

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Laís Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde
Thais Conceição Borges – Ministério da Saúde

REVISÃO INTERNA

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde
Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht.conitec@saude.gov.br
Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

Brasília, setembro de 2022

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da varíola dos macacos. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	8
2.1 Informações sobre registro.....	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	9
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	9
3.1 Estratégia de busca.....	9
3.3 Resultados de eficácia e segurança do tecovirimat	9
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	11
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
REFERÊNCIAS	13
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	15

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

Tecovirimat é um antiviral sintético inibidor da atividade da proteína viral VP37, indicado para o tratamento da infecção por *monkeypox*¹. A proteína VP37, codificada por um gene altamente conservado do gênero *orthopoxvirus*, está presente na superfície do vírus e envolvida no processo de encapsulação e secreção de suas formas extracelulares²⁻⁴. O fármaco inibe o último estágio de replicação viral, a partir do bloqueio da interação de VP37 com proteínas celulares do hospedeiro (Rab9 GTPase e TIP47), o que impede a formação de viriões encapsulados competentes, necessários para a disseminação sanguínea, célula a célula e de longo alcance do vírus^{2,5}. A atividade antiviral de tecovirimat é específica para os *orthopoxvirus*, ou seja, não inibe a ação de outros tipos de DNA ou RNA-vírus e a proliferação celular⁴.

Em estudos pré-clínicos com modelos animais, o fármaco demonstrou boa eficácia contra a *monkeypox* quando administrado no início da infecção, aumentando as taxas de sobrevivência. A segurança e a tolerabilidade do medicamento também foram apontadas em ensaios clínicos com humanos, sendo raros os eventos adversos (náusea e cefaleia). Entretanto, a eficácia de tecovirimat em humanos ainda não foi bem estabelecida⁵. O medicamento pode afetar a imunogenicidade quando administrado concomitantemente com a vacina ACAM2000⁴.

O antiviral é produzido pela *SIGA Technologies Inc.* Para o tratamento da *monkeypox*, o nome comercial do medicamento é Tecovirimat SIGA e está disponível na forma de cápsulas na concentração de 200 mg para administração oral. A posologia depende do peso corporal do paciente, devendo o tratamento ser iniciado assim que possível após o diagnóstico, administrado duas vezes ao dia durante 14 dias².

1.2 Condição clínica

A doença *monkeypox*^a é causada por um tipo de *orthopoxvirus* da família *Poxviridae*. A família *Poxviridae* é composta por vírus epiteliotróficos, ou seja, que afetam a pele e a mucosa em vários sítios corporais. São capazes de infectar diferentes animais, incluindo insetos, pássaros, répteis, marsupiais e mamíferos. O vírus mais conhecido entre os *orthopoxvirus* é o *smallpox*, agente causador da varíola humana (*variola major* ou *smallpox disease*); outros membros dessa família incluem *monkeypox*, *cowpox*, Orf e vaccínia⁶.

A *monkeypox* é uma doença zoonótica viral, ou seja, uma doença transmitida de animais para humanos. Os casos são frequentemente encontrados perto de florestas tropicais onde existem animais portadores do vírus, em especial as florestas tropicais da África Ocidental e Central⁷. Evidências de infecção pelo vírus *monkeypox* foram encontradas em esquilos, ratos caçados na Gâmbia e diferentes espécies de macacos. Assim como na varíola humana, a transmissão da *monkeypox* de humano para humano pode ocorrer por contato com fluidos corporais, lesões na pele ou em superfícies internas de mucosas, como boca ou garganta, secreções respiratórias e objetos contaminados^{6,7}.

Os sintomas da doença são semelhantes àqueles da varíola humana, mas menos graves. A *monkeypox* se apresentam com um início súbito de sintomas inespecíficos, incluindo febre, dor de cabeça, mal-estar e intensa dor nas costas, que são seguidos por erupção cutânea e lesões que se desenvolvem em pústulas, com formação de crostas⁶.

A varíola humana é uma doença reconhecida há séculos e foi uma das principais causas de mortes por infecções em todo o mundo. Somente no século 20, estima-se que ela tenha sido responsável por mais de 300 milhões de mortes – mais do que as estimativas para a malária (250 milhões), tuberculose (150 milhões) ou gripe espanhola (100 milhões). Em 1967, a Organização Mundial da

^a Seguindo a orientação do documento da sala de situação – Monkeypox da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, neste documento, optou-se por denominar a doença “varíola dos macacos” como “monkeypox” para evitar que haja um estigma e ações contra os Primatas Não Humanos, apesar do estrangeirismo.

Saúde (OMS) estimou que, dos 15 milhões de indivíduos que contraíram varíola humana naquele ano, 2 milhões morreram. No entanto, no mesmo ano, a OMS iniciou um plano global para erradicar a doença por meio de vacinação. O sucesso dessa campanha de erradicação universal foi anunciado em 1980, quando foi declarada que a sua completa eliminação na Assembleia de Saúde⁶.

Após a erradicação da varíola humana em 1980 e o subsequente declínio da imunidade induzida pela vacina, o vírus *monkeypox* emergiu como o *poxvírus* mais importante, infectando humanos em populações não vacinadas, principalmente em países da África Central e Ocidental, com concentração de casos na República Democrática do Congo^{6,8}. O relato mais recente, referente ao período de 2011 a 2015, identificou que a incidência média anual de *monkeypox* no Congo foi de 14,1 por 100.000 habitantes (Intervalo de Confiança - IC 95%: 13,3 a 15,0), sendo maior entre homens com idade entre 10 e 19 anos. Do total de casos confirmados com histórico completo de exposição (n=837), 36,9% relataram ter tido contato com pelo menos um animal e 33,3% relataram contato com pelo menos um humano sintomático como sua única exposição nas três semanas anteriores ao início dos sintomas. A incidência de casos de *monkeypox* confirmados entre os presumidos não vacinados foi mais de 2,5 superiores em comparação com os vacinados (taxa de incidência = 2,73; IC 95%: 2,21 a 3,40)⁹.

No dia 23 de julho de 2022, a *monkeypox* foi classificada pela OMS como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. No período de 01 de janeiro a 30 de agosto de 2022, foram contabilizados pela OMS cerca de 48.895 casos e 15 mortes acumuladas reportadas por 90 países, com destaque para o número de casos nos Estados Unidos da América (n=17.333), Espanha (n=6.543), Alemanha (n=3.455), França (n=3.421) e Reino Unido (n=3.340)¹⁰. No Brasil, de acordo com o Centro de Operação de Emergências para *monkeypox*, até 29 de agosto de 2022, foram notificadas uma morte e 4.693 casos em 21 unidades da federação¹¹.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

No dia 26 de agosto de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a dispensa de registro para importação e uso exclusivo pelo Ministério da Saúde do medicamento tecovirimat no tratamento da *monkeypox* no Brasil (RDC 747/2022). Essa dispensa é temporária, com validade de seis meses, desde que não seja expressamente revogada pela Anvisa. O medicamento aprovado está disponível na forma de cápsulas duras com concentração de 200 mg, destinadas à administração oral, para o tratamento de doenças causadas pelo *orthopoxvirus* em adultos, adolescentes e crianças com peso corporal mínimo de 13 kg¹².

Na *European Medicine Agency* (EMA), o medicamento foi aprovado em 06 de janeiro de 2022 para o tratamento de infecções causadas pelos *orthopoxvirus* do tipo *smallpox*, *monkeypox* e *cowpox*; e para uso em complicações decorrentes da vacinação contra *smallpox*. A agência concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais. Isso significa que não foi possível obter informação completa sobre eficácia do medicamento devido à raridade da doença. Entretanto, haverá análise anual de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o antiviral. Segundo aprovação da EMA, tecovirimat (cápsulas de 200 mg) pode ser utilizado por adultos e crianças com peso corporal de pelo menos 13 Kg¹³.

Na *U. S. Food and Drug Administration* (FDA), tecovirimat possui registro sanitário desde 18 de maio de 2018, entretanto, apenas para o tratamento de infecções por *smallpox*. O nome comercial do medicamento é TPOXX, que está disponível em formas farmacêuticas para administração oral (cápsulas de 200 mg) e intravenosa (200 mg/20 mL). A forma injetável pode ser utilizada por adultos e crianças com pelo menos 3 Kg; e as cápsulas por adultos e crianças com pelo menos 13 Kg³.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Até a última atualização deste alerta, não foram identificadas publicações de agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e Instituições de Saúde internacionais sobre recomendações acerca do uso do tecovirimat para o tratamento da *monkeypox*.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca no *ClinicalTrials.gov*¹⁴ e no *Cortellis*¹ em 30 de agosto de 2022 para a identificação de ensaios clínicos (em qualquer fase em andamento ou finalizados em até cinco anos, registrados no *ClinicalTrials.gov*) que avaliassem o uso de tecovirimat no tratamento da *monkeypox*. A busca identificou seis ensaios clínicos, sendo que cinco avaliavam a tecnologia em questão para *smallpox*; o outro avaliava o uso de tecovirimat para *orthopoxvirus*, entretanto, foi finalizado em 2010. Portanto, nenhum ensaio clínico atendeu aos critérios de inclusão.

3.3 Resultados de eficácia e segurança do tecovirimat

As doenças causadas pelos vírus *orthopoxvirus*, incluindo a *monkeypox*, ocorriam esporadicamente, não sendo possível realizar estudos para avaliar a eficácia do tecovirimat em pessoas infectadas. Portanto, a eficácia do medicamento foi avaliada com base em estudos pré-clínicos com animais infectados com doses letais de *orthopoxvirus*. A dose necessária em humanos para garantir que o tecovirimat funcione conforme o esperado foi determinada a partir de estudos comparativos de farmacocinética e farmacodinâmica realizados em animais e humanos³.

Estudos em animais que receberam doses letais de *orthopoxvirus*

mostraram que o tratamento com tecovirimat, via oral uma vez ao dia na dose de 10 mg/kg durante 14 dias, aumentou significativamente as taxas de sobrevivência. Quando o tratamento começou rapidamente em quatro ou cinco dias após a infecção, observou-se que entre 80 e 100% dos animais que foram tratados com tecovirimat sobreviveram. Nenhum animal do grupo placebo sobreviveu. A taxa de sobrevivência foi de 50% quando o tratamento começou seis dias após a infecção^{2,3}.

A farmacocinética do tecovirimat não foi avaliada em indivíduos pediátricos. É esperado que o regime de posologia pediátrica recomendado para indivíduos com pelo menos 13 kg de peso corporal produza resultados com o tecovirimat comparáveis aos dos adultos com idade entre 18 e 50 anos, com base em modelo farmacocinético populacional e em abordagem de simulação^{2,3}.

A segurança de tecovirimat foi avaliada em 359 indivíduos adultos saudáveis, com idades entre 18 e 79 anos, em um ensaio clínico de fase 3. Desses, 336 indivíduos receberam pelo menos 23 das 28 doses de 600 mg de tecovirimat duas vezes ao dia (a cada 12 horas) por 14 dias. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias e náuseas. Outras reações foram dor abdominal e vômito que ocorreram pelo menos em 2% do grupo com intervenção. Seis indivíduos (2%) no grupo intervenção descontinuaram o medicamento devido a eventos adversos^{2,3}.

Embora a segurança do medicamento tenha sido avaliada em pessoas não infectadas, estimou-se que os efeitos do medicamento sejam semelhantes em pessoas infectadas e foram considerados aceitáveis para registro pela EMA. Por conseguinte, a agência concluiu que os benefícios de tecovirimat são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na União Europeia¹³.

Para aprovação no Brasil, a Anvisa utilizou os relatórios de avaliação do medicamento da EMA e do FDA¹².

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Forças e fraquezas do tecovirimat para o tratamento da *monkeypox*.

Forças	Fraquezas
<p>Tecovirimat é o único medicamento disponível para o tratamento de doenças causadas por <i>orthopoxvirus</i>, incluindo a <i>monkeypox</i>.</p> <p>O medicamento possui alvo para proteína codificada por gene altamente conservado, o que pode manter sua eficácia diante de variantes.</p> <p>O mecanismo de ação do medicamento é específico para os <i>orthopoxvirus</i>.</p> <p>Em estudos pré-clínicos, o medicamento demonstrou eficácia em termos de sobrevivência dos animais infectados.</p>	<p>Devido à raridade da doença, a eficácia do medicamento não foi avaliada em estudos clínicos com humanos.</p> <p>Devido à raridade da doença, a segurança do medicamento não foi avaliada em estudos clínicos com humanos infectados.</p> <p>A segurança do medicamento não foi avaliada em indivíduos pediátricos.</p>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *monkeypox* é uma doença zoonótica viral causada por um *orthopoxvirus*, também denominado *monkeypox*, endêmica das regiões de floresta tropical da África, principalmente na África Ocidental e Central. Devido ao rápido aumento de incidência de casos da doença em países não endêmicos, a partir da transmissão humana, em julho de 2022, a OMS decretou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional.

Atualmente, a única tecnologia disponível para o tratamento de *monkeypox* é o tecovirimat, cuja dispensa de registro foi aprovada pela Anvisa em agosto de 2022. Devido à raridade da doença, a efetividade do medicamento foi avaliada apenas em estudos pré-clínicos conduzidos com animais infectados. Segundo os resultados desses estudos, o medicamento foi capaz de reduzir em cerca de 80% o risco de morte quando o tratamento era iniciado entre o quarto e quinto dia da infecção. Em estudos de segurança com humanos não infectados, o medicamento apontou para adequada segurança e tolerabilidade, sendo os eventos adversos mais comuns náusea e cefaleia. Diante disso, essa tecnologia tem potencial de auxiliar no controle dos casos de *monkeypox* no Brasil.

Para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua

análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS. Ressalta-se a excepcionalidade prevista no art. 29 do Decreto 7.646/2011¹⁵, que prevê que o Ministro de Estado da Saúde poderá, em caso de relevante interesse público, mediante processo administrativo simplificado, determinar a incorporação ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde. O comando é regulamentado pelos arts. 25-A e 25-B do anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017¹⁶. Conforme o normativo, considera-se caso de relevante interesse público a situação de emergência em saúde pública de importância nacional.

REFERÊNCIAS

1. Página Inicial do Cortellis. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>. Acesso em agosto de 2022.
2. Bula Tecovirimat - *European Medicines Agency*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>. Acesso em: 20 jun. 2022.
3. Bula tecovirimat (forma oral) - *US Food and Drug Administration*. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=208627>. Acesso em: 20 jun. 2022.
4. Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, Hruby DE. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses*. 2010 Nov;2(11):2409-35. doi: 10.3390/v2112409.
5. Islam MR, Hossain MJ, Roy A, Hasan AHMN, Rahman MA, Shahriar M, Bhuiyan MA. Repositioning potentials of smallpox vaccines and antiviral agents in monkeypox outbreak: A rapid review on comparative benefits and risks. *Health Sci Rep*. 2022 Aug 23;5(5):e798. doi: 10.1002/hsr2.798.
6. Cortelis da Clarivate Disease Briefing - Poxvirose, disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/si/siDiseaseBriefing/83>. Acesso em: 12 jul. 2022.
7. Ministério da Saúde. ala de Situação de Monkeypox (Desativada). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/sala-de-situacao-de-saude/sala-de-situacao-de-monkeypox>. Acesso em agosto de 2022.
8. Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Muyembe Tamfum JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res*. 2019 Feb;162:171-177.
9. Whitehouse ER, Bonwitt J, Hughes CM, Lushima RS, Likafi T, Nguete B, et al. Clinical and Epidemiological Findings from Enhanced Monkeypox Surveillance in Tshuapa Province, Democratic Republic of the Congo During 2011-2015. *J Infect Dis*. 2021 Jun 4;223(11):1870-1878.

10. WHO Health Emergency Dashboard. Disponível em: <<https://extranet.who.int/publicemergency/#>>. Acesso em: 29 ago. 2022.
11. Ministério da Saúde. Card Situação Epidemiológica de Monkeypox no Brasil nº 42. CIEVS – Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde Estaduais. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/coes/monkeypox/atualizacao-dos-casos/card-situacao-epidemiologica-de-monkeypox-no-brasil-no-42/view>>. Acesso em 30 ago. 2022.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-liberacao-do-medicamento-para-monkeypox-para-uso-pelo-ministerio-da-saude>. Acesso em: 26 ago. 2022.
13. *European Medicines Agency*. Tecovirimat SIGA. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#product-information-section>>. Acesso em: 20 jun. 2022.
14. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=monkeypox&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 20 jun. 2022 e em 04 ago. 2022.
15. BRASIL. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 22 dez. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm
16. BRASIL. Portaria de Consolidação nº 1, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html



APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: 30/08/2022

N= 6 registros

tecovirimat OR SIGA-246 OR ST-246 OR Arestvyr OR TPOXX Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies Interventional Studies Phase 2, 3, 4
--

Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 30/08/2022

N= 2 registros

Tecovirimat
