

Nota Técnica da Sociedade Brasileira de Infectologia

Incorporação, Indicação e Distribuição de Medicamentos para a Covid-19 no SUS

São Paulo, 05 de outubro de 2022.

A **Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)**, por meio de seu **Comitê Científico de Covid-19 e Infecções Respiratórias** vem expressar preocupação em relação aos processos de incorporação, indicação e distribuição pelo SUS de medicamentos já aprovadas pela ANVISA para o tratamento e prevenção da covid-19, mas que até o momento não estão disponíveis para uso no setor público.

É fundamental lembrar que apesar do número de hospitalizações e óbitos por covid-19 ter reduzido importantemente por conta do avanço da vacinação, que, somente nesse último mês de setembro/2022, dados totalizados pelo CONASS apontam que 7.321 brasileiros perderam a vida com o diagnóstico da doença, sendo que muitos deles poderiam se beneficiar de medicamentos terapêuticos ou estratégias preventivas contra a infecção pelo SARS-COV-2 aprovadas pela ANVISA, e discutidas neste documento ¹.

1. Nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r)

A associação de nirmatrelvir e ritonavir (NMV/r) é uma medicação antiviral que reduz substancialmente o risco de hospitalização e óbitos em pacientes com infecção confirmada pelo SARS-COV-2, e que estejam na fase inicial da doença (sem necessidade suplementar de oxigênio), estágio classificado como covid-19 leve ou moderada.

NMV/r teve aprovação emergencial pela ANVISA para pacientes com covid-19 leve a moderada com alto risco de agravamento da doença em março/2022, sendo que a CONITEC incorporou oficialmente a medicação para distribuição e uso no SUS em maio/2022 ^{2,3}.

Apesar de recentes notícias na imprensa informarem que lotes de NMR/r já foram recebidos pelo Ministério da Saúde, até o presente momento não houve distribuição da medicação para os estados da federação, e passados quase seis meses da aprovação da medicação, nenhum paciente foi tratado com essa que é a única opção terapêutica incorporada no SUS para casos leve/moderados da doença.

Outro ponto de extrema importância para que a utilização de NMV/r no âmbito do SUS reflita real benefício para a população é a equidade e amplitude da disponibilização da medicação em todos os cenários de atendimento, quer sejam serviços de saúde ambulatoriais primários, secundários e terciários de todas as regiões geográficas do país, bem como contemplar todos os grupos populacionais com alto risco de progressão para covid-19 grave, se incluindo nesse cenário indivíduos imunossuprimidos e idosos independente do status vacinal, como se recomenda nas próprias guias de aprovação da ANVISA e CONITEC ^{2,3}.

2. Baracitinibe

Baracitinibe é uma medicação de ação imunomoduladora, indicada em pacientes com covid-19 grave hospitalizados em uso de oxigênio com a finalidade de mitigar o perigoso efeito hiperinflamatório da infecção viral, um dos principais mecanismos responsáveis pela evolução para a fase crítica da doença, situação que demanda internação em leito de Unidade de Terapia Intensiva e está associada à alta mortalidade.

A ANVISA aprovou emergencialmente Baracitinibe para pacientes com covid-19 grave em setembro/2021, sendo que a CONITEC incorporou oficialmente a medicação para distribuição e uso no SUS em março/2022 ^{4,5}.

Dentre as principais demandas que se fazem necessárias em relação ao Baracitinibe estão maior clareza de como está sendo feita a distribuição da medicação entre o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), assim como os critérios de distribuição de Baracitinibe pelas SES aos diversos hospitais que atendem pacientes com covid-19 grave dentro cada unidade da federação.

3. Molnupiravir

Molnupiravir é uma medicação antiviral que reduz substancialmente o risco de hospitalização e óbitos em pacientes com infecção confirmada pelo SARS-COV-2, e que estejam na fase inicial da doença (sem necessidade suplementar de oxigênio), estágio classificado como covid-19 leve ou moderada.

Molnupiravir teve aprovação emergencial pela ANVISA para pacientes com covid-19 leve a moderada com alto risco de agravamento da doença em maio/2022, mas a CONITEC optou pela não incorporação da medicação para distribuição e uso no SUS em decisão publicada em setembro/2022, que está sendo questionada através de recurso oficial ^{6,7}.

A análise de eficácia do Molnupiravir foi baseada na fase 3 do estudo MOVE-OUT, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do medicamento no tratamento da Covid-19, laboratorialmente confirmada, nas formas leve a moderada, em pacientes adultos não hospitalizados, não vacinados e de alto risco de progredir para formas graves da doença e hospitalização ⁸. A incidência de hospitalização ou morte por qualquer causa no 29º dia de acompanhamento foi o desfecho primário avaliado para eficácia, enquanto a incidência de efeitos adversos foi usada como desfecho primário para avaliação da segurança ⁸.

Após a randomização de 1433 pacientes de alto risco de progressão para covid-19 grave no estudo MOVE-OUT houve superioridade do Molnupiravir em relação ao placebo; no grupo intervenção o risco de hospitalização ou óbito ao 29º dia de seguimento foi de 6,8%, contra 9,7% no grupo placebo, sendo a taxa de hospitalização ou morte aproximadamente 31% menor entre aqueles que usaram o Molnupiravir ⁸. Um óbito ocorreu no grupo do Molnupiravir, enquanto 9 ocorreram naqueles que usaram placebo, resultando num risco de óbito 89% menor naqueles que receberam o tratamento ⁸. Com relação à segurança, não houve diferença na ocorrência geral de efeitos adversos entre os grupos (30,4% no grupo do Molnupiravir, 33% no grupo placebo) ⁸.

Devido aos resultados de eficácia do estudo MOVE-OUT, diversas agência regulatórias sanitárias ao redor do mundo, como o *Food and Drugs Administration - FDA* (Estados Unidos),

European Medicines Agency - (Europa) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil) aprovaram o uso de Molnupiravir na indicação de tratamento da covid-19 em pacientes com a forma leve da doença (sem necessidade de uso suplementar de oxigênio) para indivíduos com alto risco de progressão para formas graves ⁶.

Recentemente a CONITEC aprovou a incorporação de outro antiviral oral na mesma indicação de tratamento de formas leves da covid-19, NMV/r, mas é fundamental apontar que essa opção terapêutica pode não ser aplicável a todos os pacientes que a necessitem, devido ao grande número de interações medicamentosas impeditivas, que pode chegar a 30-40% em estudos de vida real ⁹.

Dessa forma, é recomendável que a decisão de não incorporação de Molnupiravir pela CONITEC seja rediscutida, pois pelos argumentos expostos existe a preocupação de limitação do uso de NMV/r devido ao grande número de interações medicamentosas, e à necessidade de uma alternativa terapêutica nessa indicação clínica.

4. Rendesivir

Rendesivir é uma medicação antiviral de aplicação endovenosa aprovada pela ANVISA para utilização tanto em pacientes com infecção confirmada pela covid-19 leve a moderada (sem necessidade de oxigênio suplementar), quanto para casos graves hospitalizados em suporte não invasivo de oxigenioterapia ¹¹.

Na indicação para pacientes com covid-19 leve a moderada, o uso de Rendesivir por três dias em pacientes com maior chance de progressão para doença grave se verificou uma redução de risco relativo de 87% em comparação ao placebo avaliando o desfecho combinado hospitalização e óbitos no estudo de fase 3 (PINETREE) ¹².

Já para casos de pacientes com covid-19 grave, diversos estudos de fase 3 foram realizados comparando o uso de Rendesevir em comparação ao placebo em pacientes hospitalizados em suporte não invasivo de oxigenioterapia, sendo verificado benefício significativo em termos de redução de evolução para ventilação mecânica e óbitos, sendo inclusive estratégia terapêutica recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde setembro de 2022 ¹³.

A CONITEC em avaliação de Rendesivir para pacientes hospitalizados com covid-19 grave teve decisão de não incorporação em junho de 2021. No entanto, é recomendável que a decisão de não incorporação do Rendesivir pela CONITEC seja rediscutida, pelos argumentos expostos acima, especialmente porque importantes estudos sobre esse tópico foram publicados após essa resolução, inclusive o próprio documento citado da OMS.

5. Tixagevimabe e Cilgavimabe

Tixagevimabe e Cilgavimabe é uma medicação composta pela associação de dois anticorpos monoclonais de meia vida estendida de aplicação injetável intramuscular de dose única, com o objetivo de prevenir episódios de covid-19 em indivíduos de alto risco de progressão para doença grave, e foi avaliada através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase 3, (Estudo Provent) ¹⁴.

O desfecho primário foi a ocorrência ou não de qualquer episódio de infecção sintomática pelo SARS-COV-2 por seis meses, em pacientes de alto risco de progressão para

covid-19 grave, sendo que hospitalização e óbitos também foram considerados como desfechos secundários de importância ¹⁴.

Os resultados do estudo Provent mostraram redução de risco de 76,7% de infecção sintomática por covid-19 nos primeiros três meses naqueles que fizeram uso da intervenção, em comparação àqueles que receberam placebo, sendo que a proteção aumentou para 82,8% na análise de seis meses ¹⁴. O perfil de segurança de tixagevimabe e cilgavimabe foi bastante favorável e completamente comparável com o placebo, sendo que a maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ¹⁴.

Em relação aos desfechos secundários cinco pacientes evoluíram para covid-19 grave e dois para óbito pela doença no grupo placebo após seis meses, sendo que esses eventos não ocorreram nos indivíduos que usaram a intervenção, lembrando que pelo pequeno número de ocorrência de eventos graves não foi possível análise estatística desses dados ¹⁴.

É fundamental ressaltar que no cenário atual da covid-19 se demonstra concentração de evolução para covid-19 grave em indivíduos não vacinados, ou ainda em imunossuprimidos (transplantados de órgãos sólidos, neoplasias hematológicas, uso de imunomoduladores entre outras situações), além de idosos extremos e/ou com comorbidades, pois nesses indivíduos a efetividade vacinal tem se demonstrado com menor poder de proteção quando comparada com a população em geral ¹⁵.

Devido aos resultados de eficácia do estudo Provent, diversas agências regulatórias sanitárias ao redor do mundo, como o *Food and Drugs Administration - FDA (Estados Unidos)*, *European Medicines Agency - (Europa)* e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil) aprovaram o uso de tixagevimabe e cilgavimabe na indicação de profilaxia pré-exposição em pacientes de alto risco para covid-19 grave ¹⁶.

O surgimento de novas subvariantes derivadas da Ômicron ou de outras variantes de preocupação do SARS-COV-2 será sempre um desafio para a terapia baseada em anticorpos monoclonais, pois a seleção de mutações que conferem resistência à ação de algumas dessas medicações é fenômeno já verificado em diversos exemplos nessa pandemia.

Atualmente, a circulação de subvariantes potencialmente resistentes à combinação de tixagevimabe e cilgavimabe tem baixa prevalência em países com programas de monitoramento eficazes, porém é fundamental que o Brasil mantenha vigilância epidemiológica molecular para detectar tendências da presença da transmissão dessas subvariantes.

Conforme parecer já enviado durante o período de Consulta Pública nº 42-2022 da CONITEC aberto a colaborações da comunidade, a Sociedade Brasileira de Infectologia reitera ser favorável à incorporação de cilgavimabe + tixagevimabe no âmbito do SUS por entender ser intervenção fundamental na prevenção de infecção pelo SARS-COV-2 em indivíduos com alto risco de progressão para covid-19 grave e com menor eficácia vacinal citados acima.

Documento elaborado pelo Comitê Científico de Covid-19 e Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Infectologia - Gestão 2022-2024

Conheça o comitê em: <https://infectologia.org.br/sobre-a-sbi/comites/>

Referências:

1. Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS). Painel Nacional Covid-19. Disponível em <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/> (Acesso em 02/10/2022)
2. Brasil - Ministério da Saúde - Anvisa. Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir). Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/paxlovid-nirmatrelvir-ritonavir> (Acesso em 02/10/2022)
3. Brasil - Ministério da Saúde - CONITEC. Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/relatorio_nirmatrelvir_ritonavir_covid19.pdf (Acesso em 02/10/2022)
4. Brasil - Ministério da Saúde - Anvisa. Baricitinibe - Disponível <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/baricitinibe> (Acesso em 02/10/2022)
5. Brasil - Ministério da Saúde - CONITEC. Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220331_relatorio_723_baricitinibe_covid-19.pdf (Acesso em 02/10/2022)
6. Brasil - Ministério da Saúde - Anvisa. Molnupiravir - Disponível <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/molnupiravir> (Acesso em 02/10/2022)
7. Brasil - Ministério da Saúde - CONITEC. Molnupiravir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados com alto risco de agravamento da doença. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220622_relatorio_molnupiravir_covid-19.pdf (Acesso em 02/10/2022)
8. Bernal AJ, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *NEJM*. 2022;386(6):509-520.
9. Puenpatom A, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions with ritonavir-containing COVID-19 therapies. 24th Annual MAD-ID Meeting; May 18-21, 2022
11. Brasil - Ministério da Saúde - Anvisa. Rendesevir- Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/rendesevir> (Acesso em 02/10/2022)
12. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-315.
13. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. Disponível em <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379.long> (Acesso em 02/10/2022)
14. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-2200.
15. Embi PJ, Levy ME, Naleway AL, et al. Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19–Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults - Nine States, January–September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1553–1559
16. Brasil - Ministério da Saúde - Anvisa. Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/evusheld-r-fe0f-cilgavimabe-tixagevimabe> (Acesso em 02/10/2022)