios ou variantes da Covid-19, e sim alguns pacientes podem precisar de um tratamento mais longo para que seu sistema imunológico monte uma defesa robusta. O estudo ainda não está publicado.

Nas mesmas publicações um professor de física relata que ocorreram três casos de rebote na sua família (inclusive com ele) que foram notificados a Pfizer. Ele descreve que os sintomas foram mais leves da segunda vez e que de certa forma o medicamento cumpriu seu papel.

No documento de autorização para uso emergencial emitido pelo FDA está descrito que vários indivíduos (sem informar o número exato) pareceram ter um efeito rebote por volta do dia 10 ou 14, porém não relacionadas a resistência ao medicamento. Tal fato continua em análise pelo fabricante.

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema. Dessa maneira, não houve motivos para alterar sua recomendação preliminar, a qual foi favorável à incorporação do nirmatrelvir + ritonavir para o tratamento de Covid-19, em pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos de idade e pacientes com idade ≥ 65 anos, com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do *status* vacinal.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Conforme a bula, a posologia recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), todos tomados juntos por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Nirmatrelvir/ritonavir deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas.

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do nirmatrelvir + ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento de Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal:

- a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19);
- b) com idade ≥ 65 anos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 724/2022.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 44, DE 5 DE MAIO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade \geq 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade \geq 65 anos.

Ref.: 25000.047013/2022-97, 0026751948.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal:

a) imunocomprometidos com idade \geq 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19);

b) com idade \geq 65 anos.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
3. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=BRA>
4. Fundação Oswaldo Cruz. Dashboard Rede Genômica [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard/>
5. Our World in Data. Share of SARS-CoV-2 sequences that are the omicron variant [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA&Metric=Omicron+variant+%28share%29>
6. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta K-D, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine*. 2021 Dec 14;27(12):2127–35.
7. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2021.12.30.21268565. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/01/01/2021.12.30.21268565.abstract>
8. Cerqueira-Silva T, Oliveira V de A, Pescarini J, Bertoldo Júnior J, Machado TM, Flores-Ortiz R, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection in Vaxzevria and CoronaVac vaccines. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.08.21.21261501. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/08/27/2021.08.21.21261501.abstract>
9. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Medicine*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773.
10. Fundação Oswaldo Cruz, VigiVac. AVALIAÇÃO DIGITAL DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO BRASIL [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Dec. Available from: <https://vigivac.fiocruz.br>
11. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 27/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-27-2021-secovid-gab-secovid-ms.pdf>

12. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Sep;9(9):999–1009.
13. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1322–9.
14. Kappelman MD, Weaver KN, Bocchieri M, Firestone A, Zhang X, Long MD, et al. Humoral Immune Response to Messenger RNA COVID-19 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1340-1343.e2.
15. Speer C, Benning L, Töllner M, Nusshag C, Kälble F, Reichel P, et al. Neutralizing antibody response against variants of concern after vaccination of dialysis patients with BNT162b2. *Kidney International*. 2021 Sep;100(3):700–2.
16. Espi M, Charmetant X, Barba T, Koppe L, Pelletier C, Kalbacher E, et al. The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney International*. 2021 Oct;100(4):928–36.
17. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, Mosquera M del M, Marcos MÁ, Egri N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021 Oct;78(4):571–81.
18. Strengert M, Becker M, Ramos GM, Dulovic A, Gruber J, Juengling J, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine*. 2021 Aug;70:103524.
19. Rodríguez-Espinosa D, Broseta JJ, Maduell F, Bedini JL, Vera M. Humoral response of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in peritoneal dialysis patients. *Kidney International*. 2021 Aug;100(2):476–7.
20. Cohen DE, Sibbel S, Marlowe G, Bludorn K, Miller D, Kelley T, et al. Antibody Status, Disease History, and Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Patients on Chronic Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Aug;32(8):1880–6.
21. Attias P, Sakhi H, Rieu P, Soorkia A, Assayag D, Bouhroum S, et al. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney International*. 2021 Jun;99(6):1490–2.
22. Bachelet T, Bourdenx J-P, Martinez C, Mucha S, Martin-Dupont P, Perier V, et al. Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in dialysis patients: Integrating anti-SARS-CoV-2 Spike-Protein-RBD antibody monitoring to manage dialysis centers in pandemic times. *PLOS ONE*. 2021 Oct 5;16(10):e0257646.
23. Addeo A, Shah PK, Bordry N, Hudson RD, Albracht B, di Marco M, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug;39(8):1091-1098.e2.

24. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1345–50.
25. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1355–6.
26. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Aug;27(8):1173.e1-1173.e4.
27. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski A-L, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Science Immunology*. 2021 Jun 15;6(60):eabj1031.
28. Korth J, Jahn M, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Eisenberger U, et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses*. 2021 Apr 25;13(5):756.
29. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S, Peters N, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021 Sep 13;35(9):2703–5.
30. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer Journal*. 2021 Jul 30;11(7):136.
31. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, Bouquet L, Fofana D, Siblany L, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer Journal*. 2021 Aug 10;11(8):142.
32. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020 Nov 18;7(4):365–72.
33. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):353–63.
34. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2451–60.
35. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid repositive patients: A literature review. *Journal of Medical Virology*. 2021 Mar;93(3):1288–95.
36. Laferl H, Kelani H, Seitz T, Holzer B, Zimpernik I, Steinrigl A, et al. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. *Infection*. 2021 Feb 6;49(1):95–101.
37. McKie AM, Jones TPW, Sykes C. Prolonged viral shedding in an immunocompetent patient with COVID-19. *BMJ Case Reports*. 2020 Oct 4;13(10):e237357.

38. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan 4;223(1):15–8.
39. U.S. Food and Drug Administration. EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS. 2022.
40. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for Paxlovid (nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155194/download>
41. U.S. Food and Drug Administration. EUA 105 Pfizer Paxlovid LOA (03172022) [Internet]. New York; 2022 Mar [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155049/download>
42. European Medicines Agency. COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>
43. Erman M. Generic drugmakers sign on to make cheap version of Pfizer COVID pill [Internet]. Reuters. 2022 [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/generic-drugmakers-sign-make-cheap-version-pfizer-covid-pill-2022-03-17/>
44. Fletcher ER. Pfizer's Paxlovid Goes Generic in 95 Countries – Too Little, Too Late, say Access Advocates [Internet]. Health Policy Watch. 2022 [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://healthpolicy-watch.news/pfizers-paxlovid-goes-generic-in-95-countries-too-little-too-late-critics-say/>
45. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para Covid-19. AUTORIZAÇÃO TEMPORÁRIA. 2022.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Uso emergencial de nirmatrelvir/ritonavir. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. In: Santos GML, editor. Brasília; 2022.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Plano de Gerenciamento de Riscos. Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir). Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Brasília; 2022 Mar.
48. National Institutes of Health. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. 2022 [cited 2022 Mar 18]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights
49. Heskin J, Pallett SJC, Mughal N, Davies GW, Moore LSP, Rayment M, et al. Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management. *The Lancet* [Internet]. 2022 Jan 1;399. Available from: <https://www.bhiva.org/file/>

50. Stader F, Khoo S, Stoeckle M, Back D, Hirsch HH, Battegay M, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2022 Mar 18];75:3084–6.
51. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2022 Mar 1; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-0281>
52. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA N° 1, DE 05 DE JANEIRO DE 2021 [Internet]. Brasília; 2021 Jan. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-Pcdt>,
53. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA N° 5, DE 22 DE JUNHO DE 2017 [Internet]. Brasília; 2017 Jun. Available from: www.saude.gov.br/sas,
54. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA N° 2 DE 05 DE JANEIRO DE 2021 [Internet]. Brasília; 2021 Jan. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas->
55. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
56. Lange NW, Salerno DM, Jennings DL, Choe J, Hedvat J, Kovac D, et al. Nirmatrelvir/ritonavir use: Managing clinically significant drug-drug interactions with transplant immunosuppressants [Internet]. *American Journal of Transplantation*. John Wiley and Sons Inc; 2022 [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16955>
57. Wang AX, Koff A, Hao D, Tuznik NM, Huang Y. Effect of nirmatrelvir/ritonavir on calcineurin inhibitor levels: Early experience in four SARS-CoV-2 infected kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2022 Feb 23 [cited 2022 Mar 18]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16997>
58. Mertz D, Battegay M, Marzolini C, Mayr M. Drug-Drug Interaction in a Kidney Transplant Recipient Receiving HIV Salvage Therapy and Tacrolimus. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Jul;54(1).
59. Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Brasília; 2018.
60. Komorowski AS, Tseng A, Vandersluis S, Leung E, Ciccotelli W, Langford BJ, et al. Evidence-Based Recommendations on the Use of Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) for Adults in Ontario [Internet]. 2022 Feb. Available from: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/evidence-based-recommendations-on-the-use-of-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-for-adults-in-ontario>
61. Rayyan Intelligent Systematic Review [Internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.rayyan.ai>
62. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 16;
63. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;

64. Ministérios da Saúde. e-SUS / Vigilância em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://esusvs.saude.es.gov.br/auth/entrar>
65. Secretaria de Estado de Saúde - Rio de Janeiro. Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Oct [cited 2022 Mar 3]. Available from: http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/sivep_gripe/SIVEP_Gripe.pdf
66. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Conjuntos de dados - Open Data. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://opendatus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
68. Saúde BrasilM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;117–117.
69. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports*. 2020 Aug 1;5(8):1149–60.
70. Padula W V., Malaviya S, Reid NM, Tierce J, Alexander GC. Economic Value of Treatment and Vaccine to Address the COVID-19 Pandemic: A U.S. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *SSRN Electronic Journal*. 2020 Jun 3;
71. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2021 Feb 17;93(2):1013–22.
72. Ministério da Saúde. População residente [Internet]. DATASUS. 2022 [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente>
73. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-2019 [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6149>
74. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nirmatrelvir and Ritonavir (Paxlovid). 2022 Jan.
75. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em dezembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
76. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em dezembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
77. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em dezembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

78. Health Canada [Internet]. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received. Acessado em dezembro de 2021. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>
79. National institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Publicado em 23 de março de 2021. Última atualização em 13 de abril de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> . Acesso em: 27 de abril de 2022.
80. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Guideline Development. Publicado em 22 de abril de 2022. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics> . ACESSO EM 27 DE ABRIL DE 2022.

