

**Comisión Nacional de Evaluación de
Tecnologías de Salud (CONETEC)**

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA VIRUELA SÍMICA

**Tratamiento farmacológico para viruela
símica**

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°1

Fecha de realización: 31 de Julio de 2022

Fecha de última actualización: 31 de Julio de 2022



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

No se hallaron estudios publicados con resultados de eficacia para los tratamientos farmacológicos contra la viruela símica. Se identificaron seis ensayos clínicos registrados para tecovirimat y uno para brincidofovir. De estos estudios, solo tres ensayos para tecovirimat han publicado resultados en personas sin la enfermedad. No se hallaron ensayos que cumplan con los criterios de inclusión para cidofovir, NIOCH-14 e Inmunoglobulina Intravenosa de Vaccinia.

Existe incertidumbre en el impacto de tecovirimat sobre los eventos adversos graves y su empleo podría asociarse a un aumento de eventos adversos leves.

Actualmente, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la Argentina no ha autorizado la comercialización de ninguno de los tratamientos mencionados. Las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europea recientemente han autorizado bajo condiciones especiales la comercialización de tecovirimat para el tratamiento de la viruela símica para dar una rápida respuesta a la actual emergencia sanitaria. El costo de un tratamiento completo con tecovirimat para la indicación evaluada sería elevado.

No se hallaron guías de práctica clínica de alta calidad que mencionen alguno de los tratamientos mencionados en la indicación evaluada. Las recomendaciones relevadas limitan el empleo de estos tratamientos a ensayos clínicos, personas con enfermedad severa o con riesgo de progresión a enfermedad severa, y en personas con infecciones aberrantes.

GRUPO DE TRABAJO

Autores: Fernando Tortosa - Ariel Izcovich

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar en el abordaje de la epidemia por viruela símica.

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La viruela del mono es un ortopoxvirus, de la familia poxviridae, que pertenece al mismo género que la viruela (agente causante de la viruela) y los virus vaccinia (el virus utilizado en la vacuna contra la viruela).¹ La viruela del mono es una infección zoonótica viral que pertenece generalmente a la selva tropical de África central y occidental y, esporádicamente, se exporta a otras regiones. Produce una erupción similar a la viruela, pero su propagación de persona a persona fuera del hogar y la mortalidad son significativamente menores que por viruela. El 13 de Mayo del 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) han notificado nuevos casos de viruela símica en doce Estados Miembros donde la enfermedad no es endémica, no vinculados con viajes a zonas endémicas, y el 23 de Julio el Director de la OMS declaró a esta enfermedad como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Desde el inicio del brote al 22 de Julio del 2022 se han reportado 15.734 casos confirmados en 75 países, donde América cuenta con 3.722 casos en 18 países y Argentina con 18 casos.¹⁻⁵

El presente informe pretende evaluar si los tratamientos farmacológicos disponibles, son eficaces, seguros y resultan convenientes para el tratamiento de pacientes con viruela símica en Argentina.

INTRODUCCIÓN

A la actualidad existen cuatro fármacos antivirales (tecovirimat, brincidofovir, cidofovir y NIOCH-14) y la Inmunoglobulina Intravenosa de Vaccinia (VIGIV) en desarrollo para el tratamiento de la viruela símica. Hasta el momento, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina no ha autorizado la comercialización de ninguno de los tratamientos mencionados.^{6,7}

Tecovirimat se dirige e inhibe la actividad de la proteína VP37 del ortopoxvirus (codificada y altamente conservada en todos los miembros del género ortopoxvirus) y bloquea su interacción con Rab9 GTPasa celular y TIP47, lo que evita la formación de viriones envueltos capaces de diseminarse a otras células.⁸ Originalmente aprobado para el tratamiento de la viruela, se administra por vía oral o intravenosa. La dosis por vía oral comprende 600 mg (3 cápsulas) cada 12 hs por 14 días para personas entre 40 kg a 120 kg de peso corporal, mientras que es de 600 mg tres veces al día por 14 días para personas con más de 120 kg. La infusión intravenosa es de 200 mg cada 12 hs por 14 días para personas de entre 35 kg a 120 kg, y de 300 mg cada 12 hs por 14 días para personas con más de 120 kg. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos aprobó en 2018 la comercialización de tecovirimat (TPOXX®) para el tratamiento de la viruela, y amplió su indicación para viruela símica en Mayo del 2022. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y Reino Unido ha autorizado tecovirimat (SIGA®) en Junio y Julio del 2022 para el tratamiento de viruela símica bajo uso compasivo y con vigilancia adicional.⁸⁻¹²

Brincidofovir es un profármaco y un inhibidor de la polimerasa de ADN análogo de nucleótido de ortopoxvirus que se convierte intracelularmente en el análogo de nucleótido cidofovir, que se fosforila a difosfato de cidofovir, la fracción activa que tiene actividad antiviral contra el virus de la viruela. La incorporación de cidofovir en la cadena de ADN viral en crecimiento da como resultado reducciones en la tasa de síntesis de ADN viral. Se administra por vía oral en comprimidos o suspensión oral a 200 mg una vez a la semana en dos dosis para personas con 48 kg o más, mientras que para personas de 10 a 48 kg la suspensión oral se administra a 4 mg/kg una vez a la semana en dos dosis. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) han autorizado para el año 2021 la comercialización brincidofovir (TEMBEXA®) para el tratamiento de la viruela, sin embargo, todavía no han ampliado su indicación a viruela símica.^{8,13,14}

Cidofovir está en investigación para el tratamiento de la viruela. Se transforma en difosfato de cidofovir, un metabolito intracelular activo, que suprime la replicación del citomegalovirus mediante la inhibición selectiva de la ADN polimerasa viral. La reducción en la tasa de síntesis de ADN viral se debe a la incorporación de cidofovir en la cadena de ADN viral en crecimiento. Se administra por vía intravenosa en una terapia de inducción a 5 mg/kg una vez a la semana durante dos semanas, seguido de una terapia de mantenimiento a 5 mg/kg cada dos semanas durante tres a seis meses y hasta que las lesiones estén inactivas con un recuento de CD4+ superior a 100 células/mcL durante 3 a 6 meses en respuesta a la terapia antirretroviral. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) han autorizado la comercialización del cidofovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), todavía no han ampliado la autorización para el tratamiento de la viruela símica.^{8,15,16}

NIOCH-14 es un análogo de tecovirimat en investigación con actividad comparable contra ortopoxvirus. Estudios de desafío en animales con viruela símica que comparan NIOCH-14 y tecovirimat mostró una reducción significativa de la producción de virus en los pulmones y animales infectados siete días después de la infección en comparación con los controles. Debido al pequeño número de pacientes tratados, la eficacia clínica de este terapéutico para la viruela símica es incierta.^{1,2,17}

VIGIV es una preparación que contiene una fracción purificada de gamma globulina de plasma de humanos a los que se les administró una dosis de refuerzo de la vacuna vaccinia, que contiene títulos elevados de anticuerpos contra la vaccinia. La inmunoglobulina vaccinia se desarrolló para reducir las complicaciones de la vacuna contra la viruela y es incierta su eficacia contra la viruela símica. Se desconoce el mecanismo exacto, pero se cree que se une al virus y posteriormente lo vuelve inocuo. En Estados Unidos la VIGIV no está autorizada para su comercialización y solo está disponible en la Reserva Nacional Estratégica de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, su sigla del inglés *Centers for Disease Control*).^{6,8}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de los tratamientos farmacológicos para la viruela símica.

MÉTODOS

Criterios de inclusión

Tipo de reseñas: Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas de estudios primarios (cualquier diseño de estudio) de acuerdo con la definición proporcionada por la Colaboración Cochrane y la Declaración PRISMA. Una revisión elegible debe cumplir con todos los siguientes criterios operativos: Informes de búsqueda en al menos una base de datos electrónica e Informa al menos un criterio para la inclusión de estudios. Adicionalmente se efectuó una revisión complementaria para identificar publicaciones no incluidas en revisiones sistemáticas para los cual, como complemento a la estrategia de búsqueda descrita a continuación, se revisaron los sitios web de instituciones o agencias internacionales sobre los resultados seleccionados.

Tipo de participantes: Incluimos revisiones sistemáticas o estudios primarios que presentan resultados en humanos.

Tipos de resultados: Incluimos revisiones o estudios que presentan al menos un resultado informado por un paciente u otra información relevante para las decisiones de salud individuales o de la población. Se priorizaron desenlaces como la reducción de la mortalidad, prevención de la enfermedad, mejoría clínica, reducción de la hospitalización, y eventos adversos.

Estrategia de búsqueda

Búsquedas electrónicas: Realizamos búsquedas en Epistemonikos, que se mantiene mediante la selección de múltiples fuentes de información para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos, incluida la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, Pubmed/MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, DARE, base de datos ETS, base de datos Campbell, base de datos JBI de revisiones sistemáticas e informes de implementación, EPPI-Centre Evidence Library.

Se realizó una búsqueda adicional de registros de estudios (aleatorizados y no aleatorizados) en la plataforma ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*) con palabras claves como “monkeypox”, “Orthopoxvirus”, etc. Esta plataforma, incluye otras plataformas de búsqueda como Clinicaltrials.gov, Cochrane Study Register, Cochrane mapping and systematic review, DoctorEvidence DOC Search, Institute of Social and Preventive Medicine, University Bern and Risklick, Global Observatory on Health Research & Development, Cochrane Central, Kofam - The portal for human research in Switzerland, OpenTrials.net. No aplicamos restricciones de idioma o estado de publicación.

Se buscó en Pubmed hasta el 31 de Julio del 2022 con la siguiente estrategia de búsqueda: (Monkeypox virus[MeSH] OR Monkeypox* virus[tiab] OR Monkey Pox*[tiab]) AND ((brincidofovir [Supplementary Concept] OR brincidofovir[tiab]) OR (Tecovirimat [Supplementary Concept] OR Tecovirimat [tiab] OR NIOCH-14 [Supplementary Concept] OR NIOCH-14 [tiab] OR intravenous vaccinia immune globulin[tiab]))

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

No se hallaron revisiones sistemáticas o estudio primarios publicados que respondan la pregunta de investigación. Se incluyeron protocolos de investigación con resultados provenientes de registros de ensayos clínicos.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos para los eventos adversos graves, definidos por abandono de tratamiento y por síntomas, puede observarse en la siguiente tabla:

Dominios de Riesgo de sesgo							
	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
Estudio	NCT00907803						
	NCT02474589						
	NCT00728689						

Dominios:
D1: Riesgo de sesgo producto del proceso de randomización
D2: Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
D3: Riesgo de sesgo por falta de datos
D4: Riesgo de sesgo producto de la medición de los resultados
D5: Riesgo de sesgo debido a la selección del resultado informado

Juicio
 Alto
 Moderado
 Bajo

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo	Efecto de la intervención y certeza GRADE en la evidencia
Tecovirimat					
NCT00907803 No publicado y tiene resultados; 2022. ¹⁸	Ensayo doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en personas sin viruela entre 18 y 74 años de edad. (3 sitios), N = 107 a 400 mg y 600 mg de tecovirimat como una sola dosis oral diaria durante 14 días a 107	Personas sin la enfermedad	NR	Notas: Estudio no publicado. Resultados disponibles de eventos adversos y farmacocinética	Eventos adversos graves definidos por síntomas: DR 0,1% más (entre 0,1% menos y 1,2% más) RR 0,83 (IC 95%: 0,09 a 7,36). Muy Baja ^{ab} ⊕○○○
NCT02474589 No publicado y tiene resultados; 2022. ^{19,20}	Estudio aleatorizado en personas sin viruela entre 19 y 80 años. N = 449. Se utilizó tecovirimat 600 mg dos veces al día por vía oral.	Personas sin la enfermedad	NR	Notas: Estudio no publicado. Resultados de eventos adversos, y farmacocinética en humanos.	Eventos adversos que llevaron al abandono del tratamiento: DR 0,2% más (entre 0 y 1,8% más) RR 1,45 (IC 95%: 0,18 a 27,22) Muy Baja ^{ab} ⊕○○○
NCT00728689 No publicado y tiene resultados; 2022. ²¹	Este es un doble ciego, de dosis única por vía oral de tecovirimat N = 12 personas sin viruela entre 18 y 50 años.	Personas sin la enfermedad	NR	Notas: Estudio no publicado. Resultados disponibles de eventos adversos y farmacocinética	
NCT04971109 No publicado y sin resultados; 2022. ²²	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 449 personas de 19 a 80 años, que compara una dosis oral de 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) tecovirimat cada 12 horas durante 28 días (Día 1 a Día 28) para evaluar eventos	Personas sin la enfermedad	NR	-	

	adversos y la farmacocinética.				Eventos adversos: No hay información.
NCT04392739 No publicado y sin resultados; 2022. ²³	Estudio de post-marketing para determinar el perfil farmacocinético de 600 mg de tecovirimat oral (3 cápsulas de 200 mg) administrados dos veces al día durante 7 días en 34 adultos sanos que pesan más de 120 kg	Personas sin la enfermedad	NR	-	
ISRCTN13846827, No publicado y sin resultados; 2022. ²⁴	Estudio con una formulación líquida de tecovirimat, en 12 adultos sanos de 18 a 50 años de edad.	Personas sin la enfermedad	NR	-	
NCT02080767 No publicado y sin resultados; 2022. ²⁵	Estudio de una sola rama, no aleatorizado para el tratamiento de personas con tecovirimat (ST-246) después de la exposición a los virus de la familia orthopoxviridae, exposición o infección con (viruela), vaccinia, viruela del mono o viruela bovina	Personas expuestas el virus	NR	-	Mortalidad, mejoría clínica o resolución de síntomas, Infección sintomática (Estudios de profilaxis) y eventos adversos: No hay información
ISRCTN43307947 No publicado y sin resultados; 2021. ²⁶	Estudio de una sola rama, no aleatorizado para el tratamiento de personas con tecovirimat (ST-246)	Personas con viruela símica	NR	-	
NCT03972111 No publicado y sin resultados; 2022. ²⁷	Estudio no aleatorizado de una sola rama en 100 pacientes con diagnóstico clínico de viruela	Personas con viruela símica	NR	-	

	tratados con tecovirimat				
NCT02080767 No publicado y sin resultados; 2022.²⁰	Estudio no aleatorizado de personas expuestas a orthopoxvirus.	Personas expuestas al virus	NR	-	
Brincidofovir					
ACTRN1261600165 7415 No publicado y sin resultados, 2022.²⁸	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una dosis única creciente de brincidofovir IV en sujetos adultos sanos.	Personas sin la enfermedad	NR	-	Eventos adversos: No hay información

NR: No reporta

- Imprecisión muy seria: las estimaciones absolutas incluyen ausencia de beneficio y riesgo importante
- Fragilidad en los desenlaces dado por el tamaño de la muestra y el número de eventos

Tecovirimat

Se encontraron 6 ECA registrados, donde solo 3 muestran resultados, y 4 ensayos clínicos no aleatorizados. Los ECA no reportaron resultados en desenlaces importantes como mortalidad, hospitalizaciones o tiempo para la resolución de los síntomas, y se limitaron a mostrar parámetros de farmacocinética y eventos adversos en personas sin viruela. Los resultados de estos 3 estudios, que incluyeron 575 pacientes, reportaron escasos eventos adversos graves en relación al grupo control, pero se requiere más evidencia debido al escaso número de eventos y el pequeño número de pacientes para este desenlace (muy baja certeza ⊕○○○). En estos estudios se observa que el empleo de tecovirimat aumenta podría los eventos adversos leves respecto a placebo en población sin la enfermedad.

Brincidofovir

Se identificó un ECA, que compara el efecto de dosis crecientes de brincidofovir por vía endovenosa en sujetos adultos sanos para valorar farmacocinética y seguridad del fármaco. Este estudio no presenta resultados disponibles en relación con los desenlaces ponderados en esta síntesis y aún no se encuentra publicado.

No se hallaron estudios que cumplan con los criterios de inclusión para cidofovir, NIOCH-14 e VIGIV.

COSTOS

El precio de adquisición en Estados Unidos para tecovirimat, correspondiente a 84 comprimidos de 200 mg, para el tratamiento de viruela de mono es de aproximadamente USD 310.²⁹ No se hallaron precios de adquisición para los otros fármacos evaluados.

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica de alta calidad que utilicen metodología GRADE. Se destacan las siguientes guías de entidades relevantes.

Institución	Tipo de directriz	Recomendación
OMS ³⁰	NO usa metodología GRADE	Recomienda el empleo de antivirales solo en contexto de ensayos clínicos
CDC ³¹	NO usa metodología GRADE	Recomienda considerar el empleo de antivirales en personas con enfermedad severa (enfermedad hemorrágica, lesiones confluentes, sepsis, encefalitis y otras condiciones que requieran hospitalización), con riesgo de progresar a enfermedad severa (personas con inmunocompromiso, pediátricos, con historia o antecedentes de piel exfoliativa, mujeres embarazadas y lactando, y en personas con complicaciones) y con infecciones aberrantes.
Agencia de Salud Pública de Canadá ³²	NO usa metodología GRADE	No menciona ningún tratamiento.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Monkeypox. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
2. Organización Panamericana de la Salud. Informes Viruela Símica. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.paho.org/es/informes-viruela-simica>
3. World Health Organization (WHO). Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
4. World Health Organization (WHO). Segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) (RSI) sobre el brote de viruela símica en varios países. Published 2022. Accessed July 31, 2022. [https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/es/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
5. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. Centers for Disease Control and Prevention. Published August 4, 2022. Accessed August 5, 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
6. Isaacs SN, Shenoy ES, MS Hirsch, et al. UpToDate. Monkeypox. Published 2022. Accessed July 31, 2022. www.uptodate.com
7. British Medical Journal Best Practice. Monkeypox Guideline. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1611/guidelines>
8. IBM Micromedex Solutions. Monkeypox. Published 2022. Accessed July 31, 2022. www.micromedexsolutions.com
9. U.S Food and Drug Administration (FDA). Smallpox Preparedness and Response Updates from FDA. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/smallpox-preparedness-and-response-updates-fda#mcm>
10. EMA. Tecovirimat SIGA. European Medicines Agency. Published November 10, 2021. Accessed June 1, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
11. U.S Food and Drug Administration (FDA). Tecovirimat. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208627>
12. SIGA Technologies Receives Approval from UK for Tecovirimat | SIGA. Accessed August 5, 2022. <https://investor.siga.com/news-releases/news-release-details/siga-technologies-receives-approval-uk-tecovirimat>
13. European Medicine Agency (EMA). Brincidofovir. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161777>
14. U.S Food and Drug Administration (FDA). Brincidofovir. Published 2022. Accessed July 31,

2022.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214460>

15. U.S Food and Drug Administration (FDA). Cidofovir. Published 2022. Accessed July 31, 2022.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=201276>

16. European Medicine Agency (EMA). Cidofovir. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vistide>

17. Mazurkov OYu, Kabanov AS, Shishkina LN, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol.* 2016;97(5):1229-1239. doi:10.1099/jgv.0.000422

18. SIGA Technologies. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial to Assess Safety, Tolerability, and PK of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246 When Administered as a Single Daily Oral Dose for 14 Days in Volunteers in the Fed State. NCT00907803. Published 2010. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907803>

19. SIGA Technologies. An Expanded Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti Orthopoxvirus Compound Tecovirimat When Administered Orally for 14 Days in Subjects. Published 2017. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474589>

20. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med.* 2018;379(1):44-53. doi:10.1056/NEJMoa1705688

21. SIGA Technologies. A Phase I Randomized, Double-Blind, Crossover, Exploratory Study of the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Form I Versus Form V Capsules of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246® in Fed Normal Healthy Volunteers. Published 2015. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0072868>

22. SIGA Technologies. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TPOXX When Administered Orally for 28 Days in Adult Subjects. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971109>

23. SIGA Technologies. A Post Marketing Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TPOXX In Adult Subjects Weighing More Than 120 KG. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392739>

24. ISRCTN - ISRCTN13846827: Phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and taste of tecovirimat pediatric formulations. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.isrctn.com/ISRCTN13846827>

25. U.S. Army Medical Research and Development Command. Clinical Protocol to Treat Individuals With Tecovirimat (ST-246) After Exposure to Orthopox Viruses. Published 2021. Accessed July 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02080767>

26. ISRCTN - ISRCTN43307947: Expanded access protocol for the use of tecovirimat for the

treatment of monkeypox infection. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.isrctn.com/ISRCTN43307947>

27. A Phase 4, Observational Field Study to Evaluate TPOXX in Patients With Smallpox. ClinicalTrials.gov. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972111>

28. Australian New Zeland Clinical Trial Registry (ANZCTR). Trial registered on ANZCTR. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616001657415>

29. 3 Stocks To Play The Potential Monkeypox Pandemic. Seeking Alpha. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://seekingalpha.com/article/4526017-moderna-2-0-3-stocks-to-play-the-potential-monkeypox-pandemic>, <https://seekingalpha.com/article/4526017-moderna-2-0-3-stocks-to-play-the-potential-monkeypox-pandemic>

30. World Health Organization (WHO). Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox. Published 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>

32. Government of Canada. Interim guidance on infection prevention and control for suspect, probable or confirmed monkeypox within healthcare settings. Published July 31, 2022. Accessed July 31, 2022. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/monkeypox/health-professionals/interim-guidance-infection-prevention-control-healthcare-settings.html>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud