

Lima, 30 de Diciembre de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 14-2022

Eficacia y seguridad de TECOVIRIMAT para el tratamiento de las personas afectadas por viruela del mono



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Eficacia y seguridad de TECOVIRIMAT para el tratamiento de las personas afectadas por viruela del mono

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre del 2022

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Maricela Curisinche Rojas
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Unidad Funcional de prevención y manejo de epidemias brotes y enfermedades transmisibles priorizadas del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

Lourdes Carrera Acosta¹

Revisores

Karen Huamán¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologias-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Eficacia y seguridad de TECOVIRIMAT para el tratamiento de las personas afectadas por viruela del mono.** Elaborado por Lourdes Carrera. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 014-2022.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
INTRODUCCIÓN	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	11
III. MÉTODO	11
IV. RESULTADOS	14
V. CONCLUSIONES	17
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	18
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	18
VIII. FINANCIAMIENTO	18
IX. REFERENCIAS	19
X. ANEXOS	20

MENSAJES CLAVE

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la infección de viruela del mono como emergencia de la salud pública el 23 de junio del 2022. En el Perú, hasta el 8 de noviembre se han confirmado 3 299 casos de viruela del mono, 2 562 se han detectado en el departamento de Lima (77.6%).
- La infección de viruela del mono cursa con síntomas caracterizados por fiebre, cefalea, linfoadenopatía, lesiones dérmicas tipo exantema y vesículas con una duración de aproximadamente 21 días. Se recomienda brindar un tratamiento de soporte y sintomático. En algunos casos las personas inmunocomprometidas pueden desarrollar una enfermedad severa.
- Tecovirimat es una terapia antiviral que está aprobada en Canadá para el tratamiento de la viruela del mono en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 13 kg según datos de laboratorio que demuestran eficacia contra el ortopoxvirus en estudios con animales, así como estudios de seguridad humana. El mecanismo de acción de Tecovirimat es inhibir la maduración y prevenir la liberación y propagación de partículas virales a otras células.
- La OMS señala que la atención clínica para la viruela del mono debe optimizarse por completo para aliviar los síntomas, controlar las complicaciones y prevenir las secuelas a largo plazo. El uso del Tecovirimat debe otorgarse en un contexto de investigación clínica con recopilación prospectiva de datos.

INTRODUCCIÓN

La viruela del mono, es causada por el virus del género Orthopoxvirus, de la familia Poxviridae, este incluye al virus variola (causante de la viruela). Se descubrió por primera vez en 1958, cuando ocurrieron dos brotes de una enfermedad similar a la viruela en colonias de monos mantenidos para la investigación, de ahí el nombre "viruela del mono". El primer caso humano de viruela del mono se registró en 1970 en la República Democrática del Congo durante un período de intensificación de los esfuerzos para eliminar la viruela. Desde entonces, la viruela del mono ha sido reportada en humanos en otros países de África central y occidental. En África, la infección la viruela del mono se ha detectado en algunas especies de roedores y primates. La información sobre la evolución natural de esta virosis es limitada, y es necesario ampliar más estudios para identificar el reservorio del virus de la viruela del mono y la forma en que se mantiene en la naturaleza.

Cuadro clínico

La infección tiene 3 fases: 1. Fase de incubación (5 a 7 días), en esta fase no hay transmisión. 2. Fase prodrómica: días 0 a 5, luego del inicio de síntomas caracterizado por fiebre, cefalea, linfadenopatía, dolor de espalda, mialgia, fatiga y adenopatías que lo caracterizan. Puede haber transmisión incluso en esta fase. Fase eruptiva: aparición de lesiones dérmicas tipo exantema desde maculopápulas (lesiones de base plana) a vesículas (ampollas llenas de líquido), pústulas y las subsiguientes costras se produce en unos 10 días. En esta fase es posible la transmisión de persona a persona. En base a la evidencia, no se cuentan con tratamientos específicos dirigidos hasta la fecha. Se recomiendan medidas de soporte y tratamiento sintomático: paracetamol, cuidados de la piel (limpieza frecuente).

Tecnología sanitaria

Tecovirimat es un medicamento antiviral indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones virales en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo: o Viruela o Viruela del mono o Viruela bovina Tecovirimat también está indicado para el tratamiento de las complicaciones provocadas por la replicación del virus de la viruela vacunoide tras la vacunación antivariólica en adultos y niños con un peso corporal de 13 kg como mínimo.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del Tecovirimat en las personas afectadas con viruela del mono.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar. Así también, se hizo una búsqueda en agencias que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

No se encontraron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica o evaluación de tecnologías sanitarias.

CONCLUSIONES

La evidencia en relación a la eficacia y seguridad del Tecovirimat es aún insuficiente para el tratamiento de las personas afectadas con viruela del mono.

PALABRAS CLAVES:

Monkeypox, Tecovirimat

I. INTRODUCCIÓN

El virus de la viruela del mono (MPXV) es un virus envuelto con un genoma de ADN de doble cadena de alrededor de 190 kb. Pertenece al género Orthopoxvirus de la familia Poxviridae. El género Orthopoxvirus también incluye el virus Vaccinia, el virus Cowpox, el virus Variola y varios otros Poxvirus patógenos animales. La viruela del mono, es causada por el virus del género Orthopoxvirus, de la familia Poxviridae, este incluye al virus variola (causante de la viruela). Se descubrió por primera vez en 1958, cuando ocurrieron dos brotes de una enfermedad similar a la viruela en colonias de monos mantenidos para la investigación, de ahí el nombre "viruela del mono"(1). El primer caso humano de viruela del mono se registró en 1970 en la República Democrática del Congo durante un período de intensificación de los esfuerzos para eliminar la viruela. Desde entonces, la viruela del mono ha sido reportada en humanos en otros países de África central y occidental (2). A inicios del mes de mayo de 2022, se identificaron varios casos de viruela del mono en el Reino Unido. En los días posteriores otros países de Europa, América y Oceanía reportaron casos de viruela del mono, entre ellos: Portugal, Canadá y España, Estados Unidos, Bélgica, Suecia y Australia seguido por Alemania, Países Bajos y Francia (3). Después de mayo de 2022, se confirmó una gran cantidad de pacientes con viruela del mono en países no endémicos de todo el mundo. Este brote inusual promovió que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara la viruela del mono como una "amenaza en evolución de preocupación moderada para la salud pública" el 23 de junio. Además, la OMS anunció que los brotes de viruela del mono en muchos países y regiones constituyen una "emergencia de salud pública de interés internacional" (PHEIC, por sus siglas en inglés) el 23 de julio de 2022(4). A partir del 13 de septiembre de 2022, se informaron 57,995 infecciones por el virus de la viruela del mono que fueron confirmadas por laboratorio en >100 países o regiones en todo el mundo. Seis regiones de la OMS, de estos, un total de 18 muertes fueron reportadas en 9 países (5). En el Perú hasta el 8 de noviembre se han confirmado 3 299 casos de viruela del mono, 2 562 se han detectado en el departamento de Lima (77.6%) (6).

1.1. Cuadro clínico

La infección tiene 3 fases: periodo de incubación (5 a 7 días), puede ser hasta 21 días. En esta fase no hay transmisión. Fase prodrómica: días 0 a 5, luego del inicio de síntomas caracterizado por fiebre, cefalea, linfadenopatía, dolor de espalda, mialgia, fatiga y adenopatías que lo caracterizan. Puede haber transmisión incluso en esta fase. Fase eruptiva: aparición de lesiones dérmicas tipo exantema desde maculopápulas (lesiones de base plana) a vesículas (ampollas llenas de líquido), pústulas y las subsiguientes costras se produce en unos 10 días. La eliminación completa de las costras puede tardar hasta tres semanas. En esta fase es posible la transmisión de persona a persona. En base a la evidencia, no se cuentan con tratamientos específicos dirigidos hasta la fecha. Se recomiendan medidas de soporte y tratamiento sintomático: paracetamol, cuidados de la piel (limpieza frecuente). Asimismo, la presencia de los siguientes factores puede relacionarse a mayor gravedad: niños, gestantes, pacientes con VIH no

controlados, inmunosuprimidos, personas con lesiones crónicas en piel o quemaduras recientes. Entre las posibles complicaciones reportadas se tienen: sobreinfecciones de piel y partes blandas, infección ocular, hiper o hipo pigmentación cutánea, cicatrización corneal permanente, neumonía, sepsis o encefalitis (7).

Descripción de la tecnología

Tecovirimat es una pequeña molécula sintética proporcionada para uso clínico como monohidrato en cápsulas de 200 mg para administración oral. Tecovirimat se dirige al producto del gen F13L del virus VACV, que codifica una proteína de membrana periférica de 37 KDa (VP37) requerida para la producción de formas extracelulares de virus. VACV VP37 (y homólogos en otros ortopoxvirus) probable formación de núcleos de un complejo envolvente derivado de la red endosomal y/o trans-Golgi membranas que catalizan el envolvimiento de partículas intracelulares de virus maduros para producir la salida. El complejo envolvente se forma a través de interacciones de VP37 con algunos componentes de las vesículas de transporte derivadas del endosoma, que transportan la "carga" celular entre los compartimentos de Golgi. Las vesículas endosómicas se ensamblan alrededor de las proteínas de carga a través de interacciones con la trifosfatasa de guanosina Rab9 (GTPasa) y TIP47, que es un específico de Rab9 proteína efectora. VACV VP37 actúa como carga celular e interactúa con Rab9 y TIP47 para complejo nuclear un de envoltura específico de virus requerido para el ensamblaje de formas extracelulares de virus. Tecovirimat bloquea la interacción de VP37 con Rab9 y TIP47, pero no VP230, una proteína marcadora específica de Golgi. De este modo, Tecovirimat previene la formación de complejos envolventes al inhibir la interacción de VP37 con componentes de Biogénesis de vesículas de transporte endosomal(8).

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del Tecovirimat en las personas afectadas con viruela del mono.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1. Pregunta PICO.

P	Personas afectadas con viruela del mono
I	Tecovirimat
C	Placebo
O	Desenlaces de eficacia: - Mortalidad - Ingreso a Unidad de cuidados críticos Desenlaces de seguridad: - Efectos adversos

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Uso del Tecovirimat comparada con placebo.
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Guía de Práctica clínica, (GPC), Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), Evaluaciones económicas (EE) en la región Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

Criterios de exclusión

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta el 31 de octubre del 2022 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS)
- Canadian agency for drugs and technologies in health

3.4 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se consideró seleccionar sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects).

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

3.5 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

3.6 Evaluación de calidad metodológica

Al no incluirse ningún estudio no se realizó ninguna evaluación de la calidad metodológica.

IV. RESULTADOS

4.1. Selección de resultados

El flujograma de selección de estudios se presenta en la figura 1.

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección de reportes.

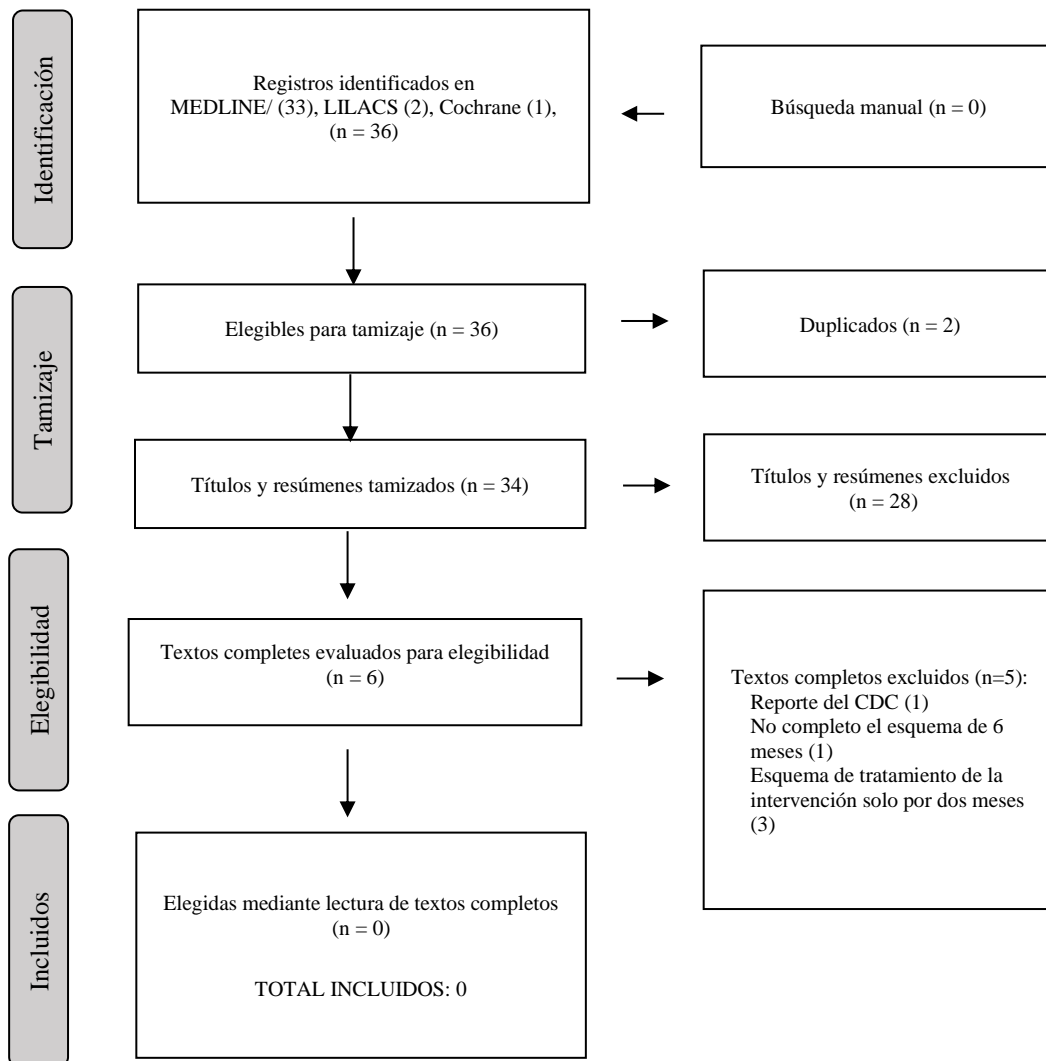


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de Julio de 2009; 6(7):e1000097.

4.2. Principales resultados

4.2.1. Estudios comparativos de eficacia

No se han reportado estudios comparativos de eficacia y seguridad fase II o III. Actualmente se encuentra en desarrollo.

4.2.2. Guías, Brief Policy, Health Technology Agency

En julio del 2022, el Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos emite una guía interina (9). En ella, recomienda el uso de Tecovirimat en las siguientes situaciones:

1. Enfermedad grave (paciente tiene afecciones como enfermedad hemorrágica; gran número de lesiones de manera que son confluentes; septicemia; encefalitis; infecciones oculares o periorbitales; u otras condiciones que requieren hospitalización).
2. Compromiso de áreas anatómicas que pueden resultar en secuelas graves que incluyen cicatrices o estenosis; estas incluyen lesiones que involucran directamente la faringe y causan disfagia, incapacidad para controlar las secreciones o necesidad de alimentación parenteral; prepucio del pene, vulva, vagina, uretra o recto con el potencial de causar estenosis o requerir cateterismo; lesiones anales que interfieren con los movimientos intestinales (por ejemplo, dolor intenso); e infecciones graves (incluidas las infecciones cutáneas bacterianas secundarias), especialmente aquellas que requieren una intervención quirúrgica como el desbridamiento.
3. Personas con alto riesgo de enfermedad grave: Las personas inmunocomprometidas debido a afecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) avanzado o mal controlado, leucemia, linfoma, metástasis, trasplante de órganos sólidos, terapia con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación, inhibidores del factor de necrosis tumoral o dosis altas corticosteroides, receptor de un trasplante de células madre hematopoyéticas <24 meses después del trasplante o ≥ 24 meses pero con enfermedad de injerto contra huésped o recaída de la enfermedad, o tener una enfermedad autoinmune con inmunodeficiencia como componente clínico. En niños, particularmente pacientes menores de 8 años. Personas embarazadas o lactantes.
4. Personas con una afección que afecta la integridad de la piel: afecciones como dermatitis atópica, eccema, quemaduras, impétigo, infección por el virus de la varicela zóster, infección por el virus del herpes simple, acné grave, dermatitis del pañal grave con áreas extensas de piel desnuda, psoriasis o enfermedad de Darier (queratosis folicular). Para pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, el tecovirimat debe administrarse temprano en el curso de la enfermedad junto con atención de apoyo y control del dolor. Se debe informar a los pacientes sobre el ensayo clínico de tecovirimat (ensayo clínico STOMP) y alentarlos a considerar la inscripción.

Para los pacientes que no son elegibles para STOMP o que se niegan a participar, también se puede proporcionar tecovirimat bajo un protocolo de acceso ampliado”. La aprobación de este medicamento se ha dado en el contexto del desarrollo de un ensayo clínico y en el escenario epidemiológico de un aumento del número de casos de viruela del mono.

El sistema Nacional de salud de Inglaterra ha publicado un policy statement para considerar el uso de Tecovirimat en pacientes hospitalizados por viruela del mono, en cuanto se desarrolla la evaluación de tecnología sanitaria por NICE o ante los resultados de la evidencia de los ensayos clínicos en desarrollo (10).

La Agencia de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias de Canadá (CADTH) ha elaborado una evaluación de tecnología sanitaria, en esta evaluación señala que priorizar el tratamiento para pacientes con diagnóstico confirmado de viruela del mono en los siguientes pacientes: 1. Pacientes que requieran el ingreso a una unidad de cuidados intensivos, encefalitis, o shock hipovolémico o que amenazan el funcionamiento de órganos críticos. 2. El tratamiento de individuos que han documentado una infección progresiva y severa que requiere hospitalización o pacientes que se encuentran gestando, infección progresiva y que se encuentren inmunocomprometidos, con queratitis con riesgo de ceguera o pérdida de la visión. 3. Tratamiento en personas con infección progresiva con riesgo de enfermedad severa que incluye a las personas: moderadamente inmunocomprometidas, niños menores de 10 años de edad y personas con dermatitis atópica con lesiones significativas en piel. Las limitaciones de esta revisión, incluye la ausencia de estudios fase 2 y fase 4 en humanos, sobretodo en subpoblaciones de interés como niños y gestantes (11).

La OMS señala que la atención clínica para la viruela del mono debe optimizarse por completo para aliviar los síntomas, controlar las complicaciones y prevenir las secuelas a largo plazo. Si se utiliza para el cuidado de pacientes, lo ideal es que Tecovirimat se controle en un contexto de investigación clínica con recopilación prospectiva de datos (12).

4.2.3. Aprobación por agencias Sanitarias

Tecovirimat recibió la autorización en "circunstancias excepcionales" por parte de la Agencia de Salud de Regulación de Medicamentos (MHRA) el 30 de junio de 2022 para su uso en Inglaterra Escocia y Gales y autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (cubriendo su uso en Irlanda del Norte) el 6 de enero de 2022 en "circunstancias excepcionales" para el tratamiento de viruela del mono (así como viruela y viruela bovina) en adultos y niños con un peso mayor igual a 13 kg según estudios de datos en animales.

4.2.4. Evaluación de tecnologías sanitaria

No se han reportado evaluaciones de tecnología sanitaria.

4.2.5. Evaluaciones económicas de la región y costos.

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

4.2.6. Control de calidad: Valoración del riesgo de sesgo

No se realizó evaluación de la calidad metodológica.

4.2.7. Estudios en desarrollo

- PLATINUM es un ensayo clínico en desarrollo en todo el Reino Unido en pacientes no hospitalizados que se encuentra evaluando la eficacia y seguridad del Tecovirimat para el tratamiento de la viruela del mono.
- STOMP es un ensayo clínico en desarrollo en Estados Unidos (ClinicalTrials.gov ID: NCT05534984) estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego para establecer la eficacia de Tecovirimat para el tratamiento de personas con viruela del mono confirmada o presunta por laboratorio.

V. CONCLUSIONES

- Tecovirimat es un fármaco antiviral atribuido al tratamiento de la viruela del mono que se encuentra actualmente en investigación. Se vienen desarrollando ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en humanos.
- La OMS recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico.
- La EMA y la FDA han aprobado su uso en el contexto de casos severos o complicaciones en personas con viruela del mono.
- En países como Estados Unidos, Inglaterra y Canadá se viene administrando bajo escenarios clínicos establecidos y con previo consentimiento de los pacientes sobre sus beneficios y riesgos.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

LC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, selección de los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. KH revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Wilson ME, Hughes JM, McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jan 15;58(2):260–7.
2. Ladnyj D, Ziegler P, Kima3 E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo *. Vol. 46, *Bull. Org. mond. Sante*. 1972.
3. Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Nov 2;7(1):373. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36319633>
4. Nuzzo JB, Borio LL, Gostin LO. The WHO Declaration of Monkeypox as a Global Public Health Emergency. Vol. 328, *JAMA*. American Medical Association; 2022. p. 615–6.
5. CDC. 2022 Monkeypox outbreak global map. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
6. Centro Nacional de Epidemiología P y C de E, CDC Perú. Sala situacional de la viruela del mono [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/sala-monkeypox/>
7. NTS N° 187 - MINSA/DGIESP-2022. Norma Técnica de Salud para la prevención y manejo de los pacientes afectados por la viruela del mono (Viruela simica)-Monkeypox. Ministerio de Salud del Perú. 2022.
8. European Medicine Agency (EMA) 2022. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_es.pdf
9. CDC. Interin Clinical Guidance for the treatment of Monkeypox. Atlanta (GA). Centers for Disease Coontrol and Prevention (CDC). 2022.
10. Rapid policy statement. Tecovirimat as treatment for patients hospitalised due to monkeypox virus infection Commissioning position. England; 2022 Sep.
11. CADTH Health Tecnology Review. Tecovirimat (Tpoxx): update. Canadian Agency for drugs and technologies In Health (CADTH). 2022.
12. World Health Organization. Monkeypox [Internet]. WHO. 2022 [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>

X. ANEXOS

ANEXO 01 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

MEDLINE (Pubmed)		
1	Monkeypox virus [MH] OR Monkeypox [MH] OR “monkeypox*” [TIAB] OR (“monkey*” [TIAB] AND “pox*” [TIAB]) OR “chimpanzeepox*” [TIAB]	2142
2	Tecovirimat [TIAB]	101
3	#1 AND #2	75

Cochrane Library		
1	MeSH descriptor: [monkeypox] explode all trees	7
2	(chimpanzeepox ti,ab)	0
3	#1 OR #2	7

LILACS		
1	((monkeypox) OR (viruela del mono))	7

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en repositorios web de GPC y ETS.

Nº	Repositorios	Palabras clave	Resultado	Pre - seleccionadas (Ti/Abs)	Nº	Nombre de la HTA preseleccionada
Guías de Práctica Clínica						
1	GIN GUIDELINE	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
2	NICE	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
3	SIGN	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
Evaluación de Tecnologías Sanitarias						
1	Canadian agency for drugs and technologies in health	Tecovirimat monkeypox	1	1		CADTH Health Technology Review Tecovirimat
2	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
3	IECS Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica Sanitaria	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
84	IETS Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud-Colombia	Tecovirimat monkeypox	0	0		--
Total HTA			1	1		

ANEXO 02

Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.

	Autor	Título	Inclusión / exclusión
1	Binkhorst et al. (2013)	Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen.	narrativo y no es específico
2	Caja Costarricense de Seguro Social (2012)	Guía de práctica clínica del tratamiento para el cáncer de mama	No valora los desenlaces
3	Desmarais et al. (2009)	Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6.	no disponible
4	Desmarais et al. (2010)	Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions.	narrativo
5	Irarrázaval et al. (2016)	Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica	narrativo
6	Irarrázaval (2011)	Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama?	narrativo
7	Irarrázaval (2011)	[Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer].	narrativo
8	Irarrázaval et al. (2016)	[Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence].	narrativo
9	Jin et al. (2005)	CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment.	genotipo
10	Loprinzi et al. (2002)	Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes	no incluye la intervención
11	NCT02819921 (2016)	Desvenlafaxine for Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer Taking Tamoxifen	no disponible
12	Saghatchian (2019)	[Management of side effects related to adjuvant hormone therapy in young women with breast cancer].	no disponible
13	Wu et al. (2007)	The efficacy of sertraline for controlling menopausal symptoms in women with breast cancer	no disponible

Anexo 03

Reporte de las características de la ETS a evaluar

TECOVIRIMAT

1. Nombre genérico o denominación común internacional (DCI) de la tecnología en evaluación:	Tecovirimat												
2. Forma farmacéutica y concentración:	Tecovirimat SIGA 200 mg cápsulas dura												
3. Concentración:	200 mg												
4. Vía de administración	Oral												
5. Presentación (unidades por envase primario):	Caja de Cartulina x 2, 4, 7, 14, 28, 30 y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada en envase blíster Aluminio / PVC-PVDC incoloro												
6. Modalidad de uso de la de la TS:	Tecnología terapéutica												
7. Dosificación para el uso de la TS objeto de la evaluación:	<p>Dosis usual recomendada y creciente</p> <p>Tabla 1: Dosis recomendada por peso corporal</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso corporal</th> <th>Posología</th> <th>Cantidad de cápsulas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13 kg hasta menos de 25 kg</td> <td>200 mg cada 12 horas durante 14 días</td> <td>Una cápsula de Tecovirimat 200 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg hasta menos de 40 kg</td> <td>400 mg cada 12 horas durante 14 días</td> <td>Dos cápsulas de Tecovirimat 200 mg</td> </tr> <tr> <td>40 kg y superior</td> <td>600 mg cada 12 horas durante 14 días</td> <td>Tres cápsulas de Tecovirimat 200 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Peso corporal	Posología	Cantidad de cápsulas	13 kg hasta menos de 25 kg	200 mg cada 12 horas durante 14 días	Una cápsula de Tecovirimat 200 mg	25 kg hasta menos de 40 kg	400 mg cada 12 horas durante 14 días	Dos cápsulas de Tecovirimat 200 mg	40 kg y superior	600 mg cada 12 horas durante 14 días	Tres cápsulas de Tecovirimat 200 mg
Peso corporal	Posología	Cantidad de cápsulas											
13 kg hasta menos de 25 kg	200 mg cada 12 horas durante 14 días	Una cápsula de Tecovirimat 200 mg											
25 kg hasta menos de 40 kg	400 mg cada 12 horas durante 14 días	Dos cápsulas de Tecovirimat 200 mg											
40 kg y superior	600 mg cada 12 horas durante 14 días	Tres cápsulas de Tecovirimat 200 mg											
8. Indicaciones	Tecovirimat cápsulas duras debe tomarse dentro de los 30 minutos posteriores a una comida con contenido moderado a alto de grasas.												
9. Ámbito de administración	Hospitalización												
10. Nivel de atención en la que se utiliza la TS (según MINSA)	Aún no esta aprobada												
11. Se encuentra en PNUME	No												
Se encuentra en el petitorio farmacológico de ESSALUD	No												
12. Mecanismo de acción	El tecovirimat inhibe la actividad de la proteína VP37 del orthopoxvirus, que es codificada por un gen altamente conservado en todos los miembros del género orthopoxvirus. El tecovirimat bloquea la interacción de VP37 con las proteínas Rab9 GTPasa y TIP47 celulares, lo que impide la formación de viriones envueltos con competencia para el egreso necesarios para la diseminación del virus de célula a célula y de largo alcance												
13. Sinergias con otros medicamentos													

14. Antagonismos con otros medicamentos	Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) Desvenlafaxina está contraindicado en pacientes que toman IMAOs. Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.3). Se han notificado reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes tras la interrupción reciente de un inhibidor de la monoaminoxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso) y el inicio de tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que han interrumpido recientemente el tratamiento
15. Interacciones	Potenciación de toxicidad con riesgo de síndrome serotoninérgico con: triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol, hierba de San Juan, fármacos que afecten al metabolismo o precursores de la serotonina. Concentraciones plasmáticas aumentadas con: inhibidores del CYP3A4. Lab.: falsos + en los inmunoensayos de orina para fenciclidina (PCP) y anfetaminas.
16. Efectos adversos esperados	Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) • Cefalea Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) • Mareo • Náuseas o vómitos • Diarrea • Dolor abdominal Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) • Apetito disminuido • Enzimas hepáticas aumentadas • Depresión o ansiedad • Irritabilidad • Depresión • Ataques de pánico • Migraña • Sensación de cansancio o somnolencia, o insomnio • Imposibilidad de concentrarse o capacidad de concentración por lapsos breves • Alteraciones del gusto • Hormigueo o adormecimiento en las manos, los pies o la boca • Dolor en la boca • Estreñimiento • Flatulencia • Indigestión o molestia estomacal • Molestia o hinchazón abdominal • Boca seca • Labios secos o agrietados • Úlceras en la boca • Eructos • Acidez • Picor o erupción (urticaria)
17. Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección
18. Equipos o suministros necesarios para usar la tecnología	Ninguna