

Relatório de **recomendação**

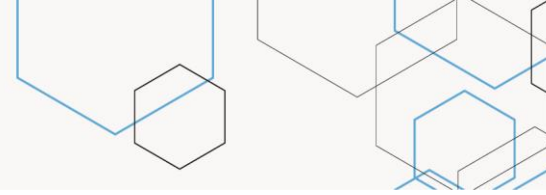
M E D I C A M E N T O

Junho / 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.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Andressa Araújo Braga

Bruno Monteiro Barros

Bernardo Tura

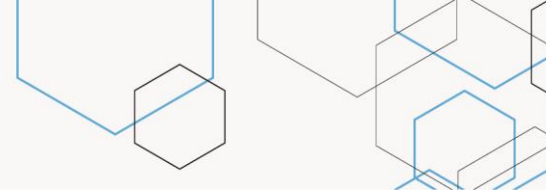
Carlos Alberto da Silva Magliano

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa Santos

Milene Rangel da Costa

Ricardo Fernandes



MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

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

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

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

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



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. História natural da -19.....	12
Figura 2. Fluxograma de seleção das evidências.....	18
Figura 3. Análise de tempo-até-evento da hospitalização ou morte até o dia 29 considerando a população da análise intenção de tratar modificada.....	21
Figura 4. Incidência de hospitalização ou morte no dia 29 na população com intenção de tratar modificada, de acordo com os subgrupos.....	22
Figura 5. Avaliação de risco de viés segundo ferramenta RoB-2 da Cochrane	27
Figura 6. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do molnupiravir para pacientes com -19.	32
Figura 7. Comparação indireta da eficácia dos medicamentos molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir em evitar hospitalização ou morte. MOLP: molnupiravir; NMV/R: nirmatrelvir/ritonavir	37
Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do molnupiravir vs. nirmatrelvir/ritonavir	38
Figura 9. Preço máximo considerado para o molnupiravir não sofrer dominância do nirmatrelvir-ritonavir	39
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.....	42
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.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes na linha de base	20
Tabela 2. Resultados de eficácia do estudo MOVE-OUT por população	21
Tabela 3. Estudos incluídos na metanálise em rede da OMS.....	23
Tabela 4. Resultados da metanálise em rede realizada pela Organização Mundial de Saúde	24
Tabela 5. Descrição dos estados de transição do modelo de custo-efetividade	31
Tabela 6. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.....	35
Tabela 7. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	36
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade do medicamento molnupiravir	38
Tabela 9. Número de eventos no modelo relacionados à internação em enfermaria e UTI, e mortalidade	39
Tabela 10. População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em dezembro 2021.	40
Tabela 11. População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em janeiro 2022.	40
Tabela 12. Estimativa da população elegível ao molnupiravir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.	40



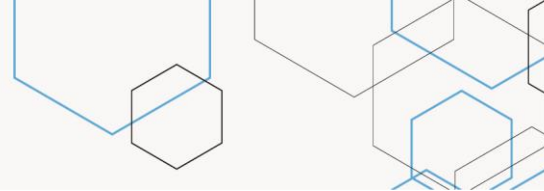
Tabela 13. Estimativa da população em tratamento com molnupiravir nos próximos cinco anos com base no <i>market share</i>	41
Tabela 14. Custos com o tratamento da população de acordo com o <i>market share</i>	41
Tabela 15. Impacto orçamentário do molnupiravir na população 1 (base casos Covid-19dezembro 2021).	42
Tabela 16. Impacto orçamentário do molnupiravir na população 2 (base casos Covid-19janeiro 2022).	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 3. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do molnupiravir no tratamento da -19. ...	16
Quadro 4. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.	16
Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	17
Quadro 6. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	28
Quadro 7. Vantagens e desvantagens do uso do molnupiravir para o tratamento da -19	29



1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO.....	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos.....	17
6.2 Descrição dos estudos selecionados	18
6.3 Outros resultados divulgados	23
6.4 Risco de viés e qualidade da evidência (GRADE)	27
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	28
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1 Análise de custo-efetividade	31
7.2 Análise de impacto orçamentário	40
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	43
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43
9.1 Diretrizes Internacionais.....	43
9.2 Relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	45
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	47
12. REFERÊNCIAS	48



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%). 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: A análise de custo-efetividade realizada em que o molnupiravir foi comparado ao nirmatrelvir/ritonavir (medicamento recentemente incorporado ao SUS para a mesma indicação) mostrou que o molnupiravir é uma tecnologia dominada já que resulta em maior custo e menor efetividade. Em um cenário em que o preço do medicamento sofresse uma redução do preço do tratamento para um valor equivalente a aproximadamente 20% do valor proposto poderia tornar o molnupiravir uma alternativa viável em termos econômicos.

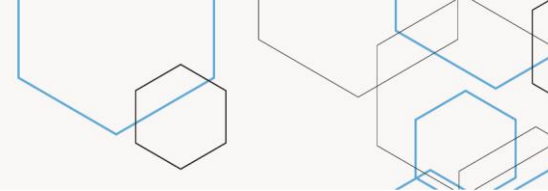
Análise de impacto orçamentário: A incorporação do molnupiravir para uma população elegível composta por pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e pacientes adultos imunodeprimidos independentemente da idade resultaria em uma possível economia estimada em R\$ 46.341.179,81 em 5 anos considerando-se a incidência de casos observada em dezembro de 2021 e R\$ 478.396.746,63 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.

Considerações finais: O molnupiravir provavelmente reduz o risco de hospitalização em pacientes com Covid-19 leve à moderada e que apresentam risco de agravamento da doença. O efeito absoluto é modesto e significativamente inferior ao de outro medicamento já incorporado para mesma indicação. O medicamento é potencialmente 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 desconhecidos.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram 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 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.



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).

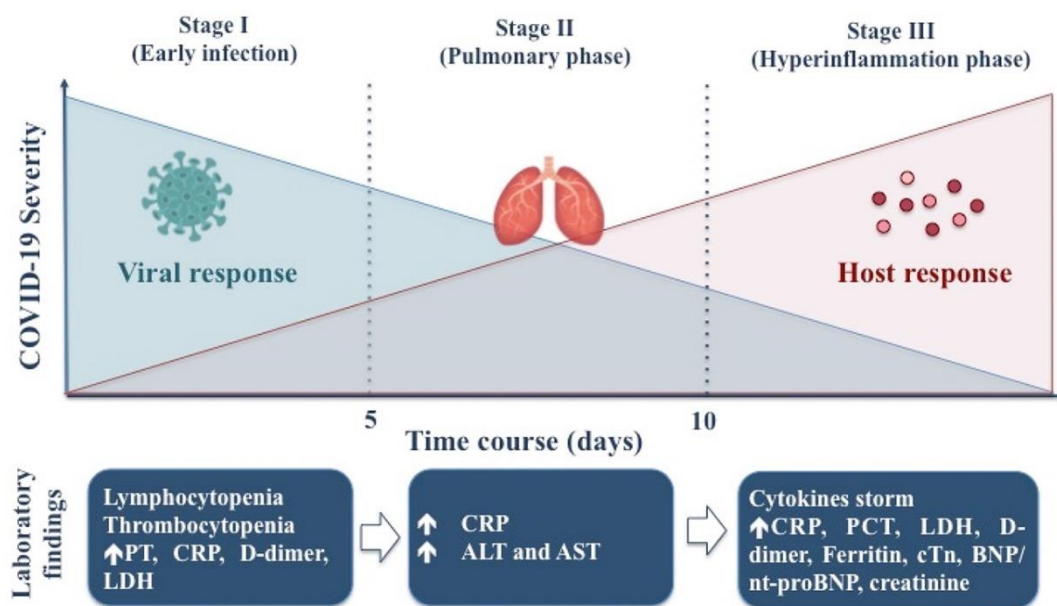
Além disso, diferentes estudos sugerem que a eficácia das vacinas varia de acordo com características individuais, em especial a idade. Um estudo brasileiro que avaliou cerca de 75 milhões de pessoas vacinadas com os principais imunizantes disponíveis no país (AstraZeneca e CoronaVac), mostrou que a 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 hematopoiéticas (TCTH);
- Em uso de drogas imunossupressoras;
- Vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV/Aids) com CD4 <200 céls/mm³;
- Em uso de corticoides em doses ≥20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por ≥14 dias;
- Em uso de drogas modificadoras da resposta imune;
- Em hemodiálise;
- Com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (reumatológicas, auto inflamatórias, doenças intestinais inflamatórias).

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

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



Fonte: Reproduzido de Caccio et al (32)

Figura 1. História natural da -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 β -D-N⁴-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 2 apresenta as principais características da tecnologia

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

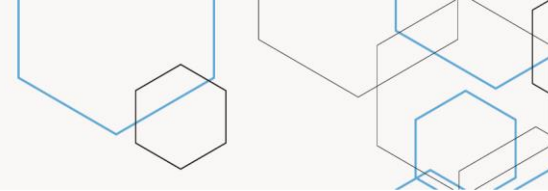
Tipo	Medicamento
Princípio ativo	molnupiravir
Nome comercial	Lagevrio®
Apresentação	Cápsulas gelatinosas duras contendo 200 mg de molnupiravir
Detentor do registro	MSD International GmbH, Patheon Pharmaceuticals Inc., Patheon Inc. , Merck Sharp & Dohme Corp. , Sharp Corporation (Processo: 25351.932890/2021-02)
Fabricante	Fabricado por: MSD International GmbH, Patheon Pharmaceuticals Inc., Patheon Inc. , Merck Sharp & Dohme Corp. , Sharp Corporation Importado por:
Indicação aprovada na Anvisa	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.
Indicação proposta	Adultos com Covid-19 leve à moderada não hospitalizados que apresentam alto risco de agravamento da doença.
Posologia e Forma de Administração	800 mg de molnupiravir de 12h em 12h por 5 dias
Patente	EMORY UNIVERSITY patente de invenção nº BR 112020010581-3 https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/patentes-de-medicamentos-covid-19

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 ≥ 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 3).

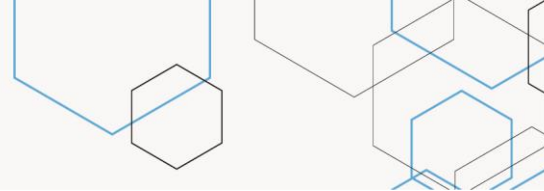
Quadro 3. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do molnupiravir no tratamento da covid-19.

Registro e país	Fase	Intervenção e comparador	População (N estimado)	Status
Tratamento de Covid-19 leve à moderada				
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
Prevenção da Covid-19				
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
Tratamento da Covid-19 grave				
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 4. 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 4. Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19 leve a moderada, não hospitalizados, com alto risco de agravamento da doença
Intervenção	Molnupiravir
Comparador	Sem restrição
Desfechos	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 5. 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 5. 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.

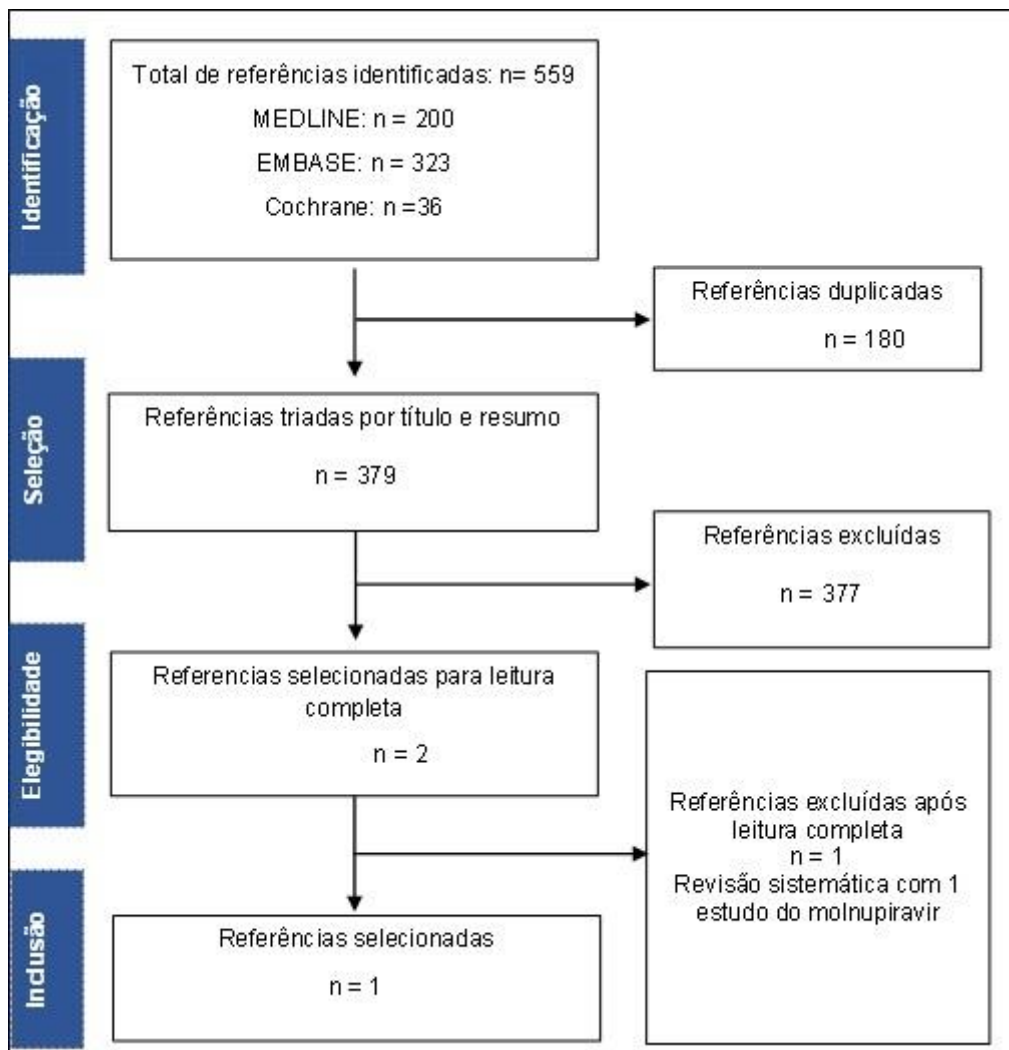


Figura 2. Fluxograma de seleção das evidências

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 ≥ 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/1,73m²
- 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 – nº (%)	384 (53,4)	351 (49)	735 (51,3)
Faixa etária – nº (%)			
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– nº (%)			
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– nº (%)			
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 – nº (%)			
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 – nº (%)	342 (47,8)	342 (47,2)	684 (47,7)
Amostra de RNA SARS-CoV-2 nasofaríngea, ensaio qualitativo – nº (%)			
◇			
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 – nº (%)			
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.

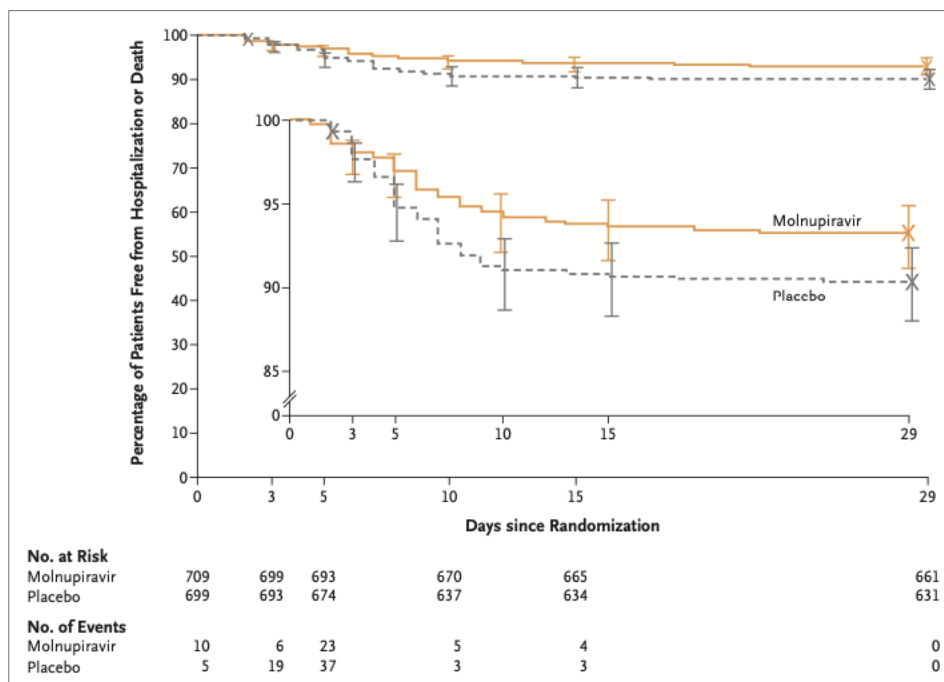
‡Dados perdidos, amostras inválidas, testes não realizados, ou resultados relatados como “desconhecido” são todos categorizados como desconhecido e não são apresentados individualmente.

‡ “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).

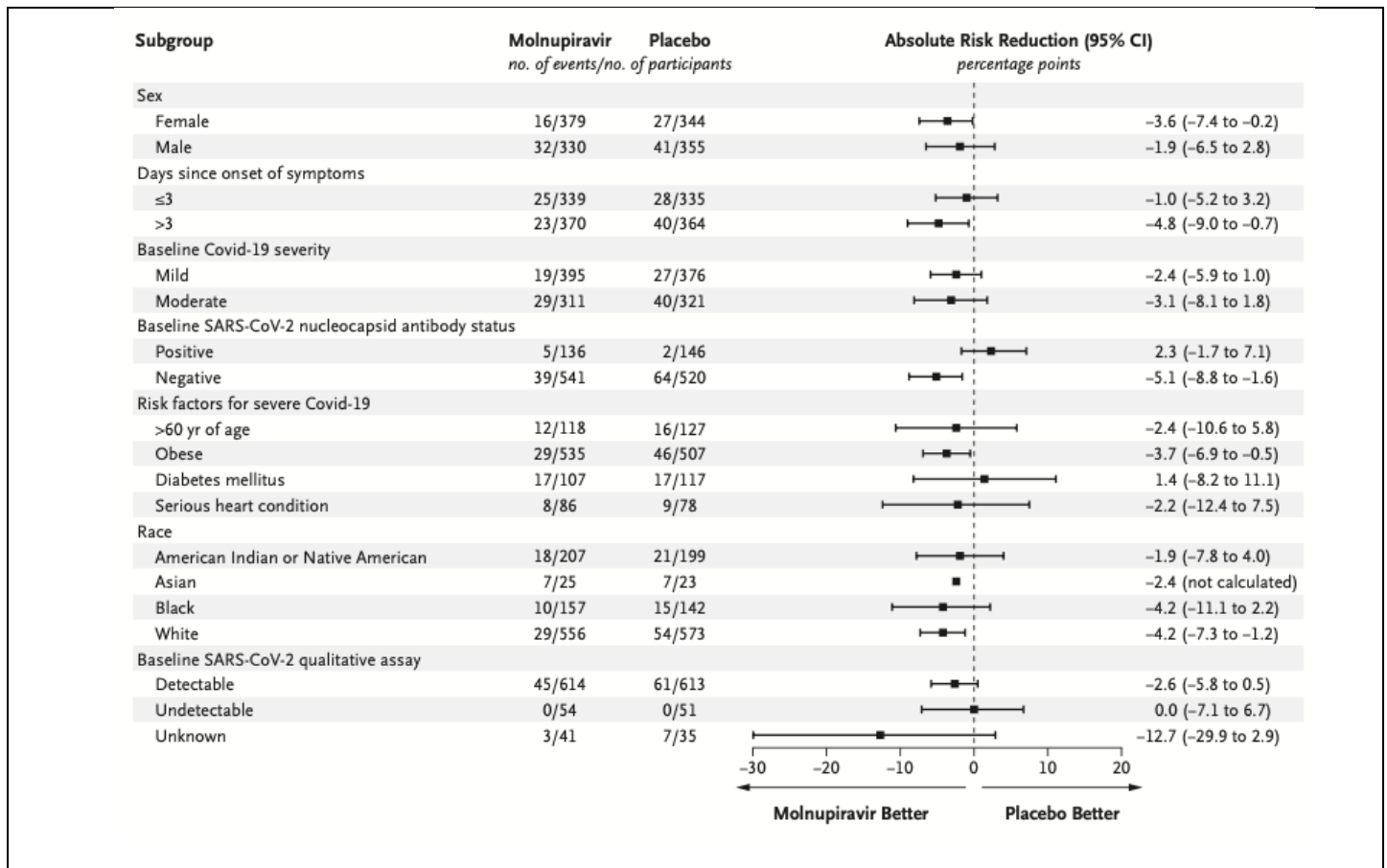
Tabela 2. Resultados de eficácia do estudo MOVE-OUT por população

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 reprodutíveis. 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.

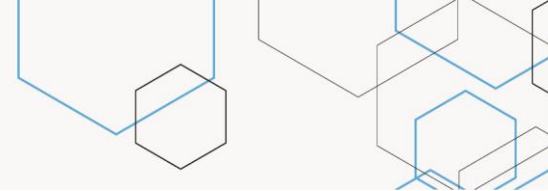
Organização Mundial da Saúde (OMS)

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) ¹ / Fase 2	Publicado	202	Estados Unidos	Múltiplas doses	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos
Khoo et al (48) ¹ / Fase 1	Publicado	18	Reino Unido	Múltiplas doses	Mortalidade Eventos adversos
Krishnan 2021 (54) ¹ 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) ¹ /Fase 3	Resultados divulgados em evento	1.218	Índia	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos
Vyas 2021 (55) ¹ CTRI/2021/08/035424 /Fase 3	Pre-print	1.220	Índia	Molnupiravir 800 mg 2 x dia/5 dias	Mortalidade Hospitalização Eventos adversos

¹Sem 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>)

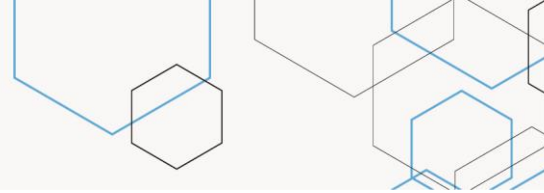
De acordo com os resultados da metanálise em rede, o molnupiravir provavelmente reduz a hospitalização de pacientes de alto risco (OR = 0,54; IC95% 0,3 – 0,89). O efeito absoluto para este desfecho foi de menos 43 internações para cada 1.000 pacientes tratados com o medicamento. O molnupiravir provavelmente 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.

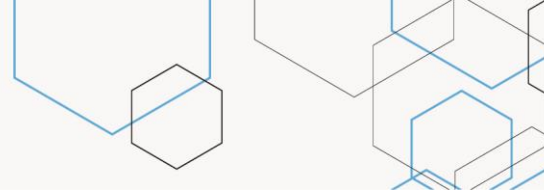
Finalmente, o estudo de fase 2 de Fischer et al. (2021) (40) teve por objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e atividade antiviral do molnupiravir. Foram incluídos 46 pacientes adultos, não vacinados, com Covid-19 leve a moderada que receberam de 400 mg ou 800 mg de molnupiravir ou placebo. A incidência 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 β -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.



Outro aspecto avaliado no relatório do CDER é o risco de que as mutações causadas pelo molnupiravir no RNA viral possam resultar em mudanças genéticas, inclusive mutações na proteína Spike do vírus, que impactem a susceptibilidade viral aos agentes antivirais, ao sistema imunológico do hospedeiro ou às vacinas. De acordo com os resultados dos estudos realizados pela Merck, existem evidências de que o tratamento com molnupiravir pode aumentar a emergência de populações de SARS-CoV-2 com mutações na proteína Spike. No entanto, ainda existe muita incerteza quanto às implicações destes achados à saúde individual ou pública.

O relatório conclui que considerando-se os resultados dos testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* apresentados pela Merck e o curto tempo de duração do tratamento, o potencial do molnupiravir de provocar mutagenicidade em humanos é baixo. De acordo com o relatório, ensaio de carcinogênese em animais estão em andamento. Por outro lado, os achados relacionados à embriotoxicidade e ao desenvolvimento de ossos e cartilagens e a falta de estudos de toxicidade em animais jovens, indicam que possivelmente existem riscos desconhecidos do uso do medicamento em gestantes e lactantes, bem como em pacientes pediátricos (65). Diante desse risco, o FDA recomendou que mulheres com potencial de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos por quatro dias após o término do tratamento. Homens que mantêm relações sexuais com mulheres com potencial de engravidar devem utilizar métodos para prevenir gravidez por até três meses após o fim do tratamento (56).

6.4 Risco de viés e qualidade da evidência (GRADE)

A avaliação de risco de viés foi realizada com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB2) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. A avaliação foi realizada apenas com o estudo de Bernal et al (49), já que foi o único que avaliou o desfecho de relevância clínica, a saber hospitalização ou morte no 29º dia.

Este estudo apresentou baixo risco de viés como apresentado na Figura 5.

<u>Estudo</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>			
Bernal et al	Molnupiravir	Placebo	Hospitalização ou morte D29	+	+	+	+	+	+	+	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 5px;">+</div> <div>Baixo risco</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 5px;">!</div> <div>Algumas preocupações</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 5px;">-</div> <div>Alto risco</div> </div>	
											D1	Processo de randomização
											D2	Desvios das intervenções pretendidas
											D3	Dados faltantes
											D4	Medida de desfecho
											D5	Seleção de resultados reportados

Figura 5. Avaliação de risco de viés segundo ferramenta RoB-2 da Cochrane

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 6. 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)	
Desfecho: Hospitalização ou morte (seguimento: 29 dias)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	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 medicamento mostrou-se efetivo para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 leve à moderada e que apresentam risco aumentado de progressão à doença grave. 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). Considerando o curto tempo de tratamento e os potenciais benefícios do medicamento, o FDA concluiu que a relação de risco-benefício seria favorável ao medicamento,

concedendo então, a autorização de uso emergencial, mas estabelecendo algumas condições, dentre elas a realização de testes adicionais de mutagenicidade em células germinativas de roedores *Big Blue* machos (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.

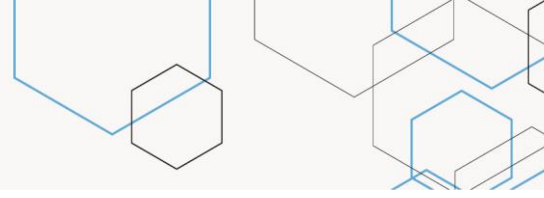
Há que se ponderar alguns aspectos relacionados à eficácia do medicamento ainda não estão totalmente esclarecidos. Um deles é a diferença na eficácia, medida como a redução do risco de hospitalização ou morte, observada na análise interina (7,3% no grupo do molnupiravir e 14,1% no grupo placebo) e na 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. Além disso, de acordo com os resultados do estudo MOVE-OUT, não foi observada diferença de efeito entre o molnupiravir e o placebo no subgrupo de pacientes com sorologia positiva para o SARS-CoV-2. 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.

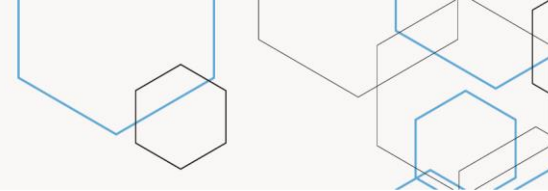
O Quadro 7 apresenta um resumo das vantagens e desvantagens do medicamento molnupiravir no tratamento da Covid-19.

Quadro 7. Vantagens e desvantagens do uso do molnupiravir para o tratamento da Covid-19

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> - Opção de tratamento para pacientes não hospitalizados que apresentam alto risco de progressão à doença grave. - Medicamento de administração oral. - Medicamento bem tolerado e associado a baixa incidência de eventos adversos graves. - Estudos <i>in vitro</i> indicam que o molnupiravir mantém sua ação antiviral contra a variante ômicron. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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



	<p>difíceis de serem asseguradas o que pode afetar a segurança do tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none">- As diferenças na magnitude do efeito observado na análise interim e na análise final ainda não foram elucidadas.- Significativa imprecisão nos resultados de forma que a qualidade da evidência foi considerada moderada.- 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.
--	--



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

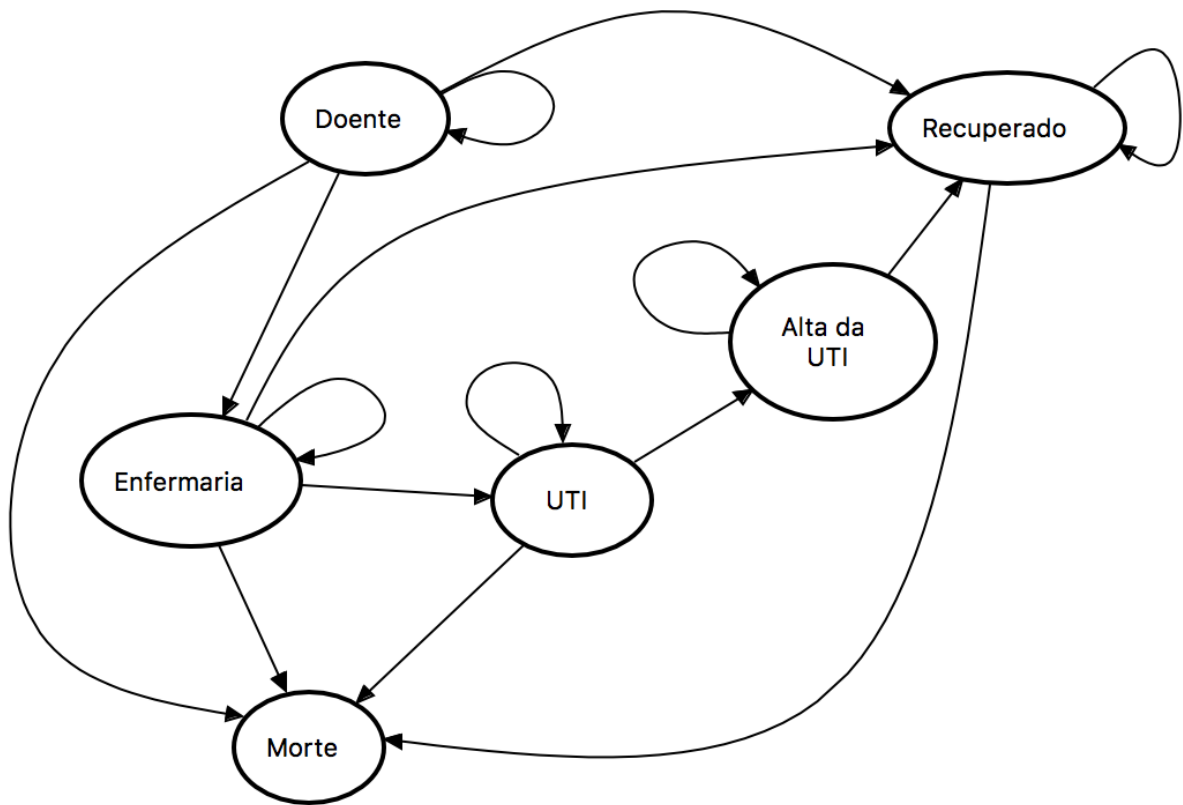


Figura 6. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade do uso do molnupiravir para pacientes com Covid-19.

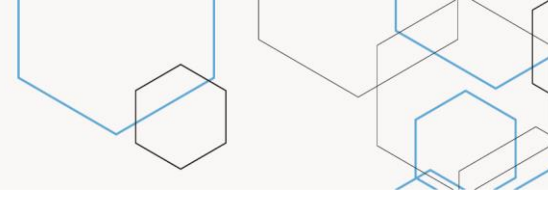
Fonte de dados

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

- *Dados referentes aos pacientes em tratamento ambulatorial:* base pública do SGL, nos arquivos das notificações de síndrome gripal;
- *Dados referentes aos pacientes internados:* base pública SRAG
- *Dados referentes à mortalidade por qualquer causa:* base pública do SIM, 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 perfil. 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 existentes na base SGL e o número total de casos registrado 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 existentes 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 existentes na base STAG e o de casos totais (bases SGL e SRAG). O risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos de Covid-19 internados 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:

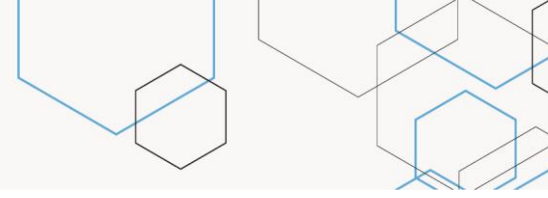
- Internação sem CTI: número de dias entre a data de internação e data de alta ou óbito;
- Internação antes do CTI: número de dias entre a internação e a data de entrada no CTI;
- Internação no CTI: número de dias entre a data de entrada e de saída no CTI;
- Internação após CTI: número de dias entre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

A coorte de pacientes que fizeram uso do molnupiravir foi comparada ao medicamento nirmatrelvir/ritonavir recentemente incorporado ao SUS para a mesma indicação do molnupiravir.

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 hemodialis nos pacientes internados. O cálculo está apresentado na aba “diálise” da planilha de AIO.

Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) 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.

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

Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicados pelo fator de correção (2,8) 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

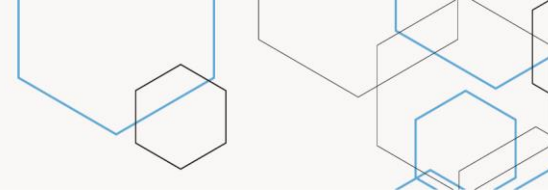
Os casos de infecção por Covid-19 com necessidade de internação hospitalar, mas sem necessidade de CTI, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 6.358,76 (custo da diária em enfermaria somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo está apresentado na 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\$ 224 por tratamento, considerando a taxa de conversão do câmbio de 05/05/2022 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 relativa dos medicamentos molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir quanto ao desfecho hospitalização ou morte são provenientes da comparação indireta (não publicada) entre os medicamentos realizada pelos pareceristas e cujos resultados são apresentados na Figura 7. Os estudos incluídos na análise referem-se aos ensaios clínicos pivotais dos respectivos medicamentos (49,73).

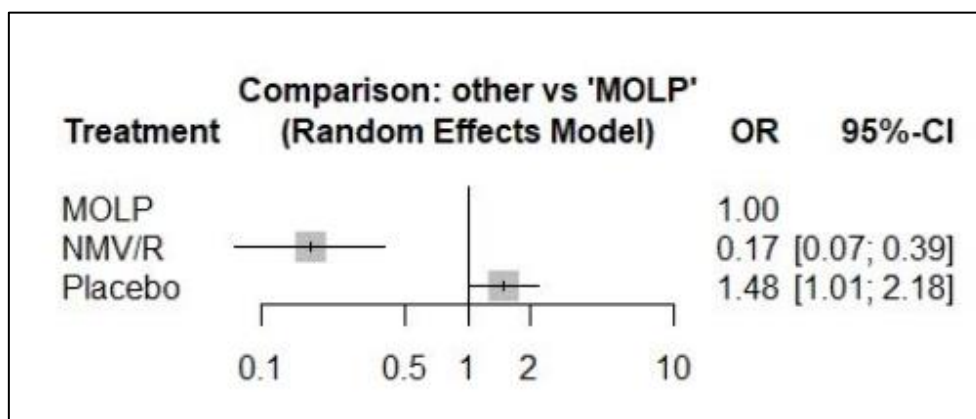
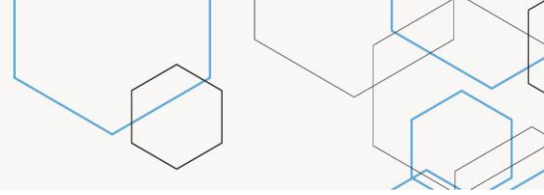


Figura 7. Comparação indireta da eficácia dos medicamentos molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir em evitar hospitalização ou morte. MOLP: molnupiravir; NMV/R: nirmatrelvir/ritonavir



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 superior e efetividade média inferior ao nirmatrelvir/ritonavir, o que o torna uma alternativa dominada. A Tabela 8 apresenta os resultados médios 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)
Nirmatrelvir/ritonavir	1.613,54	0,82			
Placebo	1.646,66	0,61	33,01	-0,21	-156,52
Molnupiravir	2.467,41	0,69	853,77	-0,13	- 6.558,98

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. O molnupiravir permanece dominado em 100% das simulações, ou seja, com maior custo e menor efetividade que o nirmatrelvir/ritonavir (Figura 8).

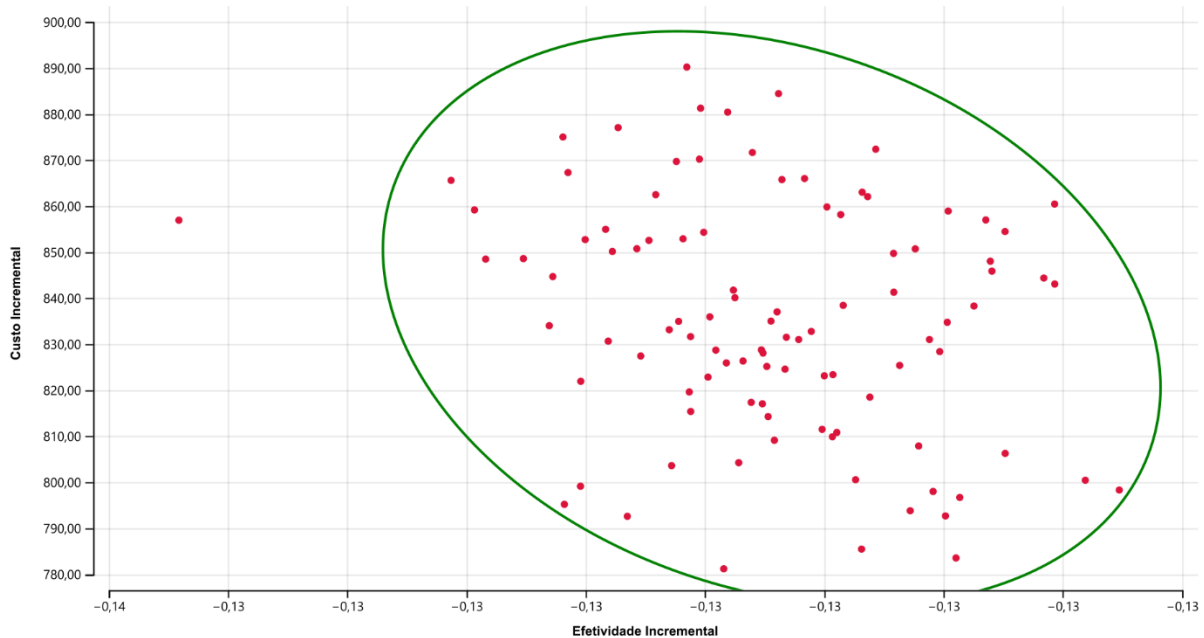


Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do molnupiravir vs. nirmatrelvir/ritonavir

Uma análise de cenários (Figura 9) foi realizada para verificar a que preço o molnupiravir deixaria de ser dominado pelo nirmatrelvir/ritonavir. Ao preço de US\$ 52,68 ou menor, o molnupiravir deixaria de ser uma tecnologia dominada e tornar-se-ia uma alternativa possível sem que resultasse em ineficiência econômica ao SUS caso incorporado.

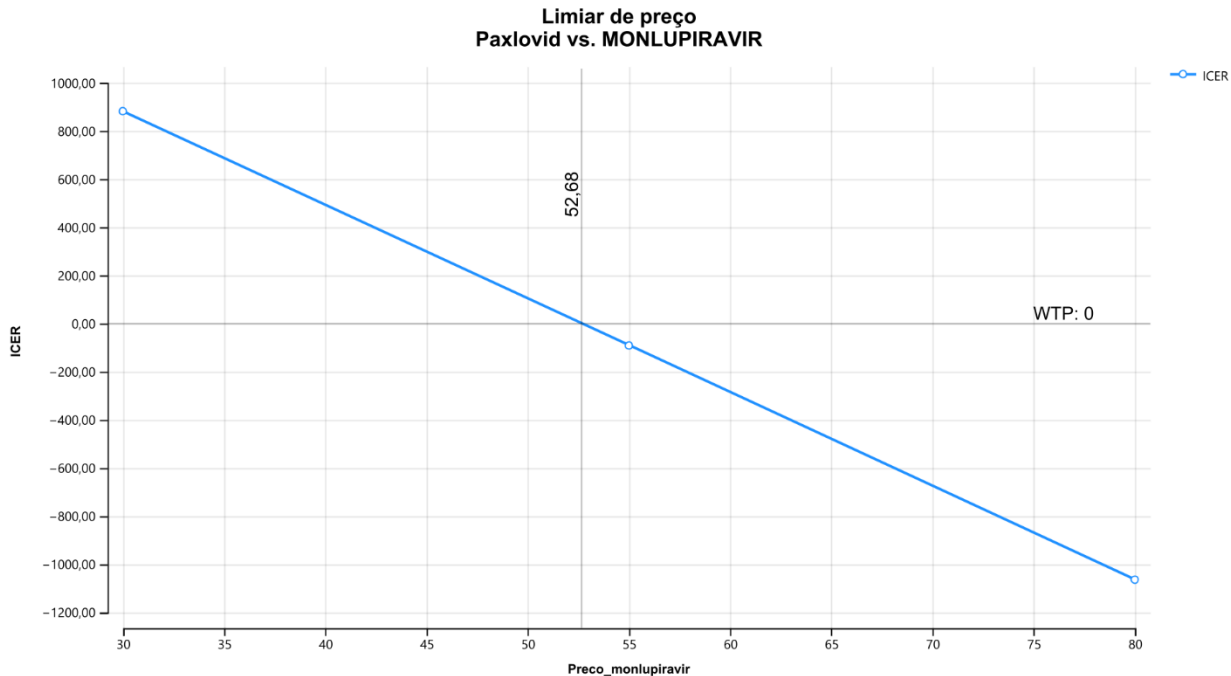


Figura 9. Preço máximo considerado para o molnupiravir não sofrer dominância do nirmatrelvir-ritonavir

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

Eventos a cada 100 mil pacientes	Enfermaria (%)	UTI (%)	Morte Enfermaria (%)	Morte UTI (%)
Sem medicamento	25.639 (26)	3.555 (3,5)	17.066 (17)	2.194 (2,2)
Molnupiravir	18.293 (18,2)	2.323 (2,3)	10.005 (10)	1.365 (1,4)
Nirmatrelvir/ritonavir	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 ômicron. A população elegível foi constituída por pacientes idosos (idade ≥ 65 anos) e pacientes adultos imunodeprimidos independentemente da idade (63). Com isso, a população elegível estimada para o cenário 1 foi de 159.648 casos (Tabela 10) e 1.648.104 para a o cenário 2 (população 2) (Tabela 11).

Tabela 10. População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em dezembro 2021.

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

Tabela 11. População elegível ao tratamento com molnupiravir com base no número de casos em janeiro 2022.

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

Com base 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 12. Estimativa da população elegível ao molnupiravir nos próximos cinco anos com base na taxa de crescimento populacional.

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

A escolha do *market share* para o molnupiravir considerou um cenário em que o medicamento nirmatrelvir/ritonavir já se encontra incorporado ao SUS. Assumiu-se, então, que o *market share* do molnupiravir corresponderia a um décimo daquele estimado para o nirmatrelvir/ritonavir, ou seja, 1% no primeiro ano com aumento de 1 ponto percentual ao ano, de forma que no quinto ano o *market share* seria de 5%. A Tabela 13 apresenta o número estimado de pacientes que seriam tratados com molnupiravir considerando-se este *market share*:

Tabela 13. 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	1%	1.596	16.481
Ano 2	2%	3.348	34.565
Ano 3	3%	5.267	54.369
Ano 4	4%	7.364	76.018
Ano 5	5%	9.652	99.644

Os custos do tratamento com molnupiravir (US\$ 224,00 por tratamento, câmbio 1 US\$: 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 13 estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14. Custos com o tratamento da população de acordo com o *market share*.

Ano	População 1		População 2	
Ano 1	R\$	1.788.057,60	R\$	18.458.764,80
Ano 2	R\$	3.750.034,01	R\$	38.712.956,29
Ano 3	R\$	5.898.616,63	R\$	60.893.551,16
Ano 4	R\$	8.247.315,57	R\$	85.140.019,22
Ano 5	R\$	10.810.513,69	R\$	111.600.839,71

Na presente análise, utilizou-se o risco médio de internação estimado na microssimulação 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 os limites superior e inferior 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 46 milhões de reais para a população 1 e 478 milhões de reais para a população 2 (Tabelas 15 e 16).

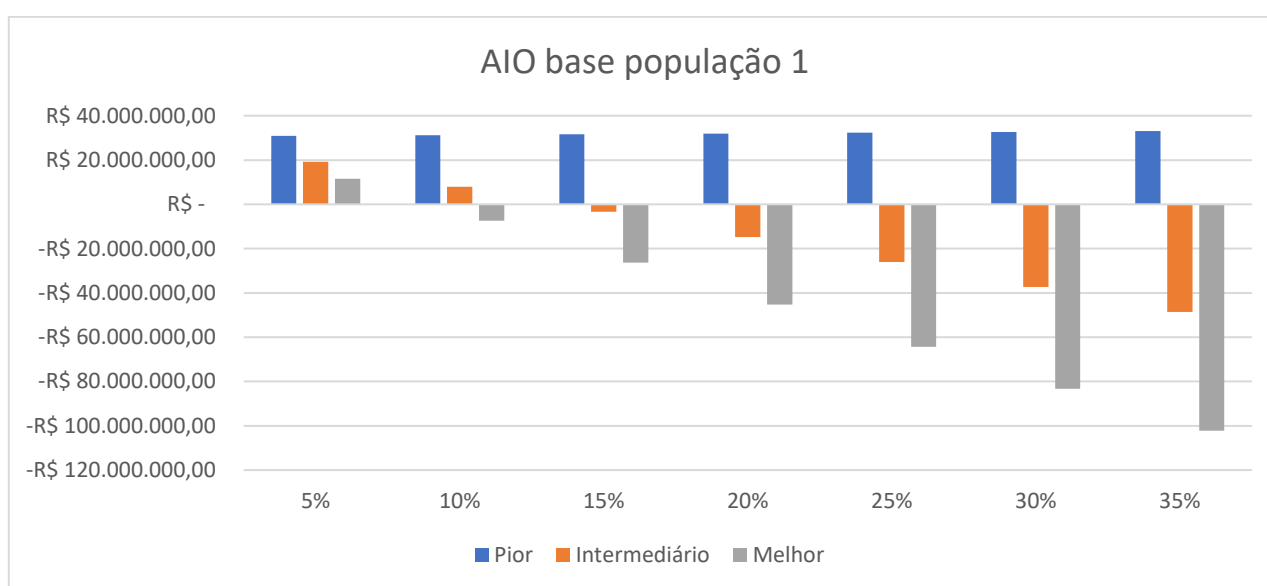
Tabela 15. Impacto orçamentário do molnupiravir na população 1 (base casos Covid-19 dezembro 2021).

	Cenário atual	Cenário população 1	Incremental
Ano 1	R\$ 1.453.318.862,22	R\$ 1.450.601.631,35	-R\$ 2.717.230,87
Ano 2	R\$ 1.523.998.767,07	R\$ 1.518.300.008,72	-R\$ 5.698.758,35
Ano 3	R\$ 1.598.116.079,28	R\$ 1.589.152.216,37	-R\$ 8.963.862,91
Ano 4	R\$ 1.675.837.971,80	R\$ 1.663.304.896,53	-R\$ 12.533.075,28
Ano 5	R\$ 1.757.339.747,82	R\$ 1.740.911.495,42	-R\$ 16.428.252,40
Total	R\$ 8.008.611.428,20	R\$ 7.962.270.248,39	-R\$ 46.341.179,81

Tabela 16. Impacto orçamentário do molnupiravir na população 2 (base casos Covid-19 janeiro 2022).

	Cenário atual	Cenário população 2	Incremental
Ano 1	R\$ 15.003.135.837,02	R\$ 14.975.084.880,72	-R\$ 28.050.956,29
Ano 2	R\$ 15.732.790.038,13	R\$ 15.673.959.696,18	-R\$ 58.830.341,94
Ano 3	R\$ 16.497.929.837,64	R\$ 16.405.392.641,32	-R\$ 92.537.196,33
Ano 4	R\$ 17.300.281.022,52	R\$ 17.170.897.557,05	-R\$ 129.383.465,46
Ano 5	R\$ 18.141.653.310,65	R\$ 17.972.058.524,05	-R\$ 169.594.786,60
Total	R\$ 82.675.790.045,96	R\$ 82.197.393.299,32	-R\$ 478.396.746,63

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.

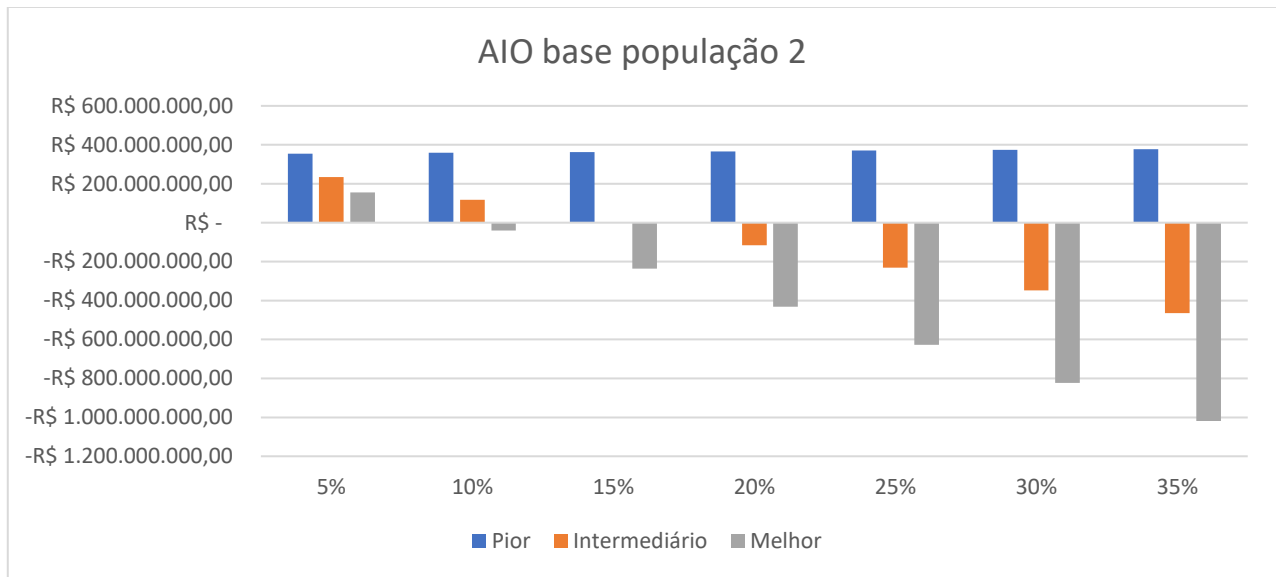


Figura 11. Impacto orçamentário em cinco anos com molnupiravir de acordo com o risco médio de internação hospitalar e cenários intermediário, pior e melhor na população 2.

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)

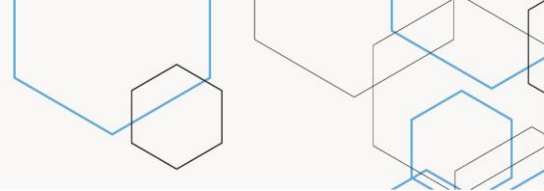
A agência de saúde *Indian Council of Medical Research (ICMR)* da Índia declarou que o molnupiravir não será incluído nas recomendações de tratamento da Covid-19 no país devido a sérias questões relacionadas à segurança do medicamento como teratogenicidade, mutagenicidade e possíveis danos a músculos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

10. 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 desse estudo, os pacientes tratados com molnupiravir apresentaram redução de risco absoluto de hospitalização ou morte (diferença de -3%, 95% IC, -5,9 a -0,1%) e uma razão de risco de hospitalização ou morte foi igual a 0,69. No entanto, este último resultado não alcançou significância estatística.

Não há evidências sobre a eficácia do medicamento em pacientes vacinados e é razoável supor que o benefício do uso do molnupiravir nesta população seja ainda menor ou inexistente. 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, principalmente no que diz respeito aos efeitos prejudiciais a longo prazo, seja para os pacientes individualmente ou para população. O potencial mutagênico do



molnupiravir, a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos antivirais e da emergência de novas variantes são questões que ainda precisam ser avaliadas.

Diante da reduzida confiança nas evidências e aos riscos ainda desconhecidos do molnupiravir, 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.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram 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 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.

12. 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 N° 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. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1322–9.
14. Kappelman MD, Weaver KN, Bocchieri M, Firestine 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, Nusschag 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, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1345–50.
25. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Oct;80(10):1355–6.
26. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Aug;27(8):1173.e1-1173.e4.
27. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski 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-19vaccine 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-19vaccination 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
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. Extance 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. β -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, Butterson 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-19 rapid 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-19 rapid 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-19 Clinical 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-19 Therapeutics 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>

