

# Relatório de **recomendação**

Nº 763

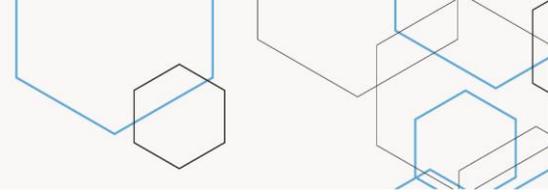
M E D I C A M E N T O

Agosto / 2022

## **Molnupiravir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados com alto risco de agravamento da doença**

Brasília – DF

2022



2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto: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

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa Santos

Milene Rangel da Costa

Ricardo Fernandes

### ***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza

### ***Revisão***

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### ***Coordenação***

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### ***Supervisão***

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

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 em Saúde (DGITS/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 Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) 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 população<sup>1</sup>.

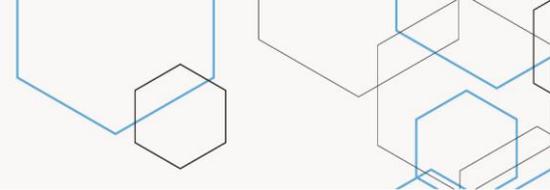
A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

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

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
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 DGITS 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.

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

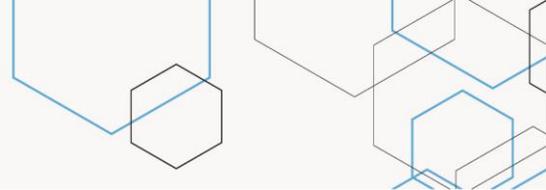


## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> História natural da -19.....	13
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de seleção das evidências.....	19
<b>Figura 3.</b> Análise de tempo-até-evento da hospitalização ou morte até o dia 29 considerando a população da análise intenção de tratar modificada.....	22
<b>Figura 4.</b> Incidência de hospitalização ou morte no dia 29 na população com intenção de tratar modificada, de acordo com os subgrupos. Fonte: Reproduzido de Bernal et al (49).....	23
<b>Figura 5.</b> Avaliação de risco de viés segundo ferramenta RoB-2 da Cochrane.....	28
<b>Figura 6.</b> Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do molnupiravir para pacientes com Covid-19.....	33
<b>Figura 7.</b> Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do molnupiravir vs. cuidado padrão.....	39
<b>Figura 8.</b> Curva de aceitabilidade do molnupiravir <i>versus</i> cuidado padrão.....	39
<b>Figura 9.</b> Medicamentos com contraindicação absoluta de uso concomitante com nirmatrelvir/ritonavir.....	41
<b>Figura 10.</b> Impacto orçamentário em cinco anos com molnupiravir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 1. ....	45
<b>Figura 11.</b> Impacto orçamentário em cinco anos com molnupiravir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 2. ....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e demográficas dos participantes na linha de base.....	21
<b>Tabela 2.</b> Resultados de eficácia do estudo MOVE-OUT por população.....	22
<b>Tabela 3.</b> Estudos incluídos na metanálise em rede da OMS. ....	24
<b>Tabela 4.</b> Resultados da metanálise em rede realizada pela Organização Mundial de Saúde.....	25
<b>Tabela 5.</b> Descrição dos estados de transição do modelo de custo-efetividade.....	32
<b>Tabela 6.</b> Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI. ....	36
<b>Tabela 7.</b> Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria.....	37
<b>Tabela 8.</b> Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento molnupiravir .....	39
<b>Tabela 9.</b> Número de eventos no modelo relacionados à internação em enfermaria e UTI, e mortalidade.....	40
<b>Tabela 10.</b> Racional do cálculo realizado para estimar o percentual de pacientes que apresentam contraindicação absoluta ao uso de nirmatrelvir/ritonavir.....	42
<b>Tabela 11.</b> População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em dezembro 2021. ....	43
<b>Tabela 12.</b> População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em janeiro 2022. ....	43
<b>Tabela 13.</b> Estimativa da população elegível ao molnupiravir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.....	43



<b>Tabela 14.</b> Estimativa da população em tratamento com molnupiravir nos próximos cinco anos com base no <i>market share</i> . .....	43
<b>Tabela 15.</b> Custos com o tratamento da população de acordo com o <i>market share</i> . .....	44
<b>Tabela 16.</b> Impacto orçamentário do molnupiravir na população 1 (base casos Covid-19 dezembro 2021). .....	44
<b>Tabela 17.</b> Impacto orçamentário do molnupiravir na população 2 (base casos Covid-19 janeiro 2022). .....	44
<b>Tabela 18.</b> Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 43, de acordo com a origem. ....	52
<b>Tabela 19.</b> Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43, no formulário técnico-científico. ..	52
<b>Tabela 20.</b> Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 43, de acordo com a origem. ....	59
<b>Tabela 21.</b> Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43, no formulário experiência ou opinião. .....	60

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	15
<b>Quadro 2.</b> Ensaio clínico registrado no ClinicalTrials.gov para avaliação do molnupiravir no tratamento da covid-19. ..	17
<b>Quadro 3.</b> Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa. ....	17
<b>Quadro 4.</b> Estratégia de busca nas plataformas consultadas. ....	18
<b>Quadro 5.</b> Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE .....	29
<b>Quadro 6.</b> Vantagens e desvantagens do uso do molnupiravir para o tratamento da Covid-19 .....	31
<b>Quadro 7.</b> 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. ....	49

## Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. INTRODUÇÃO.....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
<b>6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos.....</b>	<b>18</b>
<b>6.2 Descrição dos estudos selecionados.....</b>	<b>19</b>
<b>6.3 Outros resultados divulgados.....</b>	<b>24</b>
<b>6.4 Risco de viés e qualidade da evidência (GRADE) .....</b>	<b>28</b>
<b>6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....</b>	<b>29</b>
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	32
<b>7.1 Análise de custo-efetividade .....</b>	<b>32</b>
<b>7.2 Análise de impacto orçamentário.....</b>	<b>40</b>
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	46
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	46
<b>9.1 Diretrizes Internacionais.....</b>	<b>46</b>
<b>9.2 Relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde .....</b>	<b>48</b>
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	49
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	50
13. CONSULTA PÚBLICA.....	51
<b>13.1 Contribuições técnico-científicas.....</b>	<b>51</b>
<b>13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião .....</b>	<b>59</b>
<b>13.3 Avaliação global das contribuições.....</b>	<b>63</b>
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	63
15. DECISÃO.....	64
15. REFERÊNCIAS.....	65



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação emergencial da incorporação do molnupiravir para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, não hospitalizados e de alto risco para complicações no SUS, demandada pela Secretaria-Executiva do 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 molnupiravir, 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:** Molnupiravir

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

**Demandante:** Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde

**Introdução:** Pacientes com Covid-19 que apresentam fatores de risco tais 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 de saúde. O medicamento molnupiravir tem o objetivo de prevenir internações, complicações e morte. Ele é indicado para pacientes com Covid-19 leve a moderada não hospitalizados, sem oxigenação suplementar, com 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 molnupiravir 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 de fase 3 sobre a eficácia e segurança do molnupiravir para o tratamento de pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2 com doença leve à moderada cujos resultados estavam publicados. Este foi um ensaio randomizado, duplo cego e controlado por placebo em que a intervenção consistiu na administração de 800 mg de molnupiravir duas vezes ao dia por 5 dias. O estudo incluiu 1.433 pacientes com início dos sintomas há não mais que 5 dias, não hospitalizados e com pelo menos um fator de risco para agravamento da doença. Pacientes vacinados contra a Covid-19 foram excluídos. O desfecho primário analisado foi a ocorrência de hospitalização ou morte até o 29º dia após o início do tratamento. O risco de hospitalização ou morte no grupo molnupiravir foi de 6,8% versus 9,7% no grupo placebo, uma diferença de risco absoluta de -3% (IC95%: -5,9 a -0,1%) e *hazard ratio* de 0,69 (IC95% 0,48 a 1,01). Em relação à segurança, a incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos. Os eventos adversos mais frequentes (incidência > 2%) foram pneumonia relacionada à Covid-19, diarreia e pneumonia bacteriana. Em março de 2022, a OMS publicou uma revisão sistemática com metanálise em rede que incluiu os resultados de 6 estudos (alguns ainda não publicados) que avaliaram o uso do molnupiravir para a mesma indicação deste parecer. Os estudos incluíram um total de 4.827 pacientes. A metanálise mostrou uma redução de 43 internações a cada 1.000 pacientes tratados com molnupiravir em comparação ao placebo, evidência que foi classificada como de certeza moderada. No caso da mortalidade, o molnupiravir evitaria 6 mortes em cada 1.000 pacientes, evidência classificada como de certeza baixa.

**Avaliação econômica:** Foi realizada análise de custo-utilidade empregando-se um modelo de microsimulação comparando o molnupiravir ao cuidado padrão. A perspectiva adotada foi a SUS e o horizonte temporal de 1 ano. A razão de custo-efetividade incremental foi igual a R\$ 7.613,57/QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, todas as simulações resultaram abaixo de um limiar de R\$ 40.000,00 (1 PIB *per capita*).

**Análise de impacto orçamentário:** A incorporação do molnupiravir para uma população elegível composta por pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e pacientes adultos imunodeprimidos independentemente da idade para os quais existe contraindicação absoluta de uso do nirmatrelvir/ritonavir resultaria em uma possível economia estimada em R\$ R\$ 50.969.814,96 em 5 anos considerando-se a incidência de casos observada em dezembro de 2021 e R\$ R\$ 526.179.820,11 se considerada a incidência observada em janeiro de 2022, quando ocorreu o pico de casos da doença devido à variante ômicron. Uma redução do risco de internação por Covid-19 poderia levar a um aumento de custos no horizonte temporal de 5 anos.

**Recomendações internacionais:** As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o governo australiano incluíram em suas diretrizes nacionais de tratamento da Covid-19 recomendação de uso do molnupiravir para tratamento de pacientes com doença leve a moderada, não hospitalizada e com alto risco de agravamento da doença. De acordo com estas diretrizes o molnupiravir só deve ser utilizado quando outros tratamentos não estiverem disponíveis devido à menor



eficácia do molnupiravir frente a outros medicamentos utilizados para tratamento da Covid-19. A Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO/WHO) e o governo argentino publicaram relatório de avaliação em que classificam a confiança da evidência sobre a eficácia do molnupiravir de baixa à moderada.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram detectadas três 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 (anticorpo monoclonal neutralizante, totalmente humano, do tipo IgG1), remdesivir (antiviral, pró-droga do nucleotídeo adenosina) e amubarvimab + romlusevimab (Anticorpo monoclonal neutralizante, derivado de plasma convalescente de pacientes com COVID-19).

**Considerações finais:** O molnupiravir provavelmente reduz o risco de hospitalização ou morte em pacientes com Covid-19 leve à moderada e que apresentam risco de agravamento da doença. Porém, de acordo com as evidências disponíveis, o efeito relativo não foi estatisticamente significativo e o efeito absoluto é modesto e inferior ao de outro medicamento já incorporado para mesma indicação. O fato de o medicamento ter sido testado apenas em pacientes não vacinados contribui para a incerteza quanto à sua eficácia. O molnupiravir é embriotóxico e pode afetar o desenvolvimento de ossos e cartilagens e, por isso, é contraindicado para crianças, adolescentes, gestantes e lactantes e sendo necessário adotar medidas contraceptivas por até quatro dias após o fim do tratamento no caso de mulheres e três meses no caso de homens. Os riscos a longo prazo oriundos do uso do medicamento, em especial efeitos mutagênicos, ainda são incertos, porém provavelmente baixos nas condições de uso do medicamento.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, a Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Foi discutido em plenário que existe incerteza quanto ao potencial benefício do medicamento. Além disso, os dados sobre o efeito mutagênico do molnupiravir em células humanas ainda são escassos de forma que a segurança de seu uso ainda é incerta.

**Consulta Pública:** Das 128 contribuições recebidas, 27 contribuições foram de cunho técnico-científico e 101 contribuições de experiência ou opinião. Um total de 25 contribuições técnico-científicas e 90 contribuições de experiência ou opinião discordaram da recomendação preliminar da Conitec de não incorporar o molnupiravir. As contribuições técnico-científicas a favor da incorporação do medicamento argumentaram que o molnupiravir é um medicamento seguro e eficaz para tratamento da Covid-19 e ressaltaram a importância da disponibilidade de mais uma opção terapêutica para tratamento da doença. As contribuições relacionadas à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário foram analisadas e, como consequência, novas análises foram realizadas as quais são apresentadas neste relatório. As contribuições de experiência ou opinião ressaltaram a eficácia e segurança do medicamento para a população alvo.

**Recomendação final da Conitec:** Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação, no SUS, do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos novos que alterassem a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 760/2022.

**Decisão:** Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença, conforme a Portaria nº 102, publicada no Diário Oficial da União nº 173, seção 1, página 129, em 12 de setembro 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 maio de 2022, o Brasil atingiu a marca de cerca de 30 milhões de infectados e 664 mil óbitos associados à Covid-19(2). A incidência e mortalidade da doença veio se reduzindo no Brasil desde junho de 2021 até dezembro de 2021 quando atingiu os seus níveis mais baixos desde o início da pandemia. Isso se deveu, em grande parte, à cobertura vacinal que já alcançou 77,1% da população brasileira, com esquema vacinal completo com duas doses, e 42,5% 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. 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 e março de 2022 (5).

O surgimento de novas variantes desafia 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 Ontário, Canadá, verificou que duas 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).

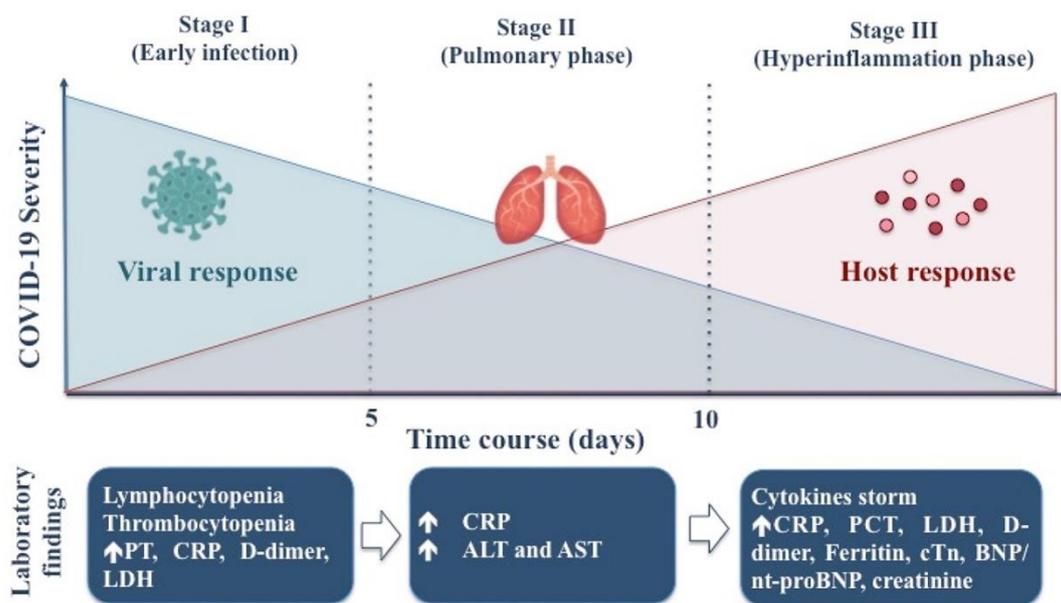
Além disso, diferentes estudos sugerem que a eficácia das vacinas varia de acordo com características individuais, em especial a idade. Um estudo brasileiro que avaliou cerca de 75 milhões de pessoas vacinadas com os principais imunizantes disponíveis no país (AstraZeneca e CoronaVac), mostrou que a 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 hematopoéticas (TCTH);
- Em uso de drogas imunossupressoras;
- Vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV/Aids) com CD4 <200 céls/mm<sup>3</sup>;
- 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).

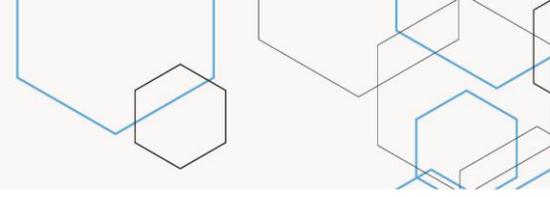
Evidências demonstram redução da resposta imune em indivíduos com diversas causas de imunossupressão (12,13), pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (14), diálise (15–22), pacientes com câncer (23), em uso de rituximabe (24,25), transplantados (26–28), portadores de leucemia e outras 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 -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 aos pacientes 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 avaliem a efetividade destas estratégias terapêuticas 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 negatização 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 (36,37) e a duração da eliminação viral não tem uma relação direta (38,39) com desfechos duros como morte e duração da ventilação mecânica. O desfecho composto hospitalização ou óbito tem sido utilizado com frequência em diversos ensaios.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O molnupiravir é uma pró-droga, rapidamente convertido no plasma para o análogo de ribonucleosídeo  $\beta$ -D-N<sup>4</sup>-hidroxicitidina (NHC), e depois ativado por quinases da célula hospedeira. O 5'-trifosfato ativo serve como substrato competitivo para a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) codificada por vírus e, uma vez incorporado ao RNA viral nascente, induz um efeito antiviral por meio do acúmulo de erros que aumentam a cada ciclo de replicação viral e acabam por inibir a sua replicação (40). 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. O Quadro 1 apresenta as principais características da tecnologia

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	molnupiravir
<b>Nome comercial</b>	Lagevrio®
<b>Apresentação</b>	Cápsulas gelatinosas duras contendo 200 mg de molnupiravir
<b>Detentor do registro</b>	MSD International GmbH, Patheon Pharmaceuticals Inc., Patheon Inc. , Merck Sharp & Dohme Corp. , Sharp Corporation (Processo: 25351.932890/2021-02)
<b>Fabricante</b>	Fabricado por: MSD International GmbH, Patheon Pharmaceuticals Inc., Patheon Inc. , Merck Sharp & Dohme Corp. , Sharp Corporation Importado por:
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar, que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave e cujas opções alternativas de tratamento de Covid-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas.
<b>Indicação proposta</b>	Adultos com Covid-19 leve à moderada não hospitalizados que apresentam alto risco de agravamento da doença.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	800 mg de molnupiravir de 12h em 12h por 5 dias
<b>Patente</b>	EMORY UNIVERSITY patente de invenção nº BR 112020010581-3 <a href="https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/patentes-de-medicamentos-covid-19">https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/patentes-de-medicamentos-covid-19</a>

**Fonte:** <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-molnupiravir-para-covid-19>

**Contraindicações:** O medicamento é contraindicado nos seguintes casos: em pacientes com menos de 18 anos de idade; mulheres grávidas; para início do tratamento em pacientes que necessitam de hospitalização devido à covid-19, uma vez que seus benefícios não foram observados em indivíduos quando o tratamento é iniciado após a hospitalização; uso por mais de cinco dias consecutivos; profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de covid-19.

**Cuidados e Precauções:** O medicamento é de uso adulto, com venda sob prescrição médica, e não é recomendado durante a gravidez. Mulheres que podem engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 4 dias após a última dose de molnupiravir. A amamentação não é recomendada durante o tratamento e por mais 4 dias após a última dose do medicamento.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos mais comuns são diarreia, náuseas e tonturas.

### Aspectos regulatórios:

Em 23 de dezembro de 2021 a agência americana *Food and Drugs Administration* (FDA) autorizou o uso emergencial do molnupiravir com indicação para tratamento de pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos, com Covid-19 leve à moderada não hospitalizados e que apresentem fator de risco para progressão à doença grave. A autorização prevê o uso do medicamento apenas nos casos para os quais outros medicamentos autorizados pelo órgão para a Covid-19 não possam ser utilizados ou não estejam disponíveis (41).

Além dos Estados Unidos, outros países já autorizaram o uso emergencial do molnupiravir, dentre eles, Reino Unido, Itália, Austrália, Índia, Japão, México e Argentina (42,43). A agência *European Medicines Agency* (EMA) e governo do Canadá ainda avaliam a concessão da autorização de uso emergencial (44).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu em 05 de maio de 2022 a autorização de uso emergencial do molnupiravir para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão da doença para casos graves e cujas opções alternativas de tratamento de Covid-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas (45).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento molnupiravir no tratamento de pacientes com Covid-19 foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no sítio eletrônico ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do molnupiravir 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 07 de janeiro de 2022 e atualizada em 09 de maio de 2022 com os termos “molnupiravir”, “EIDD2801” e “MK4482”. Foram identificados nove ensaios clínicos, sendo um sobre o uso do medicamento para a prevenção da covid-19, três para o tratamento de pacientes hospitalizados e cinco para o tratamento de pacientes ambulatoriais (Quadro 2).

**Quadro 2.** Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do molnupiravir no tratamento da covid-19.

Registro e país	Fase	Intervenção e comparador	População (N estimado)	Status
<b>Tratamento de Covid-19 leve à moderada</b>				
NCT04392219	Fase 1	Molnupiravir vs Placebo	Indivíduos saudáveis (n=130)	Finalizado
NCT04746183 AGILE	Fase 1 e 2	Molnupiravir vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de Covid-19 não hospitalizados (n=600)	Recrutando
NCT04405570	Fase 2	Molnupiravir vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de Covid-19 não hospitalizados (n=204)	Finalizado
NCT04575597 MOVE-OUT	Fase 2 e 3	Molnupiravir 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=1.850)	Ativo, não recrutando
ISRCTN30448031/EudraCT 2021-005748-31 Panoramic trial	Fase 3	Molnupiravir vs cuidado padrão	Pacientes com diagnóstico positivo de Covid-19 e início de sintomas até 5 dias, com idade maior ou igual a 50 anos ou maiores de 18 anos com pelo menos um fator de risco para agravamento da doença (n=5.300)	Ativo, recrutando
<b>Prevenção da Covid-19</b>				
NCT04939428 MOVE-AHEAD	Fase 2, 3	Molnupiravir vs Placebo	Adultos com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico negativo de Covid-19 (n=1.324)	Recrutando
<b>Tratamento da Covid-19 grave</b>				
NCT04575584 MOVE-IN	Fase 2 e 3	Molnupiravir vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de Covid-19 hospitalizados (n=304)	Suspensão por futilidade 21,22
NCT04381936 Recovery	Fase 2 e 3	Molnupiravir vs cuidado padrão	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de Covid-19 hospitalizados (n=304)	Recrutando
NCT04405739 END-COVID	Fase 2, 3	Molnupiravir vs Placebo	Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico positivo de Covid-19 hospitalizados (n=96)	Finalizado

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso do molnupiravir 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 3. Os seguintes critérios de inclusão de estudos foram adotados: ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais com braço comparador.

**Quadro 3.** Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, com alto risco de agravamento da doença
<b>Intervenção</b>	Molnupiravir
<b>Comparador</b>	Sem restrição
<b>Desfechos</b>	Internação ou morte

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

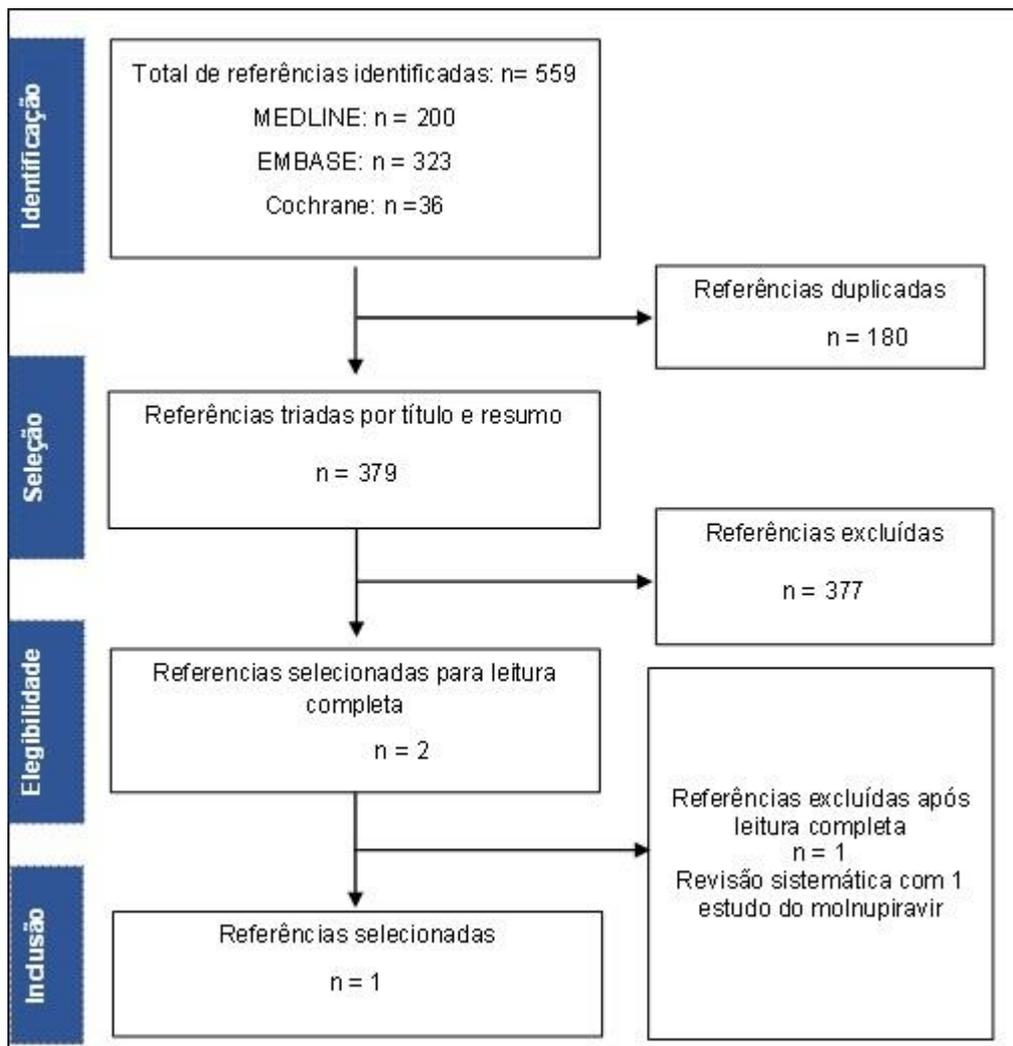
### 6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

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 janeiro de 2022 e atualizada em 08 de maio de 2022 e as estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 4. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (46) 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 4.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('anti-SARS-CoV-2 agent'/exp OR 'coronaviridae'/de OR 'coronavirinae'/de OR 'coronaviridae infection'/de OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR 'sars-related coronavirus'/de OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw OR (((corona* OR corono*) NEAR/1 (virus* OR viral* OR virinae*)):ti,ab,kw) OR coronavir*:ti,ab,kw OR coronovir*:ti,ab,kw OR covid:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR hcov*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars cov2':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sarscov2:ti,ab,kw OR 'sarscov 2':ti,ab,kw) AND ('molnupiravir'/syn OR eidd2801 OR 'eidd 2801' OR mk4482 OR 'mk 4482')	323
Medline (via Pubmed)	("2019 ncov"[Title/Abstract] OR "2019nCoV"[Title/Abstract] OR "corona virus"[Title/Abstract] OR "corona viruses"[Title/Abstract] OR "Coronavirus"[Title/Abstract] OR "coronaviruses"[Title/Abstract] OR "COVID"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract] OR "ncov 2019"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV2"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV-2"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "Coronavirus"[MeSH Terms:noexp] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms]) AND ("molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields] OR "molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields] OR "eidd 2801"[All Fields] OR "molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields] OR "mk 4482"[All Fields] OR "EIDD2801"[All Fields] OR "molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields] OR "eidd 2801"[All Fields] OR "MK4482"[All Fields] OR "molnupiravir"[Supplementary Concept] OR "molnupiravir"[All Fields] OR "mk 4482"[All Fields])	200
Cochrane Library	molnupiravir OR eidd2801 OR 'eidd 2801' OR mk4482 OR 'mk 4482'	36
Total de referências selecionadas (estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas)		1

Do total de 559 estudos identificados, 180 foram excluídos por serem duplicatas e 378 por não atenderem aos critérios de inclusão (Figura 2), dentre estes as publicações dos resultados ensaios clínicos NCT04392219 (47), NCT04746183 (48) e NCT04405570 (40). O primeiro foi excluído por ser um estudo de fase 1 com pacientes saudáveis. Os demais são estudos de fase 1 e 2 e foram excluídos por não avaliarem o desfecho de interesse. Assim, apenas o estudo de Bernal et al (NCT NCT04575597) (49) foi selecionado e será descrito a seguir.



**Figura 2.** Fluxograma de seleção das evidências

## 6.2 Descrição dos estudos selecionados

### Bernal et al, 2021 (NCT04575597 - MOVE-OUT)

A publicação de Bernal et al. (2021) (49) apresenta os resultados da fase 3 do estudo MOVE-OUT, um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do molnupiravir para o tratamento de pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2 com doença leve à moderada e pelo menos um fator de risco para agravamento da doença. A intervenção consistiu na administração de 800 mg de molnupiravir duas vezes ao dia por 5 dias. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- Infecção por SARS-CoV-2 confirmada por diagnóstico laboratorial há não mais que 5 dias;
- Início dos sintomas há não mais que 5 dias;

- Presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade > 60 anos; câncer, doença renal crônica; doença pulmonar obstrutiva crônica; obesidade (IMC  $\geq 30$ ); doença cardíaca grave; diabetes mellitus.

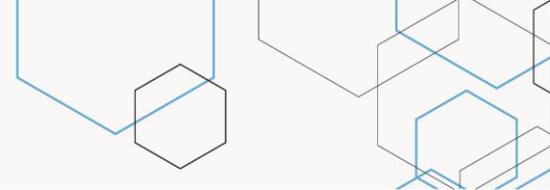
Os fatores de exclusão foram:

- Vacinação para SARS-CoV-2
- Necessidade de hospitalização;
- Pacientes em diálise com TFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Gravidez;
- Recusa em utilizar métodos contraceptivos por pelo menos quatro dias após o término do tratamento;
- Neutropenia grave;
- Plaquetopenia

Os pacientes poderiam receber o tratamento padrão de acordo com os protocolos locais incluindo antipiréticos, anti-inflamatórios ou glicocorticoides

O desfecho primário analisado foi a incidência de hospitalização por qualquer causa ou morte até o 29º dia. As análises foram realizadas por intenção de tratar modificada em que todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do molnupiravir ou placebo foram considerados.

O estudo contou com uma análise interina planejada que ocorreu quando 775 pacientes (54,1% do total de pacientes) já haviam sido recrutados. No total 1.433 pacientes foram incluídos nas análises finais, os quais foram recrutados em 107 locais em 20 diferentes países. Com exceção do sexo (maior percentual de mulheres no grupo molnupiravir), as demais características demográficas e clínicas (Tabela 1) estavam balanceadas entre os grupos. Cerca de 47,7% dos pacientes apresentavam sintomas há três dias ou menos no momento do recrutamento. Os fatores de risco mais frequentes foram obesidade, idade superior a 60 anos e diabetes mellitus.


**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos participantes na linha de base

Características	Molnupiravir (N=716)	Placebo (N=717)	Total (N=1433)*
Sexo feminino – n° (%)	384 (53,4)	351 (49)	735 (51,3)
Faixa etária – n° (%)			
18 – 49 anos	484 (67,6)	465 (64,9)	949 (66,2)
≥ 50 anos	232 (32,4)	252 (35,1)	484 (33,8)
Idade mediana (intervalo) – anos	42,0 (18 – 90)	44,0 (18 – 88)	43,0 (18 – 90)
Fatores de risco para doença grave da Covid-19– n° (%)			
Pelo menos um fator de risco	712 (99,4)	712 (99,3)	1424 (99,4)
Obesidade†	538 (75,1)	518 (72,2)	1056 (73,7)
Idade > 60 anos	119 (16,6)	127 (17,7)	246 (17,2)
Diabetes mellitus	107 (14,9)	121 (16,9)	228 (15,9)
Doença cardíaca grave	86 (12)	81 (11,3)	167 (11,7)
Doença renal crônica	38 (5,3)	46 (4,6)	84 (5,9)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	22 (3,1)	35 (4,9)	57 (4)
Câncer ativo	13 (1,8)	16 (2,2)	29 (2)
Gravidade da Covid-19– n° (%)			
Leve	395 (55,2)	390 (54,4)	785 (54,8)
Moderada	315 (44)	323 (45)	638 (44,5)
Grave ou desconhecida‡	6 (0,8)	4 (0,6)	10 (0,7)
Designação do clado; variante – n° (%)			
20H; beta	5 (0,7)	6 (0,8)	11 (0,8)
20I; alfa	12 (1,7)	9 (1,3)	21 (1,5)
20J; gama	37 (5,2)	48 (6,7)	85 (5,9)
21ª, 21I, 21J; delta	237 (33,1)	223 (31,1)	460 (32,1)
21G; lambda	14 (2)	7 (1)	21 (1,5)
21H; mu	76 (10,6)	86 (12)	162 (11,3)
Outras‡	16 (2,2)	16 (2,2)	32 (2,2)
Dados de sequenciamento avaliáveis ainda não disponíveis	319 (44,6)	322 (44,9)	641 (44,7)
Tempo desde o início dos sinais e sintomas da Covid-19 até a randomização de ≤3 dias – n° (%)	342 (47,8)	342 (47,2)	684 (47,7)
Amostra de RNA SARS-CoV-2 nasofaríngea, ensaio qualitativo – n° (%)			
◇			
Detectável	615 (85,9)	615 (85,8)	1230 (85,8)
Indetectável	54 (7,5)	51 (7,1)	105 (7,3)
Anticorpo do nucleocapsídeo da SARS-CoV-2 – n° (%)			
Positivo	137 (19,1)	147 (20,5)	284 (19,8)
Negativo	541 (75,6)	521 (72,7)	1062 (74,1)

\*Participantes submetidos à randomização.

†Obesidade definida como índice de massa corporal de 30 ou maior.

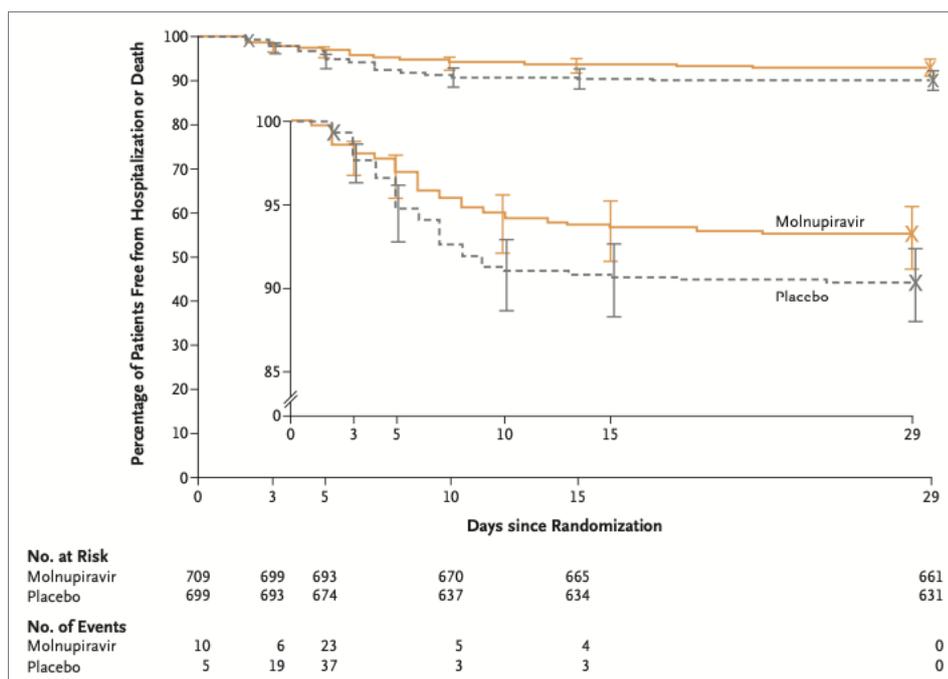
‡Dados perdidos, amostras inválidas, testes não realizados, ou resultados relatados como “desconhecido” são todos categorizados como desconhecido e não são apresentados individualmente.

‡ “Outras” incluem os seguintes clados: 19B, 20A, 20B, 20C, 20D e clados desconhecidos ou aqueles que não podiam ser classificados.

◇ O período de tempo foi baseado em dados coletados na randomização

‖ Dados são baseados em ensaios de anticorpos nucleocapsídeos e não refletem status de vacinação prévia, já que as vacinas para Covid-19 geram anticorpos contra a proteína spike da SARS-CoV-2, e não para a proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV-2

Na análise interina, que incluiu 775 pacientes recrutados entre maio e agosto de 2021, o risco hospitalização ou morte foi de 7,3% no grupo molnupiravir *versus* 14,1% no grupo placebo (diferença de -6,8%, 95% IC, -11,3 a -2,4%,  $p=0,001$ ) (50). No entanto, na análise final que considerou a população total do estudo, esta diferença foi menos pronunciada, sendo o risco de hospitalização ou morte no grupo molnupiravir igual a 6,8% e 9,7% no grupo placebo (diferença de -3%, 95% IC, -5,9 a -0,1%). A taxa de hospitalização ou morte até o dia 29 foi 31% menor para o grupo do molnupiravir (HR 0,69, 95% IC, 0,48 a 1,01), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 3).



Curva de Kaplan-Meier com 95% de IC (barras I). X indicando valores censurados. Dados para o único participante com status de sobrevivência desconhecido e sem hospitalização reportada foram censurados no último dia em que se soube que o participante estava vivo. O recorte mostra os mesmos dados em um eixo y expandido.

Fonte: Reproduzido de Bernal et al (49)

**Figura 3.** Análise de tempo-até-evento da hospitalização ou morte até o dia 29 considerando a população da análise intenção de tratar modificada.

De acordo com dados divulgados pelo FDA (51), os resultados obtidos apenas com a população pós-análise interina mostraram maior risco de hospitalização entre pacientes tratados com molnupiravir (6,2%) em comparação ao grupo placebo (4,7%) (Tabela 2).

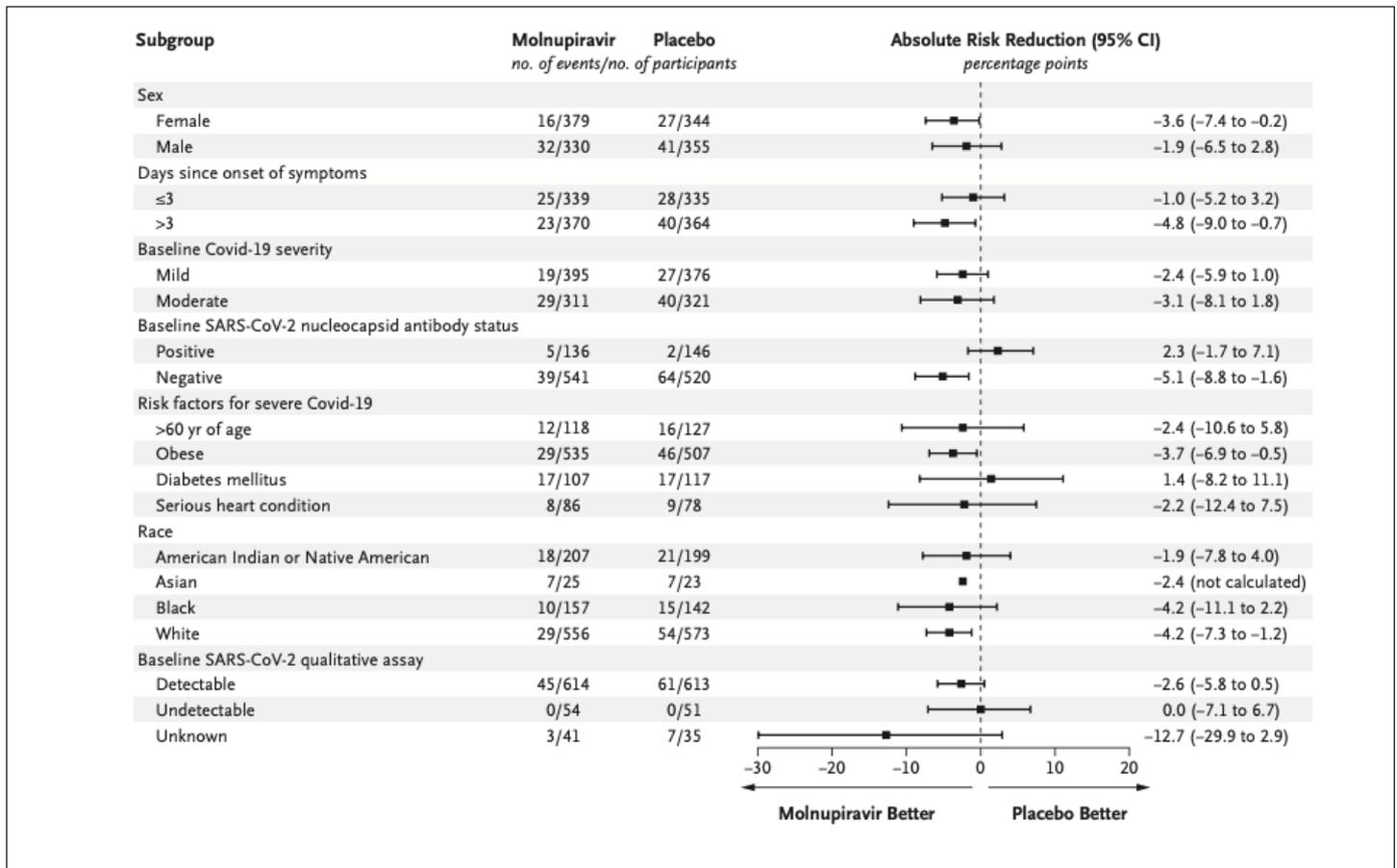
**Tabela 2.** Resultados de eficácia do estudo MOVE-OUT por população

Desfecho	População da análise interina		População pós análise interina*		População total	
	Molnupiravir	Placebo	Molnupiravir	Placebo	Molnupiravir	Placebo
Hospitalização ou morte	28/385 (7,3%)	53/377 (14,1%)	20/324 (6,2%)	15/322 (4,7%)	48/709 (6,8%)	68/699 (9,7%)
Morte até o 29º dia	0 (0%)	8/377 (2,1%)	1/324 (<1%)	1/322 (<1%)	1/709 (<1%)	9/699 (1,3%)

\*Inclui os pacientes recrutados que ainda não haviam completado 29 dias de seguimento quando a análise interina foi realizada.

Fonte: Adaptado de <https://www.fda.gov/media/154473/download>

Na análise de subgrupos, pacientes com mais de três dias do início dos sintomas, obesos ou de raça branca tratados com molnupiravir apresentaram menor risco de hospitalização ou morte comparativamente àqueles tratados com placebo. Não foi observada diferença entre o grupo Molnupiravir e placebo no subgrupo de pacientes com sorologia positiva para anticorpos anti-nucleocapsídeo. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela já que não houve ajuste de multiplicidade. Além disso, os autores alertam que a soropositividade ao anticorpo anti-nucleocapsídeo não reflete *status* vacinal, sendo provavelmente associada à infecção recente.



São mostrados os dados para o desfecho primário em subgrupos-chave da população de intenção de tratar modificada. Os intervalos de confiança de 95% baseiam-se no método não estratificado de Miettinen e Nurminen. A obesidade foi definida por um índice de massa corporal de 30 ou superior. **Os dados na linha de base sobre o status de anticorpos nucleocapsídeos são baseados em um ensaio de anticorpos nucleocapsídeos e não refletem o status de vacinação anterior**, já que as vacinas para Covid-19 geram anticorpos contra a proteína spike SARS-CoV-2, não a proteína nucleocapsídeos SARS-CoV-2. Raça e etnia foram relatadas pelos participantes, que se identificaram a partir de um conjunto de opções disponíveis. Cada categoria de raça ou grupo étnico inclui participantes que se identificaram como pertencentes apenas a essa raça ou grupo étnico ou como pertencentes a essa raça ou grupo étnico mais uma ou mais outras raças ou grupos étnicos; assim, os participantes poderiam ser contados em mais de uma categoria de raça ou grupo étnico. Intervalos de confiança (IC) não foram ajustados para múltiplas comparações e podem não ser reproduzíveis. Para o grupo asiático, o IC não foi calculado, de acordo com o plano de análise, devido ao tamanho amostral de menos de 25 participantes em ambos os grupos. Os resultados de acordo com o clado da linha de base não são mostrados aqui, pois no momento da publicação, o sequenciamento do clado ainda não havia sido realizado para cerca de 45% de todos os participantes que sofreram randomização.

**Figura 4.** Incidência de hospitalização ou morte no dia 29 na população com intenção de tratar modificada, de acordo com os subgrupos. Fonte: Reproduzido de Bernal et al (49)

Em relação ao desfecho de segurança, o percentual de pacientes com pelo menos um evento adverso foi similar entre os grupos (30,4% no grupo molnupiravir e 33,0% no grupo placebo), bem como o percentual de eventos adversos considerado como relacionados ao tratamento (8,0% vs. 8,4%). No total ocorreram duas mortes no grupo do molnupiravir e 12 mortes no grupo placebo, incluídas aquelas ocorridas após o 29º dia. Os eventos adversos mais frequentes (incidência > 2%) foram pneumonia relacionada à Covid-19, diarreia e pneumonia bacteriana.

### 6.3 Outros resultados divulgados

#### Kumarasamy N, Saha B, Jindal A et al

Recentemente, em fevereiro de 2022, a empresa indiana Hetero que desenvolve a versão genérica do molnupiravir divulgou os resultados do ensaio clínico de fase 3, controlado, randomizado, sem cegamento realizado na Índia. Os resultados foram apresentados no evento *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* ocorrido de 12 a 16 de fevereiro de 2022 e mostraram que o molnupiravir reduziu o risco de hospitalização em 65% comparativamente ao cuidado padrão. O estudo incluiu 1.218 pacientes com doença leve à moderada com até 5 dias do início dos sintomas que foram tratados com 800 mg de molnupiravir, 2 vezes ao dia por 5 dias. No grupo tratado com molnupiravir, 9 pacientes (1,5%) necessitaram de internação *versus* 26 (4,3%) no grupo de pacientes que recebeu apenas tratamento padrão ( $p < 0,01$ ) (52). Apesar de contato com os autores não foi possível acesso aos dados completos.

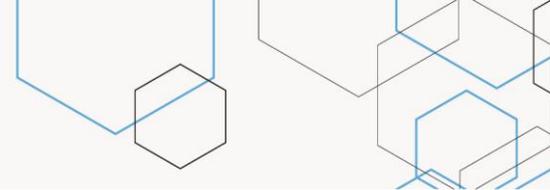
#### Organização Mundial da Saúde (OMS)

Em 22 de abril de 2022, a OMS divulgou a última versão do guia *Therapeutics and COVID-19: living guideline - World Health Organization (WHO)* que incluiu uma revisão sistemática com metanálise em rede sobre o uso do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada (53). A seleção de estudos realizada pela OMS adotou critérios diferentes da seleção deste parecer e incluiu estudos de fases 1 e 2 e resultados de ensaios clínicos ainda não publicados. Apesar de contato com os autores não foi possível acesso aos dados completos.

A metanálise em rede incluiu 6 ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 4.827 pacientes com Covid-19 leve à moderada não hospitalizados com início dos sintomas por não mais de 5 dias. Nenhum dos estudos incluiu crianças ou gestantes. Todos os estudos recrutaram apenas indivíduos não vacinados. Diferentes desfechos foram avaliados tendo como comparador o placebo. A Tabela 3 apresenta as características dos estudos incluídos.

**Tabela 3.** Estudos incluídos na metanálise em rede da OMS.

Estudo/Fase	Status	N	País	Tratamento	Desfechos incluídos na metanálise da OMS
Bernal et al MoVe-OUT (49)/ Fase 3	Publicado	1.433	Multicontinental	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos
Fischer et al (40) <sup>1</sup> / Fase 2	Publicado	202	Estados Unidos	Múltiplas doses	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos
Khoo et al (48) <sup>1</sup> / Fase 1	Publicado	18	Reino Unido	Múltiplas doses	Mortalidade Eventos adversos
Krishnan 2021 (54) <sup>1</sup> CTRI/2021/06/033938 / Fase 3	Não publicado	736	Índia	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Hospitalização Mortalidade Eventos adversos



Estudo/Fase	Status	N	País	Tratamento	Desfechos incluídos na metanálise da OMS
Kumar 2021 (52) <sup>1</sup> /Fase 3	Resultados divulgados em evento	1.218	Índia	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos
Vyas 2021 (55) <sup>1</sup> CTRI/2021/08/035424 /Fase 3	Pre-print	1.220	Índia	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos

<sup>1</sup>Sem acesso aos dados completos até a data desta pesquisa.

Fonte: *World Health Organization* (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>)

De acordo com os resultados da metanálise em rede, o molnupiravir provavelmente reduz a hospitalização de pacientes de alto risco (OR = 0,54; IC95% 0,3 – 0,89). O efeito absoluto para este desfecho foi de menos 43 internações para cada 1.000 pacientes tratados com o medicamento. O molnupiravir provavelmente levou à uma redução na mortalidade (OR = 0,06; IC95% 0 – 0,4) porém o efeito absoluto foi considerado pequeno (menos 6 mortes a cada 1.000 pacientes tratados com molnupiravir). A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foi similar entre os grupos. No entanto, a confiança na evidência foi considerada moderada para o desfecho hospitalização devido à existência de séria imprecisão e baixa para mortalidade devido à imprecisão e evidência indireta. Quanto à ocorrência de eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, a confiança na evidência foi alta. A Tabela 4 apresenta o resumo destes resultados.

**Tabela 4.** Resultados da metanálise em rede realizada pela Organização Mundial de Saúde

Desfecho	Razão de chances (IC95%)	Efeito absoluto	Confiança na evidência	Conclusão
Mortalidade	0,06 (0 – 0,4)	Menos 6 /1.000 pacientes (IC95%: menos 6 a menos 4)	Baixa	Molnupiravir provavelmente tem efeito pequeno na mortalidade
Hospitalização de pacientes de maior risco	0,54 (0,3 – 0,89)	Menos 43/1.000 pacientes (IC95%: menos 68 a menos 10)	Moderada	Molnupiravir provavelmente reduz a hospitalização
Eventos adversos levando à descontinuação do tratamento	-	Menos 0/1.000 pacientes (IC95%: menos 2 a mais 2)	Alta	Há pequena ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos

Fonte: *World Health Organization* (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>)

Nesta mesma versão do guia, foi incluída uma atualização nas recomendações sobre o medicamento nirmatrelvir/ritonavir em que foram apresentados os resultados de uma metanálise com comparação indireta com o molnupiravir. De acordo com essa análise, o nirmatrelvir/ritonavir seria mais eficaz que o molnupiravir em evitar internações (17 internações evitadas a mais a cada 1.000 pacientes tratados).



### Aspectos relacionados à segurança clínica do uso do molnupiravir

Considerando-se alertas de segurança emitidos pelo FDA (56) e pela empresa Merck (57) sobre o uso do molnupiravir por mulheres grávidas ou com potencial de engravidar, lactantes e pacientes pediátricos, os pareceristas julgaram apropriado ampliar a busca na literatura anteriormente realizada de forma a identificar publicações que relatassem aspectos relacionados à segurança do uso do molnupiravir, em especial risco de mutagenicidade. Esta busca foi realizada tanto em bases de dados bibliográficas quanto em sítios eletrônicos de agências regulatórias e governamentais.

Além do estudo de fase 3 de Bernal et al (49) descrito anteriormente, foram identificados resultados publicados de 3 ensaios clínicos de fase 1 a 2 que avaliaram desfechos de segurança. O estudo de fase 1 de Painter et al. (2021) (47), incluiu 120 pacientes que receberam doses de 50 mg a 1.800 mg de molnupiravir (em dose única ou múltiplas) ou placebo. Cerca de 37,5% dos pacientes tratados com dose única e 44,6% dos pacientes que receberam doses múltiplas relataram eventos adversos. No grupo placebo esses percentuais foram iguais a 43,8% e 50%. A maioria dos eventos adversos foram considerados leves (93,3%), sendo os mais comuns, cefaleia, diarreia e náuseas. Foi observado apenas um caso de evento moderado e um paciente suspendeu o tratamento por apresentar *rash* cutâneo. Não foram observadas alterações clinicamente significativas ou relacionadas à dose em sinais vitais, ao eletrocardiograma ou parâmetros hematológicos.

O segundo ensaio clínico de fase 1 identificado foi realizado por Khoo et al. (2021) (48). Este estudo teve por objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade de múltiplas doses do molnupiravir em pacientes adultos infectados com SARS-CoV-2, sem comorbidades e com doença leve ou moderada tratados em regime ambulatorial. Dezoito pacientes foram randomizados em proporção 2:1 entre os grupos tratamento e controle. Foram testadas doses de 300, 600 e 800mg administradas duas vezes ao dia por cinco dias. A ocorrência de eventos adversos leves foi similar entre as diferentes doses do medicamento e os controles, 75% (9 de 12) no grupo molnupiravir *versus* 83% (5 de 6) no grupo controle. Os sintomas mais comumente relatados foram diarreia, náusea, tosse, anosmia e sintomas similares ao da gripe. O molnupiravir foi bem tolerado em todas as doses testadas e nenhum evento adverso grave ou muito grave foi observado.

Finalmente, o estudo de fase 2 de Fischer et al. (2021) (40) teve por objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e atividade antiviral do molnupiravir. Foram incluídos 46 pacientes adultos, não vacinados, com Covid-19 leve a moderada que receberam de 400 mg ou 800 mg de molnupiravir ou placebo. A incidência de eventos adversos foi similar no grupo tratamento e placebo. Poucos eventos foram observados, a maioria classificada como leve. Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia, insônia e aumento da enzima alanina aminotransferase. Eventos adversos moderados ou graves ocorreram em 5% e 8,1% dos pacientes nos grupos molnupiravir e placebo, respectivamente. Um total de quatro eventos adversos graves que resultaram em hospitalização foram relatados: 3 no grupo molnupiravir (um caso de acidente vascular cerebral, um caso de redução de saturação de oxigênio e um caso de insuficiência respiratória); um no grupo placebo (hipóxia) o qual evoluiu à óbito.

Apesar dos resultados de segurança favoráveis obtidos até o momento em ensaios clínicos, o fato do molnupiravir ser um ribonucleosídeo mutagênico vem gerando preocupações devido ao risco teórico de que ele possa ser incorporado no DNA humano levando a mutações (58). O molnupiravir é uma pró-droga que ao ser metabolizada no organismo origina o análogo de nucleosídeo  $\beta$ -D-N4-hydroxycytidine (NHC). A ação antiviral do NHC vem sendo pesquisada desde a década de 60 (58) e em 2003 a empresa *Pharmasset* realizou ensaios pré-clínicos para avaliar a sua eficácia contra o vírus da hepatite C (59). No entanto, devido à observação de efeitos mutagênicos, os testes foram suspensos pela empresa e ensaios em humanos nunca haviam sido realizados até o momento (58,60). Porém, mais recentemente, o instituto *Emory Institute of Drug Development (EIDD)* da *University of Wisconsin–Madison*, EUA, e a empresa *Drug Innovation Ventures at Emory, LLC (DRIVE)* desenvolveram a pró-droga molnupiravir e em 1 de julho de 2020, a Merck, em parceria com a empresa *Ridgeback Biotherapeutics*, adquiriu direitos exclusivos sobre o molnupiravir e todas as moléculas relacionadas. Foi então que, pela primeira vez, o molnupiravir e seu metabólito NHC foram testados em humanos (58).

Diante destas preocupações, Zhou e colaboradores (61) avaliaram a mutagenicidade da ribavirina, favipiravir e molnupiravir em células humanas. Apesar de terem observado efeitos mutagênicos para os três medicamentos, a toxicidade observada para o molnupiravir foi significativamente mais acentuada. A empresa Merck comentou os resultados deste estudo em carta ao editor publicada no *The Journal of Infectious Disease* (62), em que afirma que todos os testes de mutagenicidade exigidos pelo FDA foram realizados. Além disso apresentaram, críticas sobre a forma como os ensaios de Zhou e colaboradores foram conduzidos. Em resposta, Zhou e colaboradores chamaram atenção para o fato de que resultados negativos não, necessariamente, traduzem-se em ausência de mutagenicidade já que a sensibilidade destes testes é limitada. Argumentaram também que os ensaios do fabricante foram realizados em um único tipo de célula, quando de fato, o medicamento se distribui para diversos tecidos. Acrescentaram ainda que os testes realizados são de toxicidade aguda e que não refletem os potenciais riscos em humanos a longo prazo (63).

De acordo o relatório do *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* do FDA que subsidiou as discussões da agência quanto à concessão da autorização de uso emergencial do molnupiravir (64), o medicamento deve ser utilizado com cautela a fim de que sua relação de risco-benefício seja maximizada. O documento descreve os resultados de estudos de toxicidade apresentados à agência pela empresa fabricante do medicamento, em especial mutagenicidade, toxicidade embrio-fetal e riscos ao desenvolvimento de cartilagens e ossos. Ambos molnupiravir e seu metabólito NHC, testaram positivo no ensaio AMES de mutagenicidade *in vitro*. O molnupiravir também foi avaliado em ensaios de mutagenicidade *in vivo* (Pig-A e Big Blue) utilizando roedores. O primeiro teste apresentou resultados inconclusivos e no segundo não foram encontradas evidências de mutagenicidade (65).

No entanto, estudos de toxicidade crônica realizados em ratos mostraram que o molnupiravir pode afetar o desenvolvimento de ossos e cartilagens. Além disso, estudos de desenvolvimento feto-embrionários em ratos e coelhos demonstraram atraso e defeitos de ossificação em fetos. Devido a estes resultados testes de toxicidade em ratos jovens estão em andamento. Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos (fêmeas e machos) mostraram que altas doses do molnupiravir estão associadas com baixo peso fetal, abortos bem como malformações viscerais e esqueléticas.



No entanto, a confiança quanto à eficácia do molnupiravir foi classificada como baixa de acordo com a ferramenta GRADE. Isso se deveu à imprecisão nos resultados de eficácia do estudo de Bernal et al (49), em que o *hazard ratio* (HR) da ocorrência de hospitalização ou morte entre o grupo molnupiravir e placebo foi muito amplo. Ocorreu também penalização relacionada à evidência indireta já que o estudo incluiu apenas indivíduos não vacinados e a variante predominante à época de recrutamento dos pacientes era a Delta.

#### Quadro 5. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

**Pergunta:** Molnupiravir comparado a Placebo para COVID-19

**Contexto:** Pacientes ambulatoriais com alto risco de progressão para doença grave

**Bibliografia:** Bernal et al (2021)

Avaliação da certeza							Nº de pacientes (N=1.408)		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Molnupiravir	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
<b>Desfecho: Hospitalização ou morte (seguimento: 29 dias)</b>											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	48/709 (6,8%)	68/699 (9,7%)	HR 0,69 (0,48 para 1,01)	29 menos por 1.000 (de 49 menos para 1 mais)	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

a. Estudo realizado com pacientes não vacinados quando a variante Delta era a predominante.

b. IC amplo que inclui o valor 1.

### 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O molnupiravir foi o primeiro antiviral de administração oral disponibilizado para o tratamento de pacientes não hospitalizados com Covid-19. De acordo com os resultados do ensaio clínico de fase 3 MOVE-OUT, o molnupiravir provavelmente reduz o risco de hospitalização ou morte em pacientes com Covid-19 leve à moderada e que apresentam risco de agravamento da doença, porém apenas o efeito absoluto (-3%) foi estatisticamente significativo. O estudo incluiu apenas pacientes não vacinados, o que contribui para a incerteza acerca de sua eficácia frente à pequena magnitude de efeito. O efeito absoluto é modesto e inferior ao de outro medicamento já incorporado para mesma indicação. A incidência de reações adversas durante o tratamento foi similar entre o grupo tratado com molnupiravir e o grupo placebo. Estudos recentes realizados em modelos *in vitro* mostraram que o molnupiravir mantém sua ação antiviral contra a variante ômicron (66).

No entanto, existe o risco teórico de que o molnupiravir possa ser incorporado ao DNA do paciente, levando a mutagenicidade. Este risco não é exclusivo do molnupiravir e outros medicamentos com o mesmo mecanismo de ação, como a ribavirina (antiviral utilizado no Brasil no tratamento da hepatite C) e o favipiravir (antiviral registrado no Japão e China para tratamento da Covid-19) apresentam o mesmo potencial. De fato, ambos ribavirina e favipiravir são medicamentos sabidamente teratogênicos e embriotóxicos e seu uso é contraindicado para mulheres grávidas e homens



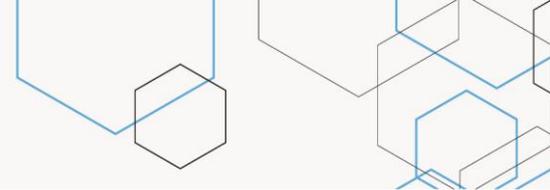
que mantém relação com mulheres com capacidade de engravidar (58). No entanto, considerando o curto tempo de tratamento e os potenciais benefícios do medicamento, o FDA concluiu que a relação de risco-benefício seria favorável ao molnupiravir e concedeu, então, a autorização de uso emergencial (64).

Além disso, mulheres com potencial de engravidar devem se abster de sexo ou usar de métodos contraceptivos durante o tratamento e até quatro dias após a última dose. Isso também se aplica a homens que mantêm relações sexuais com mulheres com potencial de engravidar e no caso deles essas medidas devem ser adotadas até três meses após o fim do tratamento (56). A garantia da implementação das medidas de anticoncepção tanto por homens quanto por mulheres, configura-se um grande desafio já que se trata de pacientes ambulatoriais que não serão monitorados ativamente durante o uso, o que pode comprometer a segurança do tratamento. O possível abandono do tratamento é um aspecto preocupante tendo em vista a possibilidade do desenvolvimento de variantes resistentes a exemplo do que ocorre com medicamentos antibióticos.

Há que se ponderar alguns aspectos relacionados à eficácia do medicamento ainda não estão totalmente esclarecidos. Um deles é a diferença na eficácia, medida como a redução do risco de hospitalização ou morte, observada na análise interina (7,3% no grupo do molnupiravir e 14,1% no grupo placebo) e na população recrutada após a realização desta análise, na qual o risco de hospitalização ou morte foi maior entre pacientes tratados com molnupiravir (6,2% versus 4,7% no grupo placebo). Com isso a redução de risco de 50% observada na análise interina, reduziu-se para cerca de 30% na análise final com HR para ocorrência de hospitalização ou morte não significativo.

Outro aspecto importante a se considerar é o fato de que todos os pacientes incluídos no estudo não haviam sido vacinados contra o SARS-CoV-2. Assim, não há dados sobre a eficácia e segurança do molnupiravir nesta população. Tendo em vista que a diferença absoluta de risco de internação ou morte observada entre os grupos tratado e placebo no estudo MOVE-OUT é limitada ( -3%, 95% IC, -5,9 a -0,1%) convém avaliar se esta diferença se manteria significativa entre indivíduos previamente vacinados.

O Quadro 6 apresenta um resumo das vantagens e desvantagens do medicamento molnupiravir no tratamento da Covid-19.

**Quadro 6.** Vantagens e desvantagens do uso do molnupiravir para o tratamento da Covid-19

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"><li>- Opção de tratamento para pacientes não hospitalizados que apresentam alto risco de progressão à doença grave e que não podem ser tratados com nirmatrelvir/ritonavir.</li><li>- Baixo risco de interações medicamentosas</li><li>- Medicamento de administração oral.</li><li>- Medicamento bem tolerado e associado a baixa incidência de eventos adversos graves.</li><li>- Estudos <i>in vitro</i> indicam que o molnupiravir mantém sua ação antiviral contra a variante ômicron.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Baixa eficácia mesmo em pacientes não vacinados.</li><li>- Por ser um análogo de nucleotídeo poderia teoricamente ser incorporado ao DNA humano. Testes de mutagenicidade <i>in vitro</i> foram positivos, porém testes <i>in vivo</i> em animais apresentaram resultados inconclusivos ou ausência de mutagenicidade. Conclui-se que existe um baixo risco de mutagenicidade.</li><li>- Causa toxicidade fetal e a ossos e cartilagens e, por isso, requer que pacientes adotem medidas contraceptivas até quatro dias após o fim do tratamento no caso de mulheres e até três meses no caso dos homens. Essas medidas são difíceis de serem asseguradas o que pode afetar a segurança do tratamento.</li><li>- Significativa imprecisão nos resultados de forma que a qualidade da evidência foi considerada moderada.</li><li>- Os pacientes que participaram do ensaio clínico pivotal não eram previamente vacinados contra SARS-CoV-2 e, portanto, não há dados de eficácia e segurança para a população vacinada.</li></ul>

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-efetividade

Um modelo de microsimulação com dados individuais foi elaborado no software TreeAge® (67) baseado no modelo elaborado para avaliação da eficácia das vacinas para Covid-19 (68).

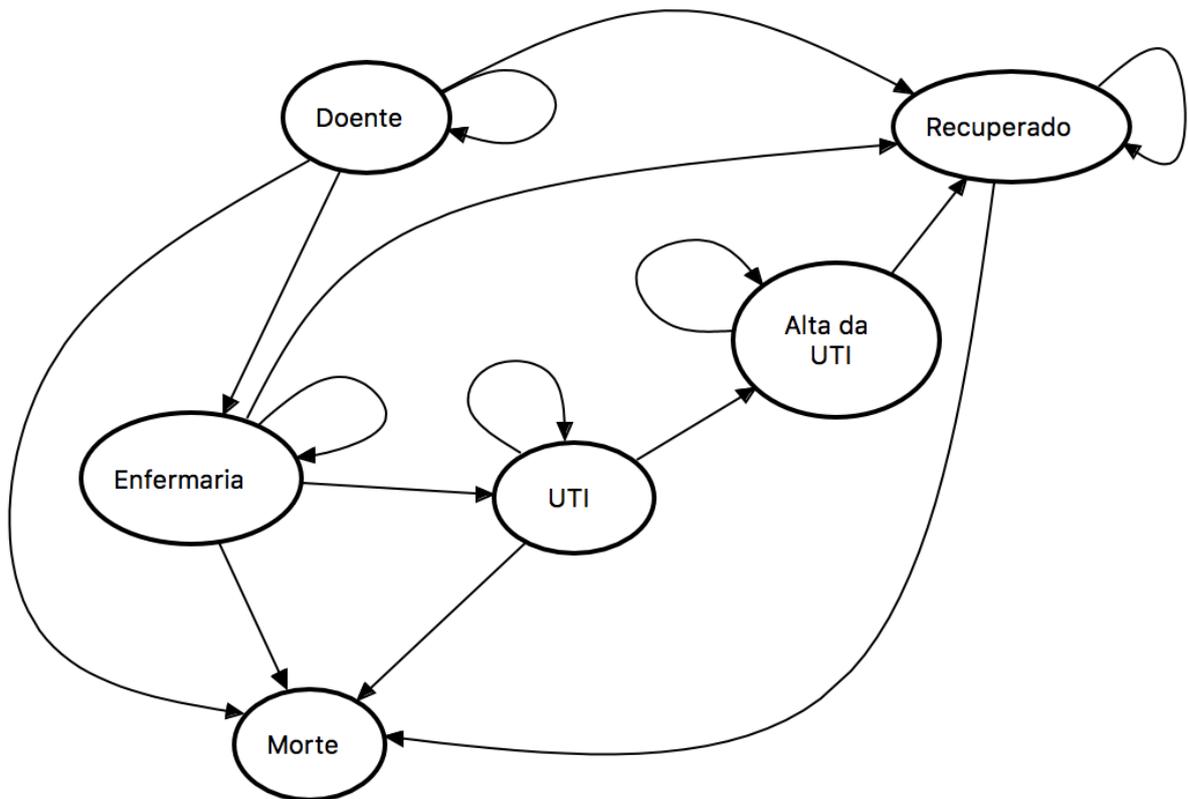
#### Estrutura do modelo

Foram considerados ciclos diários e 6 estados de transição entre os quais os pacientes poderiam transitar a cada ciclo de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A Tabela 5 apresenta os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A indicação entre parênteses significa que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias de permanência no estado. A Figura 6 ilustra os estados de transição do modelo e as transições possíveis.

**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 6.** Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do molnupiravir para pacientes com Covid-19.

#### Fonte de dados

Os dados utilizados neste modelo foram obtidos a partir de três fontes diferentes:

- *Dados referentes aos pacientes em tratamento ambulatorial:* dados do sistema SGL (síndrome gripal leve);
- *Dados referentes aos pacientes internados:* dados do sistema SRAG (síndrome respiratória aguda grave);
- *Dados referentes à mortalidade por qualquer causa:* base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM/SUS), dados preliminares de 2019.

#### População

A população alvo considerada no modelo foi selecionada a partir de 3.649 diferentes perfis de pacientes identificados nas bases de dados segundo as características sexo, faixa etária, morbidade (cardiopatia, diabetes, obesidade, imunossupressão, neuropatia e doença renal) e gestantes. Para a avaliação do molnupiravir, foram selecionados 1.210 perfis de pacientes com idades de 65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos, 80 a 84 anos, 85 a 89 anos e 90 anos ou mais e pacientes adultos de qualquer idade que apresentassem imunossupressão. No modelo, os pacientes eram sorteados de acordo com a distribuição de frequência de cada perfil sendo as probabilidades de transição entre os

estados específicas de cada um. A opção por esta população alvo (pacientes com 65 anos ou mais e pacientes adultos imunodeprimidos de qualquer idade) se deu em vista que, apesar da maior parte da população estar vacinada, estes subgrupos populacionais seriam os mais vulneráveis a falha vacinal. A definição de paciente imunodeprimido foi aquela adotada nos critérios de priorização da vacinação contra Covid-19.

### **Parâmetros do modelo**

As probabilidades de transição e tempo de permanência nos estados foram estimadas a partir de dados do SRAG e SGL considerando-se uma série histórica de 289 dias em que a pandemia de Covid-19 estava em curso. O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de óbitos por Covid-19 identificados no SGL e o número total de casos registrados na mesma base. Os cálculos foram realizados de forma estratificada por idade e foram assumidas distribuições de probabilidade do tipo Beta para os parâmetros.

O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de óbitos por Covid-19 identificados dentre na base SRAG e o total de casos registrados na mesma base. Dados faltantes foram substituídos pelo valor 0,0001 de forma a evitar prejuízo à estimativa dos parâmetros da distribuição Beta.

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos internados na base SRAG e o número total de casos confirmados identificados. O risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos internados com Covid-19 em CTI registrados na base SRAG e o total de casos internados em enfermaria da mesma base.

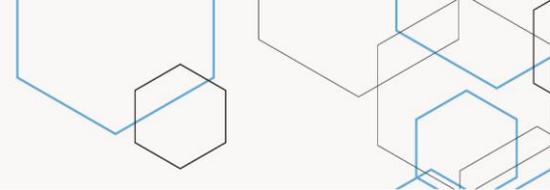
A duração da internação foi estimada de acordo com as datas de internação, alta ou óbito registradas nas bases consultadas de acordo com o setor, enfermaria ou CTI, e o perfil de paciente. Os seguintes parâmetros foram obtidos:

- 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 microsimulação.

### **Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde com foco de financiamento nas três esferas de governo.



## Horizonte temporal

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.

## Comparador

Considerando-se que a população elegível ao tratamento com molnupiravir é aquela com contraindicação absoluta ao uso de nirmatrelvir/ritonavir, o comparador escolhido foi o cuidado padrão.

## Custos

Todos os custos foram baseados na tabela SIGTAP ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (69). 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 (2,8), 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 (2,8) e, no caso do CTI, pela mediana de tempo de internação em CTI.

### *Custos da diálise*

Identificada uma revisão sistemática com metanálise sobre a necessidade de diálise por injúria renal aguda causada pelo coronavírus (70). 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 (2,8), multiplicado por uma estimativa de três sessões e pela incidência (5%), totalizando R\$ 111,47 como o custo médio das hemodiálises 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 (2,8) 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.

<b>Exames laboratoriais</b>	<b>SIGTAP (R\$)</b>	<b>Enfermaria</b>	<b>CTI</b>
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 (2,8) 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*

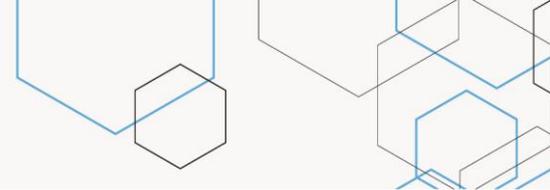
Os casos de infecção por Covid-19, sem necessidade de internação, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico). O cálculo está apresentado na aba “Infecção Leve” da planilha de AIO.

#### *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 pelo fabricante de US\$ 190,00 por tratamento, considerando a taxa de conversão do câmbio de US\$ 1,00 para BR\$ 5,00.

### **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 para 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, 0,500 e 0,05, respectivamente. Ao estado morto foi atribuída utilidade nula (71,72).

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 pós alta da enfermaria e do CTI respectivamente, apresentando uma utilidade média de 0,724 pós enfermaria e 0,693 pós CTI (72). 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**

A eficácia do molnupiravir quanto ao desfecho hospitalização ou morte foi obtido a partir do estudo MOVE-OUT anteriormente descrito (49).

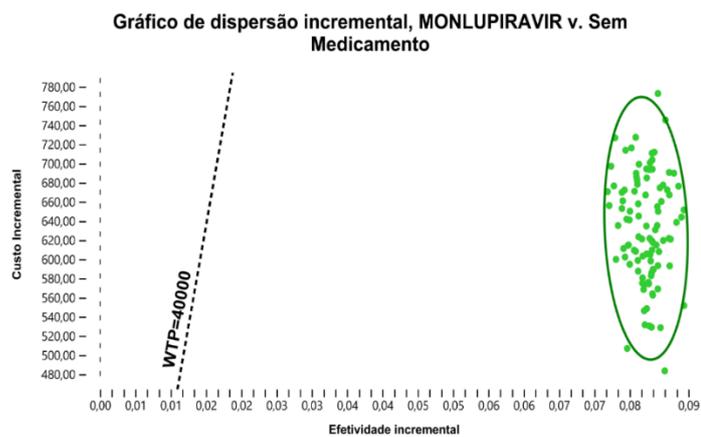
### **Resultados da análise de custo efetividade**

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. O molnupiravir apresentou custo médio e efetividade média superior ao cuidado padrão. A Razão de custo efetividade incremental foi igual a R\$ 7.613,57/QALY. A Tabela 8 apresenta os resultados obtidos.

**Tabela 8.** Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento molnupiravir

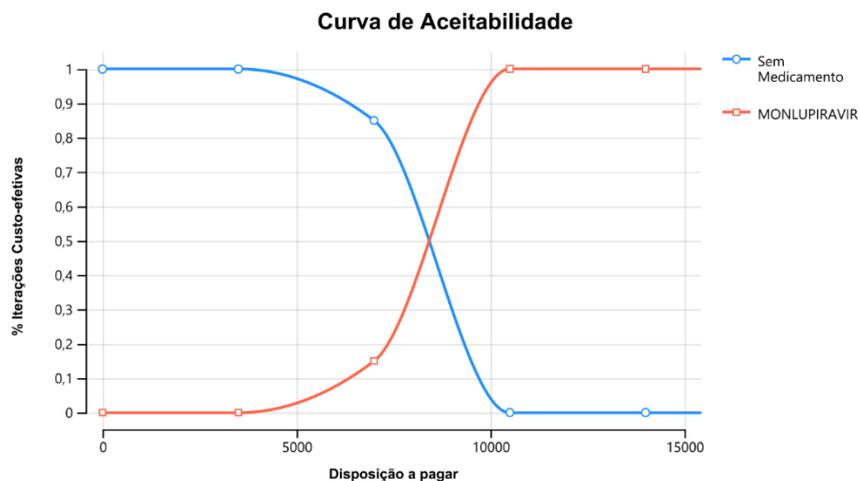
Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	1.653,60	0,61			
Molnupiravir	2.272,52	0,69	618,82	0,08	7.613,57

As distribuições de probabilidade inseridas permitiram realizar uma análise de sensibilidade probabilística, em que o modelo com 50.000 pacientes foi simulado por 100 vezes. Em 100% das simulações o molnupiravir permanece abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 (1 PIB per capita) (Figura 7).



**Figura 7.** Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do molnupiravir vs. cuidado padrão

De acordo com a curva de aceitabilidade, o molnupiravir é custo efetivo para limiares a partir de aproximadamente R\$ 7.000,00 (Figura 8):



**Figura 8.** Curva de aceitabilidade do molnupiravir versus cuidado padrão

Os resultados do modelo relacionados à mortalidade e internação em enfermaria e UTI para cada 100.000 pacientes, independentemente do status vacinal, é apresentado na Tabela 9:

**Tabela 9.** Número de eventos no modelo relacionados à internação em enfermaria e UTI, e mortalidade

<b>Eventos a cada 100 mil pacientes</b>	<b>Enfermaria (%)</b>	<b>UTI (%)</b>	<b>Morte Enfermaria (%)</b>	<b>Morte UTI (%)</b>
<b>Sem medicamento</b>	25.639 (26)	3.555 (3,5)	17.066 (17)	2.194 (2,2)
<b>Molnupiravir</b>	18.293 (18,2)	2.323 (2,3)	10.005 (10)	1.365 (1,4)
<b>Nirmatrelvir/ritonavir</b>	3.747 (3,7)	192 (1,9)	677 (6,7)	52 (0,052)

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

Definir a população elegível para a análise do impacto orçamentário requer estimar quantos pacientes serão infectados pelo SARS-CoV-2 nos próximos cinco anos, o que é um desafio, considerando-se que a pandemia ainda está em curso. Por isso, nesta análise, optou-se pela adoção do pressuposto de que a incidências de novos casos da doença seria constante ao longo horizonte temporal. Dois cenários foram analisados, o primeiro tendo-se como base o número de casos ocorridos no mês de dezembro de 2021 (população 1) e o segundo, o mês de janeiro de 2022 (população 2), quando ocorreu o pico de casos da doença causados pela variante Omicron.

A população elegível foi constituída por pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos) e pacientes adultos imunodeprimidos independentemente da idade (63) os quais apresentam contraindicação absoluta ao uso do nirmatrelvir/ritonavir que seria a primeira opção terapêutica para estes pacientes, já que, de acordo com a bula do molnupiravir, o medicamento deve ser utilizado por pacientes para os quais outras alternativas terapêuticas mais eficazes são contraindicadas ou indisponíveis.

A estimacão da população que apresenta contraindicação absoluta ao nirmatrelvir/ritonavir baseou-se nas recomendações do guia de tratamento da Covid-19 do *National Institute of Health* dos Estados Unidos (NIH/US). Neste guia os medicamentos que apresentam possíveis interações medicamentosas com nirmatrelvir/ritonavir foram classificados em 5 grupos (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>):

- Medicamentos cujo uso concomitante com nirmatrelvir/ritonavir não resulta em interações medicamentosas clinicamente importantes;
- Medicamentos que podem ser utilizados concomitantemente com nirmatrelvir/ritonavir e requerem apenas monitoramento de eventos adversos;

- Medicamentos que podem ter sua dose ajustada durante o uso concomitante com o nirmatrelvir/ritonavir;
- Medicamentos que podem ter seu uso suspenso durante o tratamento com nirmatrelvir/ritonavir;
- Medicamentos com contraindicação absoluta de uso concomitante com nirmatrelvir/ritonavir, não sendo possível uso concomitante.

A lista de medicamentos com contraindicação absoluta de uso concomitante com o nirmatrelvir/ritonavir é apresentada na Figura 9. A partir dessa lista foram selecionados os medicamentos mais utilizados no Brasil e para os quais seria possível obter uma estimativa da prevalência de uso a fim de estimar o percentual de pacientes os quais não poderiam ser tratados com nirmaltrelvir/ritonavir. O racional dos cálculos é apresentado na Tabela 10.

<b>Prescrever terapia alternativa para covid-19</b>		
Para esses medicamentos, estratégias de mitigação de risco não são possíveis ou viáveis, ou os riscos superam os potenciais benefícios		
<b>Anti-convulsivantes</b> carbamazepina fenobarbital fenitoína primidona  <b>Agentes anti-infecciosos</b> glecaprevir/pibrentasvir rifampicina rifapentina  <b>Imunossupressores</b> voclosporina	<b>Agentes cardiovasculares</b> amiodarona clopidogrel disopiramida dofetilida dronedarona eplerenona flecainida ivabradina propafenona quinidina  <b>Agentes neuropsiquiátricos</b> clozapina lumateperona lurasidona midazolam (oral) pimozida	<b>Medicamentos para dor</b> meperidina (petidina)  <b>Medicamentos para hipertensão pulmonar</b> sildenafil tadalafila vardenafila  <b>Diversos</b> bosentana certos agentes quimioterápicos derivados de ergot lumacaftor/ivacaftor erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> ) tolvaptan

Fonte: COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acessado 03-ago-2022.

**Figura 9.** Medicamentos com contraindicação absoluta de uso concomitante com nirmatrelvir/ritonavir

**Tabela 10.** Racional do cálculo realizado para estimar o percentual de pacientes que apresentam contraindicação absoluta ao uso de nirmatrelvir/ritonavir

Grupo de medicamentos/ Doenças	Medicamentos selecionados	Racional da estimativa	Número (% da população brasileira*)	Referência
Anticonvulsivantes	carmazepina, fenobarbital, fenitoína, primidina	Pacientes epiléticos no Brasil. Assume-se que todos epiléticos estariam em uso de anticonvulsivante com contraindicação para o tratamento com NMV/r	2.544.000 (1,2%)	PCDT Epilepsia 2019
Anti-infecciosos	rifampicina e rifapentina	Incidência de tuberculose no Brasil 2019. Assume-se que todos os tuberculosos utilizariam os medicamentos no tratamento.	89.949 (0,042%)	DATASUS
Agentes Cardiovasculares	amiodarona e clopidogrel	Dentre os medicamentos citados, clopidogrel é o mais utilizado no Brasil. Assume-se que todos os pacientes que realizam angioplastia utilizam clopidogrel. Estimativa de número de angioplastias no Brasil em 2021.	89.516 (0,042%)	AIH SUS
Agentes Neuropsiquiátricos	clozapina, lumateperona, lurasidona, midazolam (oral) e pimozida	Considerou-se que apenas os antipsicóticos clozapina e pimozida são de uso contínuo. Como apenas a clozapina consta no PCDT da esquizofrenia, optou-se por considerar este medicamento nas estimativas. Número de dispensações de clozapina no Brasil em 2021.	348.021 (0,16%)	APAC/SUS 2021
Hipertensão pulmonar	sildenafil, tadalafil e vardenafil	Dentre os medicamentos citados, sildenafil é o mais utilizado no Brasil. Assume-se que todos os pacientes foram tratados com o medicamento no SUS. Número de dispensações sildenafil no Brasil em 2021.	44.117 (0,021%)	APAC/SUS 2021
Doença Renal Grave	-	De acordo com dados do SIPNI 0,34% dos indivíduos vacinados contra covid-19 apresentavam insuficiência renal crônica. Assume-se que esta prevalência é representada também na população brasileira	720.800 (0,34%)	SIPNI
Doença Hepática Grave	-	De acordo com dados do SIPNI 0,02% dos indivíduos vacinados contra covid-19 doença hepática grave. Assume-se que esta prevalência é representada também na população brasileira	42.400 (0,02%)	SIPNI
<b>TOTAL</b>			<b>3.898.005 (1,82%)</b>	

\*Para efeito de cálculos foi considerado que a população brasileira é de 212 milhões de pessoas. NMV/r – nirmatrelvir/ritonavir; PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas; AIH – Autorização de Internação Hospitalar; APAC – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade; SUS – Sistema Único de Saúde; SIPNI – Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações.

Como resultado, estimou-se que 1,82% dos pacientes não poderiam ser tratados com nirmatrelvir/ritonavir. No entanto, considerando-se as limitações destas estimativas e o fato de que a decisão médica pode ser afetada por questões clínicas e operacionais, optou-se por considerar, de forma bastante conservadora, que 10% dos pacientes elegíveis ao tratamento com antivirais (idosos a partir de 65 anos e imunossuprimidos de qualquer idade) teriam contraindicação absoluta ao uso do nirmatrelvir/ritonavir e, portanto, utilizariam o molnupiravir.

Com isso, a população elegível estimada para o cenário 1 foi de 15.964 casos (Tabela 11) e 164.810 para o cenário 2 (população 2) (Tabela 11).

**Tabela 11.** População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em dezembro 2021.

Imunocomprometido	Total	Elegíveis ao tratamento Com molnupiravir	Fonte
65 a 69 anos	50.688	5.068	e-SUS
70 a 79 anos	67.584	6.758	e-SUS
80 anos ou +	35.748	3.574	e-SUS
Imunocomprometido entre 18 e 64 anos	5.628	562	e-SUS
<b>Total</b>	<b>159.648</b>	<b>15.964</b>	

**Tabela 12.** População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em janeiro 2022.

Imunocomprometido	Total	Elegíveis ao tratamento Com molnupiravir	Fonte
65 a 69 anos	502.896	50.289	e-SUS
70 a 79 anos	736.356	73.635	e-SUS
80 anos ou +	346.236	34.623	e-SUS
Imunocomprometido entre 18 e 64 anos	62.616	6.261	e-SUS
<b>Total</b>	<b>1.648.104</b>	<b>164.810</b>	

Com base em uma taxa média de crescimento populacional entre 2018 e 2020 para população com idade superior a 65 anos igual a 4,68% (IBGE) (74), calculou-se o número de pacientes elegíveis em um horizonte temporal de 5 anos (Tabela 12).

**Tabela 13.** Estimativa da população elegível ao molnupiravir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.

Ano	População 1	População 2
Ano 1	15.964	164.810
Ano 2	16.741	172.826
Ano 3	17.555	181.231
Ano 4	18.409	190.045
Ano 5	19.305	199.287

Quanto ao *market share*, definiu-se que no primeiro ano 10% da população elegível utilizaria o medicamento, com aumento de 10 pontos percentuais ao ano, até atingir um *market share* de 50% no quinto ano (Tabela 14)

**Tabela 14.** Estimativa da população em tratamento com molnupiravir nos próximos cinco anos com base no *market share*.

Ano	Market share	População 1	População 2
Ano 1	10%	1.596	16.481
Ano 2	20%	3.348	34.565
Ano 3	30%	5.267	54.369
Ano 4	40%	7.364	76.018
Ano 5	50%	9.652	99.644

Os custos do tratamento com molnupiravir (U\$ 190,00 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 para o tratamento da população apresentada na Tabela 14 estão resumidos na Tabela 15.

**Tabela 15.** Custos com o tratamento da população de acordo com o *market share*.

Ano	População 1		População 2	
Ano 1	R\$	1.516.656,00	R\$	15.656.988,00
Ano 2	R\$	3.180.832,42	R\$	32.836.882,57
Ano 3	R\$	5.003.290,89	R\$	51.650.780,00
Ano 4	R\$	6.995.490,89	R\$	72.216.980,59
Ano 5	R\$	9.169.632,15	R\$	94.661.426,54

Na presente análise, utilizou-se o risco médio de internação estimado na microsimulação que foi igual a 34%. No caso dos pacientes tratados com molnupiravir, este risco foi ajustado pelo *hazard ratio* (HR) estimado no estudo pivotal da tecnologia (73). Três cenários foram avaliados segundo a estimativa pontual e os limites superior e inferior do intervalo de confiança do HR para internação ou morte: intermediário (HR = 0,69), pior cenário (HR = 1,01) e melhor cenário (HR = 0,48).

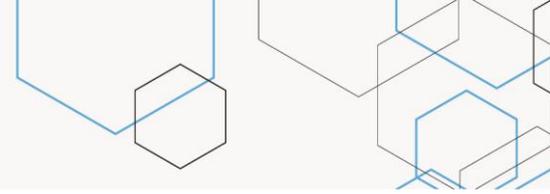
No cenário intermediário, a incorporação do molnupiravir resultaria em uma economia total de cerca de 50 milhões de reais para a população 1 e 526 milhões de reais para a população 2 (Tabelas 16 e 17).

**Tabela 16.** Impacto orçamentário do molnupiravir na população 1 (base casos Covid-19 dezembro 2021).

	Cenário atual	Cenário população 1	Incremental
<b>Ano 1</b>	R\$ 1.453.318.862,22	R\$ 1.450.330.229,75	-R\$ 2.988.632,47
<b>Ano 2</b>	R\$ 1.523.998.767,07	R\$ 1.517.730.807,13	-R\$ 6.267.959,94
<b>Ano 3</b>	R\$ 1.598.116.079,28	R\$ 1.588.256.890,63	-R\$ 9.859.188,65
<b>Ano 4</b>	R\$ 1.675.837.971,80	R\$ 1.662.053.071,84	-R\$ 13.784.899,96
<b>Ano 5</b>	R\$ 1.757.339.747,82	R\$ 1.739.270.613,88	-R\$ 18.069.133,94
<b>Total</b>	R\$ 8.008.611.428,20	R\$ 7.957.641.613,23	-R\$ 50.969.814,96

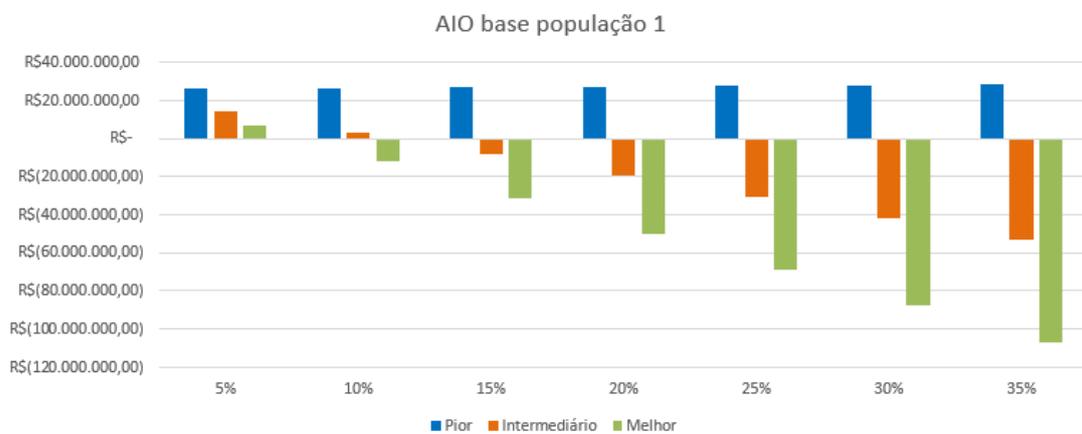
**Tabela 17.** Impacto orçamentário do molnupiravir na população 2 (base casos Covid-19 janeiro 2022).

	Cenário atual	Cenário população 2	Incremental
<b>Ano 1</b>	R\$ 15.003.135.837,02	R\$ 14.972.283.103,92	-R\$ 30.852.733,09
<b>Ano 2</b>	R\$ 15.732.790.038,13	R\$ 15.668.083.622,46	-R\$ 64.706.415,67
<b>Ano 3</b>	R\$ 16.497.929.837,64	R\$ 16.396.149.870,16	-R\$ 101.779.967,49

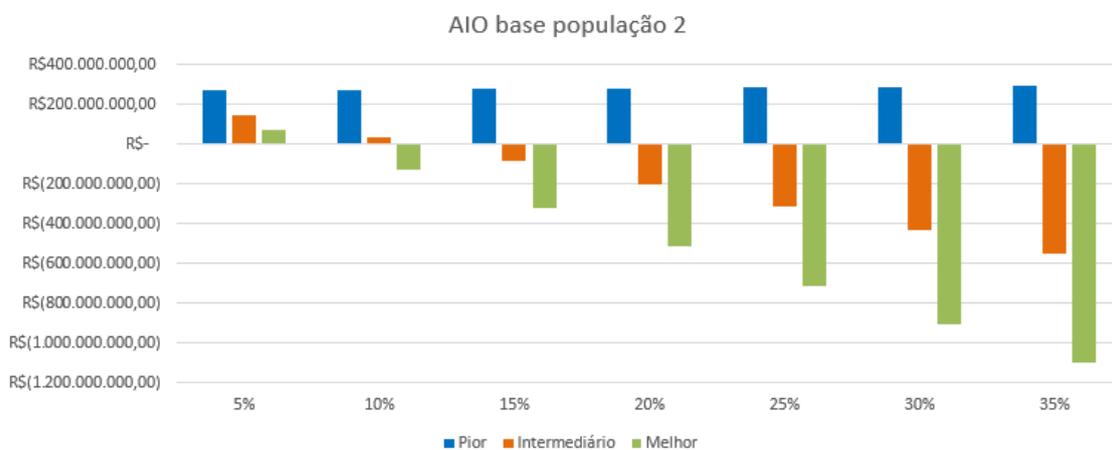


<b>Ano 4</b>	R\$ 17.300.281.022,52	R\$ 17.157.974.518,42	-R\$ 142.306.504,09
<b>Ano 5</b>	R\$ 18.141.653.310,65	R\$ 17.955.119.110,88	-R\$ 186.534.199,77
<b>Total</b>	R\$ 82.675.790.045,96	R\$ 82.149.610.225,84	-R\$ 526.179.820,11

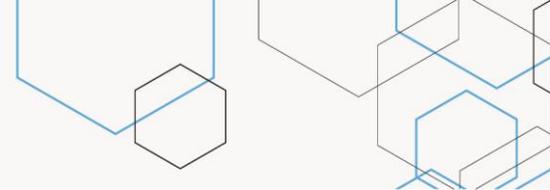
No cenário intermediário, observou-se que uma redução do risco de internação para valores abaixo de 13,49% resultaria em um impacto orçamentário positivo, ou seja, aumento de custos. O mesmo ocorreria para o melhor cenário caso o risco de internação fosse reduzido a valores inferiores a 8%. Desta forma pode-se concluir que o risco de internação é um parâmetro de grande influência nas análises e sua variação pode reverter um cenário de economia para outro de aumento de custos (Figuras 10 e 11).



**Figura 10.** Impacto orçamentário em cinco anos com molnupiravir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 1.



**Figura 11.** Impacto orçamentário em cinco anos com molnupiravir 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, a recomendação de utilizar métodos anticoncepcionais por quatro dias após o fim do tratamento para mulheres e três meses para homens pode representar um desafio para a garantia da segurança do tratamento.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### 9.1 Diretrizes Internacionais

#### National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O molnupiravir foi incluído no guia rápido de manejo da Covid-19 do NICE sob recomendação condicional para pacientes que não necessitam de suplementação de oxigênio, com no máximo 5 dias após o início dos sintomas e que apresentam alto risco de progressão à doença grave (75). A dose recomendada é de 800 mg duas vezes ao dia por 5 dias. O medicamento é contraindicado para pacientes com idade < 18 anos, gestantes e lactantes (76).

De acordo com a avaliação da agência, o benefício proporcionado pelo molnupiravir é pequeno e a confiança da evidência é baixa. O rebaixamento quanto da evidência deve-se ao fato de que o estudo pivotal da tecnologia (49) não encontrou diferença significativa no risco de hospitalização ou morte entre pacientes tratados com molnupiravir ou placebo. Chamam atenção também do caráter indireto da evidência tendo em vista que a população do estudo eram pacientes não vacinados que foram recrutados quando a variante delta era predominante. O guia também avaliou que pode haver problemas de adesão ao tratamento por parte dos pacientes devido à necessidade de ingestão de quatro cápsulas do medicamento a cada tomada.

#### National Institute of Health (NIH) – Estados Unidos

Em 19 de janeiro de 2022, o NIH americano incluiu o molnupiravir em suas diretrizes de tratamento da Covid-19 como opção de tratamento para o subgrupo de pacientes previsto na autorização de uso emergencial do FDA (56). A recomendação de uso são 800 mg de molnupiravir (quatro cápsulas) duas vezes ao dia por cinco dias e deve ser iniciado o mais cedo possível até cinco dias do início dos sintomas e, ainda:

- Deve ser prescrito apenas quando nirmatrelvir-ritonavir, sotrovimabe, ou remdesivir não puderem ser usados, pois considera que o molnupiravir tem menor eficácia que as outras opções.



- Os pacientes devem completar o curso de cinco dias de tratamento tendo em vista que seu uso por tempos menores é menos efetivo e pode estar associado ao surgimento de mutações que tornem o vírus resistente ao antiviral.
- Mulheres com potencial de engravidar devem se abster de sexo ou utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e até quatro dias após a última dose do medicamento já que estudos em animais verificaram toxicidade reprodutiva com o uso do molnupiravir.
- Homens com potencial de reprodução que são sexualmente ativos com mulheres com potencial de engravidar devem se abster de sexo ou utilizar métodos contraceptivos efetivos até no mínimo três meses após a última dose do medicamento.
- O medicamento é contraindicado para mulheres grávidas devido ao risco de toxicidade fetal e lactantes.
- Não há dados disponíveis sobre o uso do medicamento em crianças com idade < 18 anos e o uso do molnupiravir não está autorizado para este grupo de pacientes devido aos potenciais efeitos negativos sobre o crescimento ósseo e cartilaginoso.

A diretriz também observa que não há dados de eficácia do medicamento em pacientes vacinados contra Covid-19 e que a relação de risco-benefício do tratamento com molnupiravir nestes pacientes é provavelmente menos favorável pois o medicamento possui uma eficácia menor quando comparado a outros tratamentos já disponíveis.

Além disso chama atenção para o fato de que pacientes imunodeprimidos graves podem experimentar longos períodos de replicação do vírus, o que pode levar à rápida evolução viral e, portanto, existe o risco teórico de que a utilização de um único antiviral nestes pacientes possa contribuir para o desenvolvimento de variantes resistentes.

#### Organização Mundial da Saúde (OMS)

O guia *Therapeutics and COVID-19: living guideline* da OMS (77), incluiu uma recomendação condicional do uso do molnupiravir apenas em pacientes que apresentam risco elevado de hospitalização, que incluem pacientes não vacinados, idosos, imunossuprimidos e portadores de doenças crônicas como diabetes. De acordo com o guia, o benefício do medicamento é trivial em termos absolutos e, portanto, deve ser empregado apenas para pacientes de alto risco e de forma precoce. Alternativas terapêuticas eficazes como, por exemplo, anticorpos monoclonais e outros antivirais são preferíveis. O medicamento é contraindicado para pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes e lactantes. Métodos contraceptivos devem ser utilizados após o tratamento durante quatro dias no caso de mulheres e por no mínimo três meses no caso de homens.

#### Australian Guidelines for the clinical care of people with COVID-19

As diretrizes australianas recomendam o uso do molnupiravir para pacientes adultos não vacinados, que não requerem oxigênio, com pelo menos um fator de risco para agravamento da doença e quando outros tratamentos como



sotrovimabe ou nirmatrelvir+ritonavir não puderem ser utilizados (78). O medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes e mulheres grávidas. Pacientes com capacidade reprodutiva devem se abster do sexo ou usar métodos contraceptivos eficazes por quatro dias após o fim do tratamento no caso de mulheres e três meses no caso de homens. Além dos pacientes de alto risco não vacinados, o guia recomenda o molnupiravir para pacientes imunocomprometidos independentemente do status vacinal ou que receberam uma ou duas doses da vacina, mas que apresentam alto risco de doença grave devido à idade avançada e presença de múltiplos fatores de risco.

A evidência disponível sobre a eficácia e segurança do molnupiravir foi considerada limitada e o tamanho do efeito pequeno. Também consideraram que os dados de segurança são limitados.

## 9.2 Relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde

### Organização Panamericana de Saúde (PAHO/WHO)

Na última atualização da revisão viva sobre tratamento da Covid-19 da PAHO/WHO, o painel concluiu que é incerto se o molnupiravir reduz ou aumenta a mortalidade e quanto a este desfecho classificou a evidência como muito baixa. Avaliaram que o molnupiravir provavelmente reduz hospitalizações em pacientes tratados no início da doença (RR 0,58, IC 95%, 0,38 – 0,87), classificando a evidência como moderada. Também consideraram que o medicamento pode aumentar a resolução de sintomas, com um efeito absoluto de mais 394 casos em 1000 pacientes, porém com baixa confiança na evidência. Com relação à segurança, concluíram que provavelmente o molnupiravir não aumenta o risco de ocorrência de eventos adversos graves, porém classificam esta evidência como de confiança baixa (79).

### Ministerio de Salud de la Nación – Argentina

A *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud* (CONETEC) da Argentina considera que o balanço dos efeitos positivos e negativos do molnupiravir é incerto já que a confiança da evidência disponível é muito baixa (80). O molnupiravir provavelmente reduz o risco de hospitalização em pacientes com doença leve à moderada com até 5 dias de início dos sintomas e que apresentam fatores de risco para agravamento da doença. No entanto, esta redução seria importante apenas em pacientes com esquema de vacinação incompleto ou com resposta imune deficiente. Consideraram que há incertezas sobre o efeito do molnupiravir em relação ao desfecho de mortalidade. O uso do medicamento foi recomendado para pacientes com alto risco de hospitalização, não vacinados e fatores de risco (idade e imunocomprometidos).

### Indian Council of Medical Research (ICMR)

A agência de saúde *Indian Council of Medical Research (ICMR)* da Índia declarou que o molnupiravir não será incluído nas recomendações de tratamento da Covid-19 no país devido a sérias questões relacionadas à segurança do medicamento como teratogenicidade, mutagenicidade e possíveis danos a músculos e cartilagens (81).

## 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 com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. A busca foi realizada em maio 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.

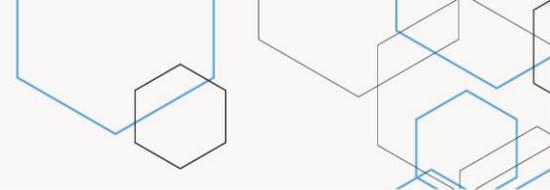
Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas **três** tecnologias para compor o esquema terapêutico da COVID-19 em adultos não-hospitalizados, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave (Quadro 7).

**Quadro 7.** 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 ( $\geq 12$ anos e peso $\geq 40$ 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 <b>FDA: aprovado para uso emergencial (fev/2022)</b> <u>HC</u> : sem aprovação	<u>NICE</u> : Não avaliado <u>CADTH</u> : Não avaliado
Remdesivir	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	<b>EMA: aprovado para uso emergencial (dez/2022)</b> <b>Anvisa: aprovado (mai/2022)</b> <b>FDA: aprovado para uso emergencial (jan/2022)</b> <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](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em maio de 2022.

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



## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O molnupiravir foi o primeiro antiviral de administração oral disponibilizado mundialmente para o tratamento de pacientes não hospitalizados com Covid-19 com doença leve a moderada. A evidência disponível sobre sua eficácia provém de um único ensaio clínico que incluiu 1.433 pacientes não vacinados que apresentavam pelo menos um fator de risco para agravamento da doença. De acordo com os resultados deste estudo, o molnupiravir provavelmente reduz o risco de hospitalização ou morte em pacientes com Covid-19 leve à moderada e que apresentam risco de agravamento da doença, porém o efeito relativo não foi estatisticamente significativo. O efeito absoluto é modesto e inferior ao de outro medicamento já incorporado para mesma indicação.

O fato de o medicamento não ter sido testado em pacientes vacinados aumenta a incerteza quanto à eficácia do medicamento e é razoável supor que o benefício do uso do molnupiravir nesta população possa ser ainda menor. A janela terapêutica de cinco dias desde o início dos sintomas para início do tratamento pode representar um desafio logístico, bem como assegurar que os pacientes sigam as recomendações de abstenção ou uso de contraceptivos após o término do tratamento, em especial no caso dos homens para os quais recomenda-se que estas medidas sejam mantidas durante três meses. Os dados sobre a segurança do medicamento são limitados no que diz respeito aos efeitos mutagênicos a longo prazo.

Diante da moderada confiança nas evidências de eficácia, as agências internacionais que incluíram o medicamento em suas diretrizes o fizeram de forma condicional, ou seja, o medicamento só deve ser utilizado por pacientes de alto risco e se nenhum outro tratamento mais eficaz estiver disponível. Além disso, medidas de mitigação de riscos devem ser adotadas, como a contraindicação do medicamento para crianças, adolescentes, gestantes e lactantes e o uso de métodos contraceptivos pelos pacientes por um período após o tratamento.

O perfil econômico do medicamento é favorável, sendo o mesmo custo-efetivo considerando-se um limiar de 1 PIB per capita. A sua utilização também potencialmente levaria à economia de recursos. Ressalta-se, no entanto, que devido à incerteza sobre a eficácia do medicamento, as vantagens econômicas de sua utilização podem não se concretizar na prática.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Foi discutido em plenário que existe

incerteza quanto ao potencial benefício do medicamento. Além disso, os dados sobre o efeito mutagênico do molnupiravir em células humanas ainda são escassos de forma que a segurança de seu uso ainda é incerta.

## 13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 43 foi realizada entre os dias 27/06/2022 e 18/07/2022. Foram recebidas 128 contribuições, sendo 27 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 101 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

Das 27 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 24 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, duas concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 25 discordaram.

#### **Perfil dos participantes**

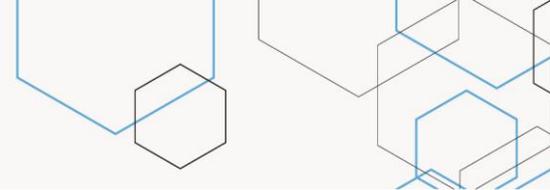
As contribuições foram enviadas pela empresa fabricante da tecnologia, organizações da sociedade civil, pacientes e por profissionais de saúde. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 17 e 18).

**Tabela 18.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 43, de acordo com a origem.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	19 (70)
Paciente	5 (26)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	10 (53)
Interessado no tema	4 (21)
Pessoa jurídica	8 (30)
Empresa	1 (12,5)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (12,5)
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	6 (75)
Outra	0 (0)

**Tabela 19.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43, no formulário técnico-científico.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Sexo	
Feminino	15 (56)
Masculino	12 (44)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	23 (85)
Indígena	0 (0)
Pardo	3 (11)
Preto	1 (4)
Faixa etária	



Característica	Número absoluto (%)
Menor de 18 anos	1 (4)
18 a 24 anos	1 (4)
25 a 39 anos	6 (23)
40 a 59 anos	17 (65)
60 anos ou mais	1 (4)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (4)
Nordeste	2 (8)
Sul	5 (19)
Sudeste	17 (65)
Centro-oeste	1 (4)
País estrangeiro	0 (0)

### Evidências clínicas

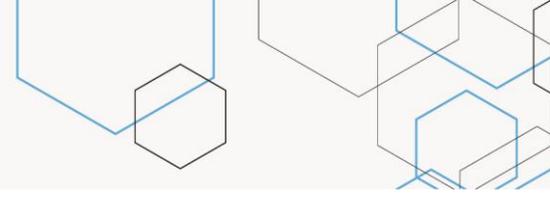
Dentre os participantes que enviaram contribuições, 15 apresentaram argumentação e 8 enviaram anexos, incluindo a empresa fabricante da tecnologia, organizações de sociedade civil, um profissional de saúde e um paciente.

#### Quanto à eficácia clínica:

A empresa *MSD International*, fabricante do molnupiravir, manifestou-se contra a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do medicamento. A empresa enviou um conjunto de estudos adicionais que incluíram: estudos observacionais, análises secundárias do estudo pivotal da tecnologia, um estudo de metanálise e trabalhos apresentados em eventos. Esse material foi analisado em sua totalidade pelos pareceristas que julgaram que nenhum dos estudos apresentados durante a consulta pública modificaram a análise de eficácia do relatório inicial tendo em vista que: estudos observacionais não são a melhor fonte para avaliar eficácia por serem sujeitos a viés, análises de desfechos secundários ou exploratórios não previstos em protocolo ou para os quais não foi realizado ajuste de multiplicidade não são apropriados para inferir sobre a eficácia do medicamento, trabalhos apresentados em eventos não contém informação suficiente para análise da qualidade da evidência. Quanto à metanálise apresentada, ela não incluiu estudos adicionais além dos que já haviam sido considerados no relatório inicial.

A seguir são reproduzidos alguns dos argumentos apresentados pela empresa:

*“Consideramos que os resultados do MOVE-OUT (MK-4482-002) apoiam a conclusão de que o tratamento com molnupiravir (MOV) reduz a taxa de hospitalização ou morte em comparação com placebo em pacientes com COVID-19 leve a moderado quando iniciado dentro de 5 dias do início dos sintomas.”*



*“A estimativa pontual (the point estimate) de redução de risco (~30%) foi consistente pelos métodos de análise, embora o limite superior do IC de 95% para a análise de tempo até o evento tenha sido ligeiramente superior a 1.”*

Em resposta, os pareceristas reiteram que de acordo com os resultados do estudo pivotal o *hazard ratio* (HR) para ocorrência de hospitalização ou morte foi igual a 0,69 (IC95 = 0,48 a 1,01). Como todos os valores contidos em um intervalo de confiança são equiprováveis, não se pode excluir com 95% de confiança a possibilidade de um efeito nulo. De fato, a amplitude do IC pode ter sido influenciada pelo tamanho amostral, porém não há evidências para conclusões definitivas. Quanto à redução absoluta de risco de internação ou morte entre o grupo tratado com molnupiravir e placebo, esta favoreceu o molnupiravir e foi estatisticamente significativa. No entanto, os pareceristas ressaltam que medidas de efeito absolutas sofrem importante influência das características individuais e por isso não são apropriadas para inferir o efeito observado no estudo para a população alvo do medicamento.

Quanto à presença de evidência indireta, já que o único ensaio clínico sobre a eficácia do molnupiravir incluiu apenas pacientes não vacinados, a empresa argumenta:

*“Com base no mecanismo de ação e atividade de amplo espectro do MOV, espera-se que o mesmo esteja ativo contra o SARS-CoV-2 em indivíduos com imunidade preexistente. Análises no subgrupo de participantes com anticorpos positivos no baseline demonstraram redução do RNA viral e eliminação de vírus infectante até o dia 3 no grupo MOV em relação ao placebo.”*

Em resposta, os pareceristas salientam que não é clara a correlação entre a presença de anticorpos anti-nucleocapsídeos e a presença de imunidade e que a correlação entre a redução do RNA viral e eliminação de vírus infectante com desfechos clínicos relevantes ainda não foi bem estabelecida.

Ainda sobre a eficácia clínica do medicamento, a empresa argumenta:

*“Além disso, o tratamento com MOV também esteve associado a uma redução relativa substancial do risco de morte (redução de risco relativo estimado de 89%), e o potencial de melhora nos desfechos relatados pelo paciente para os sinais e sintomas do COVID-19 e em marcadores clinicamente relevantes de melhora”*

Quanto a este argumento, os pareceristas reafirmam que o estudo pivotal teve apenas um desfecho primário, a saber, o desfecho composto hospitalização ou morte até o 29º dia. Os resultados relacionados a desfechos secundários ou exploratórios como risco de morte, % pacientes que necessitaram de oxigenoterapia, redução do tempo de internação e resultados virológicos não foram considerados pois o planejamento estatístico do estudo não previu estes desfechos no cálculo do tamanho amostral e poder do ensaio. Não foi realizado ajuste por multiplicidade, de forma que o acaso nestes resultados não pode ser descartado.

Os pareceristas observam ainda que as conclusões do relatório inicial sobre a eficácia do molnupiravir estão alinhadas com as conclusões das principais agências de ATS internacionais, como apresentado na seção 9 do relatório de recomendação.

Quanto à segurança:

A empresa apresentou os seguintes argumentos sobre o potencial de mutagenicidade do molnupiravir:

*“Para acompanhar os achados de mutagenicidade in vitro, o patrocinador utilizou ensaios de mutagenicidade in vivo especificamente projetados (ensaio de mutagenicidade Pig-a em ratos e ensaios em roedores transgênicos Big Blue®).”*

*“O ensaio negativo de mutação Big Blue in vivo sugere fortemente que os dados in vitro positivos não têm significância biológica. Esta conclusão foi apoiada por uma revisão recente publicada pela Food and Drug Administration dos EUA, em que se conclui que nem o MOV nem o NHC são mutagênicos in vivo e que o nível de preocupação com a mutagenicidade no cenário clínico é baixo.”*

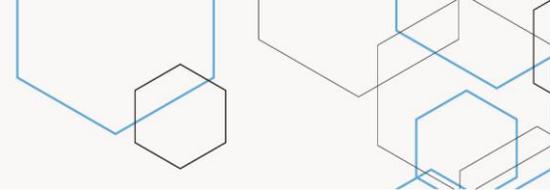
Os pareceristas concordam que os testes de mutagenicidade exigidos pelas agências reguladoras foram apresentados pela empresa. No entanto, ainda existe preocupação entre especialistas sobre os possíveis efeitos mutagênicos do molnupiravir e discussões sobre a suficiência dos ensaios exigidos para prever efeitos mutagênicos a longo prazo. Esta preocupação é manifestada pelo FDA em seu relatório que subsidiou a autorização de uso emergencial do molnupiravir conforme trechos reproduzidos a seguir:

*“...As limitações dos testes de mutagenicidade não clínicos disponíveis não são suficientes para descartar o risco de mutagenicidade.”*

*“...Baseado no peso da evidência apresentada e opinião de especialistas, e considerando-se o curto tempo de uso, o risco de mutagenicidade pelo uso do molnupiravir é considerado baixo.”*

A Fiocruz também enviou contribuição à consulta pública manifestando-se contrária à recomendação inicial da Conitec de não incorporação do molnupiravir e esclareceu que firmou com a empresa MSD acordo de cooperação técnica para produção do medicamento. Abaixo são reproduzidos alguns trechos do documento enviado pela instituição:

*“Por meio do Acordo de Cooperação Técnica assinado entre Farmanguinhos/Fiocruz e MSD celebrado em 03/05/2022, a tecnologia de produção do molnupiravir será transferida a nossa instituição e como laboratório público ligado diretamente ao MS a tecnologia pertencerá ao Ministério da Saúde, conforme acordo de cooperação.”*



*“Farmanguinhos/Fiocruz passarão a ser responsáveis pelo fornecimento do medicamento molnupiravir para o Sistema Único de Saúde.”*

*“Dessa forma, o molnupiravir pode ser usado como uma alternativa segura em especial para a classe de pacientes acima relacionados (não hospitalizados de alto risco), evitando a hospitalização e assim, tornar mais uma alternativa no tratamento para reduzir o número de mortes.”*

As seguintes associações também enviaram contribuição contrária à recomendação inicial de não incorporação:

Instituto Lado a lado pela vida (organização social brasileira que se dedica simultaneamente às duas principais causas da mortalidade - o câncer e as doenças cardiovasculares):

*“É justamente para essa população, que representa risco ampliado de evolução da forma grave de Covid-19, que ainda não é atendida por tratamento eficaz e seguro, que recomendamos a incorporação do molnupiravir, que seria uma opção terapêutica adicional, minimizando os riscos aos pacientes descobertos em sua assistência à saúde, uma vez que o antiviral apresenta baixa interação medicamentosa, fator relevante para pessoas imunossuprimidas, assim como grupos mais vulneráveis.”*

Associação Brasileira de Transplante de Órgão (ABTO)

*“Nesse sentido, o **molnupiravir** é uma droga de interesse para o manejo do paciente transplantado com Covid-19 em regime ambulatorial, quando administrado nos primeiros 5 dias do início dos sintomas. Embora seja uma droga com menor eficácia quando comparado ao nirmatrelvir/ritonavir, pelos estudos clínicos publicados até o momento, a grande vantagem do **molnupiravir** em relação ao nirmatrelvir/ritonavir é a menor interação medicamentosa.”*

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia e Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH

*“Diante do exposto, a ABRALE vem requerer que sejam ampliadas as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes imunossuprimidos com COVID-19, endossando o parecer da ABHH referente a esta consulta pública e reitera ser de suma importância a incorporação ao SUS do Molnupiravir.”*



### **Avaliação econômica**

A empresa fabricante do medicamento não concordou com a análise de custo-efetividade apresentada inicialmente em que o molnupiravir é comparado com nirmaltrevir/ritonavir e argumenta que as populações dos estudos são diferentes e que o molnupiravir é custo efetivo considerando o limiar de 1 PIB/per capita.

Considerando-se que, de acordo com a bula do molnupiravir, o medicamento deve ser usado apenas por pacientes que não podem ser tratados por outras opções terapêuticas disponíveis, foi elaborada nova análise de custo-efetividade comparando o molnupiravir com o cuidado padrão e também considerando o novo preço do medicamento oferecido pela empresa que foi de U\$ 190,00 por tratamento. **A nova análise foi adotada como principal e é apresentada na seção 7 deste relatório.**

Outros profissionais de saúde citaram a redução de custos gerada com a diminuição do número de hospitalizações, caso o medicamento fosse incorporado.

*“Os custos de internações prolongadas e terapia intensiva de ponta em muito se sobrepõe ao da incorporação da medicação em questão.”*

*“As Vacinas não protegem alguns pacientes da evolução desfavorável e para estes termos um outro arsenal terapêutico vai ajudar muito na prevenção das hospitalizações, complicações e mortes, além é claro do custo maior com o uso dos insumos hospitalares nestes casos onde a hospitalização é necessária.”*

### **Impacto orçamentário**

A empresa fabricante do medicamento não concorda com a estimativa da população elegível calculada na análise de impacto orçamentário inicial e argumenta:

*“Entre os pacientes elegíveis a antivirais, estima-se que 48,6% tenham contraindicação a NMV/r, sendo essa a população alvo para molnupiravir. Um novo modelo encontra-se detalhado no documento anexo, considerando a mesma escala de adoção que NMV/r e a nova proposta comercial enviada.”*

Além disso, a empresa também argumentou que os pacientes de alto risco como idosos e pacientes com insuficiência renal necessitariam de dosagem de creatinina e que esse seria um complicador para o uso da primeira opção terapêutica (Nirmatrelvir/Rironavir) tanto pela disponibilidade do exame quanto pela inexperiência do clínico geral da atenção primária. No entanto os pareceristas consideram que a dosagem de creatinina já faz parte da rotina de unidades de pronto atendimento/unidades básicas, não sendo necessária estrutura adicional.

Os pareceristas discordam do percentual de 48,6% de contraindicação absoluta ao uso do nirmatrelvir/ritonavir e realizaram uma nova estimativa da população elegível ao tratamento com antivirais que teriam contraindicação absoluta para utilização do nirmatrelvir/ritonavir, e que, portanto, seriam elegíveis ao uso do molnupiravir. Os cálculos realizados são apresentados na seção 7.2 deste relatório juntamente com os resultados da nova análise de impacto orçamentário realizada.

Alguns profissionais de saúde e interessados no tema abordaram o assunto argumentando que a economia gerada pelo uso de um medicamento que possa evitar internações hospitalares seria mais importante que o impacto orçamentário.

*“O impacto orçamentário da incorporação da tecnologia, medicação nunca sobreporá os custos com longas internações e acompanhamento de sequelas e reabilitação.”*

A empresa fabricante da tecnologia discordou do tamanho da população elegível utilizada na análise de impacto orçamentário e enviou uma nova análise, com um grupo populacional exatamente com as mesmas proporções da população elegível para o nirmatrelvir.

*“Entre os pacientes elegíveis a antivirais, estima-se que 48,6% tenha contraindicação a NMV/r, sendo essa a população alvo para molnupiravir.”*

### **Contribuição além dos aspectos citados**

As seis contribuições neste aspecto citam basicamente a importância de uma outra opção terapêutica, além do nirmatrelvir/ritonavir, e o risco de interação medicamentosa com o uso deste.

*“Entendemos ser importante salientar a necessidade de um tratamento antiviral alternativo a Nirmatrelvir/ritonavir, opção já incorporada pela CONITEC, devido ao alto índice de contraindicação dessa opção por conta das inúmeras interações medicamentosas com fármacos muito utilizados na população alvo.”*

*“Destacar a importância de se ter acesso ao arsenal terapêutico da Covid-19 atualmente disponível para tratamento dos pacientes transplantados e redução do risco de hospitalização, complicações e óbito pela doença.”*

### **Recomendação preliminar da Conitec**

As duas contribuições contrárias à incorporação citaram o alto custo da medicação e a falta de estudos clínicos com resultados adequados como motivo para a posição favorável à recomendação preliminar da CONITEC. Todas as

outras contribuições foram favoráveis a incorporação e citaram principalmente a necessidade de alternativa terapêutica, principalmente para pacientes imunossuprimidos e alguns relataram que havia eficácia comprovada pelos estudos.

*“Houve diminuição de mortes em pacientes do grupo de risco e não vacinados, desta forma o benefício é exclusivamente do fármaco e não das vacinas no estudo, e apesar de algumas limitações, a medicação deve ser usada, nesses grupos, até que se tenha opções melhores, respeitando suas particularidades.”*

*“O Molnupiravir é uma medicação para tratamento de COVID-19 dentro dos cinco dias iniciais de sintoma, sobretudo para pessoas com risco aumentado de progressão para COVID-19 grave e morte. É uma medicação simples de ser administrada, com perfil de segurança e eficácia comprovada por estudos de fase 3.”*

*“Imunossuprimidos tem mais risco de pegar covid e ter sintomas graves. então acho que o medicamento de ser incorporado no sus para pacientes de alto risco/ imunossuprimidos.”*

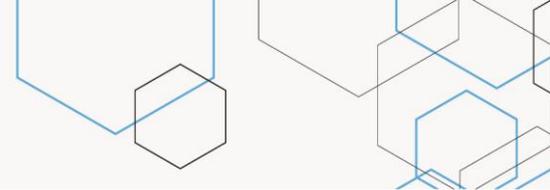
### 13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 101 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 81 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). Entre todas as contribuições realizadas, duas citavam outras tecnologias que não o molnupiravir.

De todas as contribuições da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião, apenas quatro foram de organizações da sociedade civil e as outras 97 foram de pessoas físicas, sendo que 70% se declararam brancos, 62% da região sudeste e quase metade na faixa etária entre 40 e 59 anos. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 20 e 21.

**Tabela 20.** Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 43, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	97 (96)
Paciente	22 (23)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	7 (7)
Profissional de saúde	49 (50)
Interessado no tema	19 (20)
Pessoa jurídica	4 (4)
Empresa	0 (0)



Característica	Número absoluto (%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	4 (100)

**Tabela 21.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 43, no formulário experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	59 (58)
Masculino	42 (42)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	4 (40)
Branco	71 (70)
Indígena	0 (0)
Pardo	20 (20)
Preto	6 (6)
<b>Faixa etária*</b>	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	3 (4)
25 a 39 anos	30 (35)
40 a 59 anos	42 (49)
60 anos ou mais	10 (12)
<b>Regiões brasileiras*</b>	
Norte	2 (2)
Nordeste	12 (14)
Sul	7 (8)
Sudeste	53 (62)
Centro-oeste	11 (13)
País estrangeiro	0 (0)

\*Dezesseis participantes não informaram idade nem região.

### Experiência com a tecnologia

Foram recebidas oito contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, enviada metade por pacientes e metade por profissionais de saúde, mas apenas um citou a medicação que teve experiência e não era o molnupiravir.



### **Experiência com outra tecnologia**

Foram recebidas 44 contribuições que trataram de tecnologias diferentes da terapia com o molnupiravir, sendo 18 advindas de experiência como profissional de saúde, 23 como paciente e três como cuidador ou responsável.

#### Experiência como paciente

Nove pacientes citaram a vacina como tecnologia utilizada contra a covid-19, mas também foram citados analgésicos, antitérmicos, corticóides e antibióticos. Os pontos positivos citados da vacina foram o aumento da imunidade no combate à covid. Para os outros medicamentos foram citadas melhoras de sintomas da doença.

### **Efeitos negativos**

Abaixo são apresentadas citações de efeitos negativos pelos pacientes tanto para as vacinas quanto para os medicamentos.

*“Efeito colateral leve no dia seguinte à administração.”*

*“Os medicamentos não ajudavam a combater a doença e sim a amenizar os sintomas.”*

#### Experiência cuidador de paciente

Foram citados apenas o oseltamivir em uma colaboração e diversos tratamentos naturais com ervas, chás em outra, ambos citando melhora clínica de sintomas gripais.

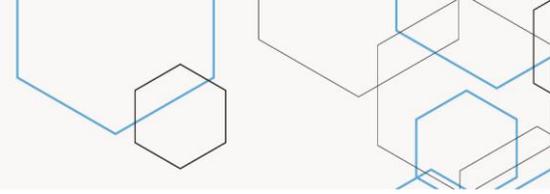
#### Experiência como profissional de saúde

Entre as medicações citadas para o tratamento de covid, os profissionais de saúde citaram anticorpos monoclonais, antivirais, corticoides, antiparasitários, anticoagulantes e antibióticos, além de terapia com ventilação mecânica.

### **Efeitos positivos**

*“São procedimentos usados em pacientes muito graves. Precisamos minimizar o risco de agravamento desta doença e somente com medicamentos com ação antiviral isso será possível.”*

*“Melhora parcial em pacientes em uso de oxigênio.”*



### Efeitos negativos

*“São procedimentos que usamos para tentar reverter o quadro clínico.”*

*“Não auxilia a todos e age tardiamente. Tem efeitos colaterais.”*

*“Necessidade de medicação endovenosa.”*

### Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 101 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 10 (10%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec, uma (1%) relatou não ter opinião formada e 90 (89%) discordaram. Contudo, somente 72 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram o momento ainda de pandemia e a necessidade de mais opções terapêuticas no combate à covid-19, principalmente para grupos de risco; oportunidade de tratamento para quem usa medicamentos que possam ter interações com outras possibilidades terapêuticas ofertadas; e a possibilidade de tratamento em uma fase inicial da doença e consequente redução do número de internações e mortes.

### Discordância

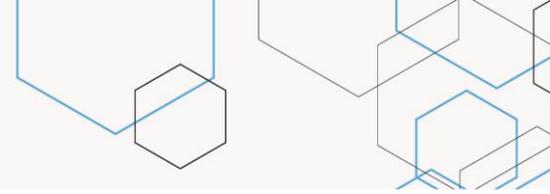
*“Chance para pessoas vulneráveis apresentarem menos sintomas diante da contaminação com SARS- COV 2, reduzindo com isso a necessidade de hospitalização, o possível surgimento de sequelas. Reduzindo o alto custo dessas hospitalizações e tratamentos para a rede pública e privada de assistência à saúde.”*

*“O medicamento traz uma importante alternativa para o tratamento da covid-19. Seu perfil de segurança, apesar de ainda estar se consolidando, tem se mostrado positivo em nações que já vem utilizando o molnupiravir, como Estados Unidos, Reino Unido e Japão.”*

*“Tem que ter. Sou imunodeprimida e estou ainda longe de todos por medo de pegar Covid.”*

*“A COVID-19 se tornará uma doença endêmica, acometendo com gravidade grupos de risco. Precisamos minimizar seu impacto com a disponibilização de antivirais para uso precoce.”*

*“Os pacientes pós-transplante de órgãos são particularmente vulneráveis às complicações e óbitos por Covid-19. Antivirais nos primeiros dias após início dos*



*sintomas devem ser indicados prioritariamente para todo paciente de maior risco de complicações e óbitos pela Covid-19, como os pacientes pós-tx.”*

Concordância

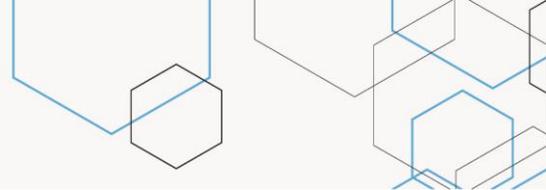
*“Custo muito elevado para o benefício questionável, visto que a mortalidade da covid caiu bastante com a vacinação.”*

### 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 desfavorável à incorporação do molnupiravir para o tratamento de Covid-19, em pacientes com idade  $\geq 65$  anos ou pacientes imunossuprimidos de qualquer idade, com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar.

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação, no SUS, do molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos novos que alterassem a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 760/2022.



## 15. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 102, DE 9 DE SETEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença.

Ref.: 25000.068277/2022-84, 0029091476.

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 Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o molnupiravir para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

## 15. REFERÊNCIAS

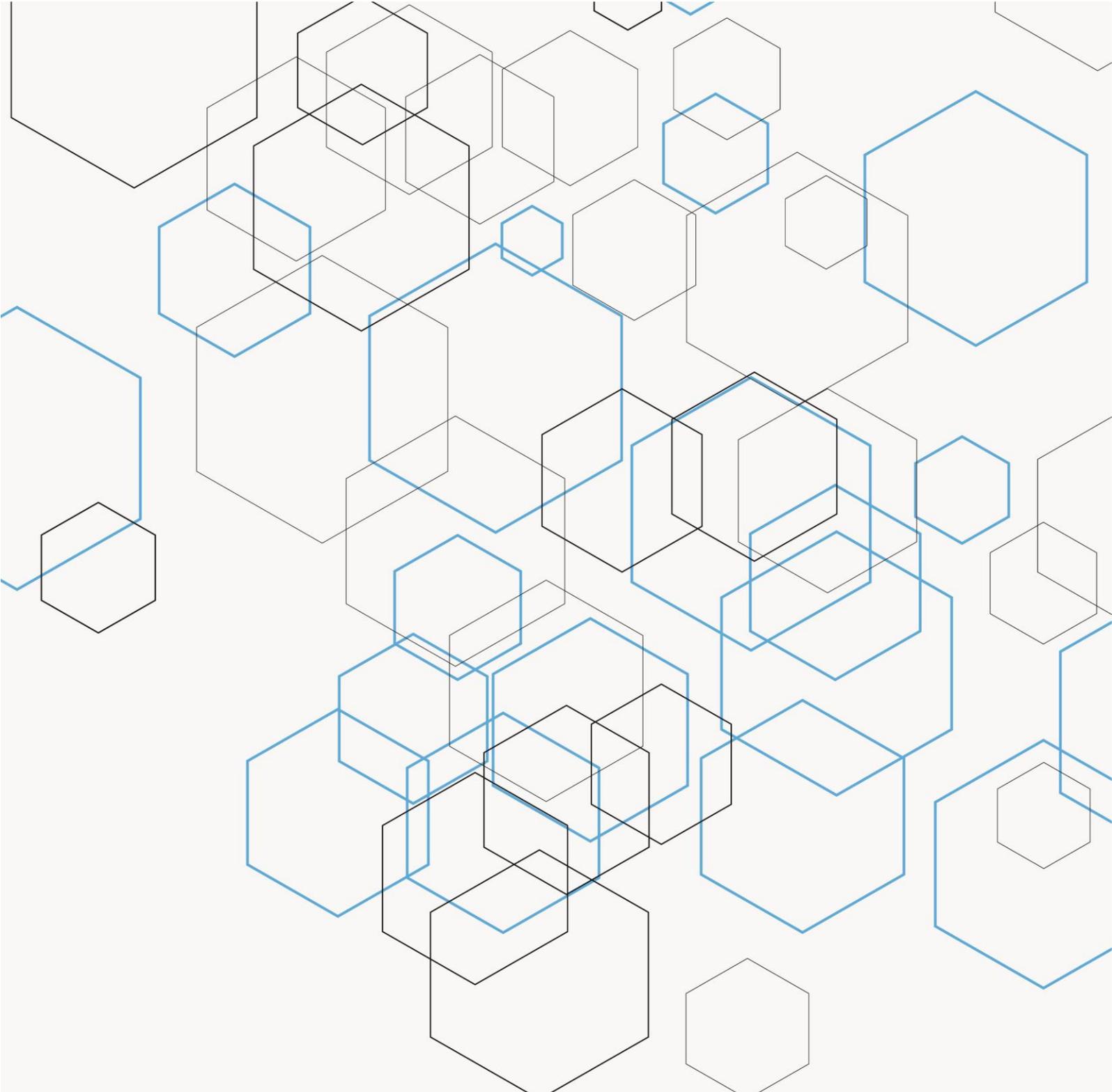
1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19- 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on--19---11-march-2020>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://saude.gov.br>
3. Our World in Data. Coronavirus (-19) Vaccinations [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/-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 KD, 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- features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of -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-SE/GAB/SE/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-contr-a--19/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-27-2021-se-gab-se-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. Predecki 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, Nussbag 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 JP, 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, Koblichke 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 AL, 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 (-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 -19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2451–60.
35. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S, Departamento de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19. Brasília; 2021 May.

36. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of -19 nucleic acid repositive patients: A literature review. *Journal of Medical Virology*. 2021 Mar;93(3):1288–95.
37. 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.
38. McKie AM, Jones TPW, Sykes C. Prolonged viral shedding in an immunocompetent patient with -19. *BMJ Case Reports*. 2020 Oct 4;13(10):e237357.
39. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson LM, 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.
40. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with Covid-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science Translational Medicine*. 2022 Jan 19;14(628).
41. National Institute for Health and Care Excellence. Exploratory work of Therapeutics for people with Covid-19[ID4038]. 2022.
42. Merck. Merck and Ridgeback’s Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Covid-19 Treatment, Receives Special Approval for Emergency in Japan [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral--19-treatment-receives-special-approval-for-emergency-in-japan/>
43. Ministers Department of Health. Two anti-viral Covid-19 treatments approved. 2022 Jan 20 [cited 2022 Feb 14]; Available from: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/two-anti-viral--19-treatments-approved>
44. Government of Canada. Drug and vaccine authorizations for -19: List of applications received [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>
45. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa aprova uso emergencial do medicamento molnupiravir para -19. AUTORIZAÇÃO TEMPORÁRIA. 2022.
46. Rayyan Intelligent Systematic Review [Internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.rayyan.ai>
47. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021 Apr 19;65(5).
48. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021 Nov 12;76(12):3286–95.
49. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 16;
50. Mahase E. -19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ*. 2021 Oct 4;n2422.
51. Farley J. FDA Introductory Remarks. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154473/download>
52. Kumarasamy N, Saha B, Jindal A, Singh VB, Podduturi NR, Sinha S, et al. Phase III trial of molnupiravir in adults with mild SARS-CoV-2 infection in india [CROI Abstract 101]. [Internet]. CROI. CROI 2022 Abstract eBook. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Virtual; 2022 [cited 2022 Mar 3]. Available from: [https://www.natap.org/2022/CROI/croi\\_89.htm](https://www.natap.org/2022/CROI/croi_89.htm)

53. World Health Organization. Therapeutics and -19. Living Guideline [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Apr 28]. Available from: [file:///Users/brunobarros/Downloads/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3-eng%20\(1\).pdf](file:///Users/brunobarros/Downloads/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3-eng%20(1).pdf)
54. Newar S, Anwar S. CTRI/2021/06/033938 [Internet]. International Clinical Trials Registry Platform - Search Portal. 2021 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/06/033938>
55. Lahiri S. CTRI/2021/08/035424 [Internet]. International Clinical Trials Registry Platform - Search Portal. 2021 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035424>
56. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR MOLNUPIRAVIR [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>
57. Merck. Important Safety Information Regarding Use of Molnupiravir in Pregnancy and Individuals of Childbearing Potential [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155101/download#:~:text=Molnupiravir%20is%20not%20recommended%20for,when%20administered%20to%20pregnant%20individuals.>
58. Waters MD, Warren S, Hughes C, Lewis P, Zhang F. Human genetic risk of treatment with antiviral nucleoside analog drugs that induce lethal mutagenesis: the special case of molnupiravir. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2022 Jan 28;63(1):37–63.
59. Stuyver LJ, Whitaker T, McBrayer TR, Hernandez-Santiago BI, Lostia S, Tharnish PM, et al. Ribonucleoside Analogue That Blocks Replication of Bovine Viral Diarrhea and Hepatitis C Viruses in Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003 Jan;47(1):244–54.
60. Exance A. -19: What is the evidence for the antiviral molnupiravir? *BMJ*. 2022 Apr 13;o926.
61. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse L v, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al.  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 Aug 2;224(3):415–9.
62. Troth S, Butters J, DeAnda CS, Escobar P, Grobler J, Hazuda D, et al. Letter to the Editor in Response to Zhou et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 Oct 28;224(8):1442–3.
63. Zhou S, Hill CS, Woodburn BMD, Schinazi RF, Swanstrom R. Reply to Troth et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 Oct 28;224(8):1443–4.
64. U.S. Food and Drug Administration. Letter of Authorization Molnupiravir Emergency Use Authorization [Internet]. 2022 Feb. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019->
65. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154418/download>
66. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rottier RJ, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022 Jan 20;
67. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;
68. Fernandes R. Dados modelo Covid-19- vacinas. Instituto Nacional de Cardiologia; 2022.
69. Saúde BrasilM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;117–117.
70. 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.
71. 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;

72. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of -19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2021 Feb 17;93(2):1013–22.
73. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with -19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 16;
74. Ministério da Saúde. População residente [Internet]. DATASUS. 2022 [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente>
75. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Covid-19rapid guideline: Managing Covid-19[Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/19-rapid-guideline-managing-19-pdf-51035553326>
76. National Institute for Health and Care Excellence. Covid-19rapid guideline: Managing Covid-19[Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6040>
77. World Health Organization. Therapeutics and -19: living guideline [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6000>
78. Australian National Covid-19Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with -2019 [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6149>
79. Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). Ongoing Living Update of Potential Covid-19Therapeutics Options: Summary of Evidence. *Rapid Review*. 2022. p. 1–460.
80. Ministerio de Salud - Argentina. ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA - Molnupiravir para el tratamiento de pacientes con Covid-19[Internet]. Buenos Aires; 2022 Jan [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-rapido--19-n4-molnupiravir.pdf>
81. Dey S. Molnupiravir has serious safety concerns: ICMR chief [Internet]. *The Times of India*. 2022 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://timesofindia.indiatimes.com/india/molnupiravir-has-serious-safety-concerns-icmr-chief/articleshow/88721354.cms>
82. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for Molnupiravir 200 mg capsules. Center for Drug Evaluation and Research Review. Reference ID: 4910254706. Available from <https://www.fda.gov/media/155241/download>



**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde