



Uso emergencial de nirmatrelvir/ritonavir Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos



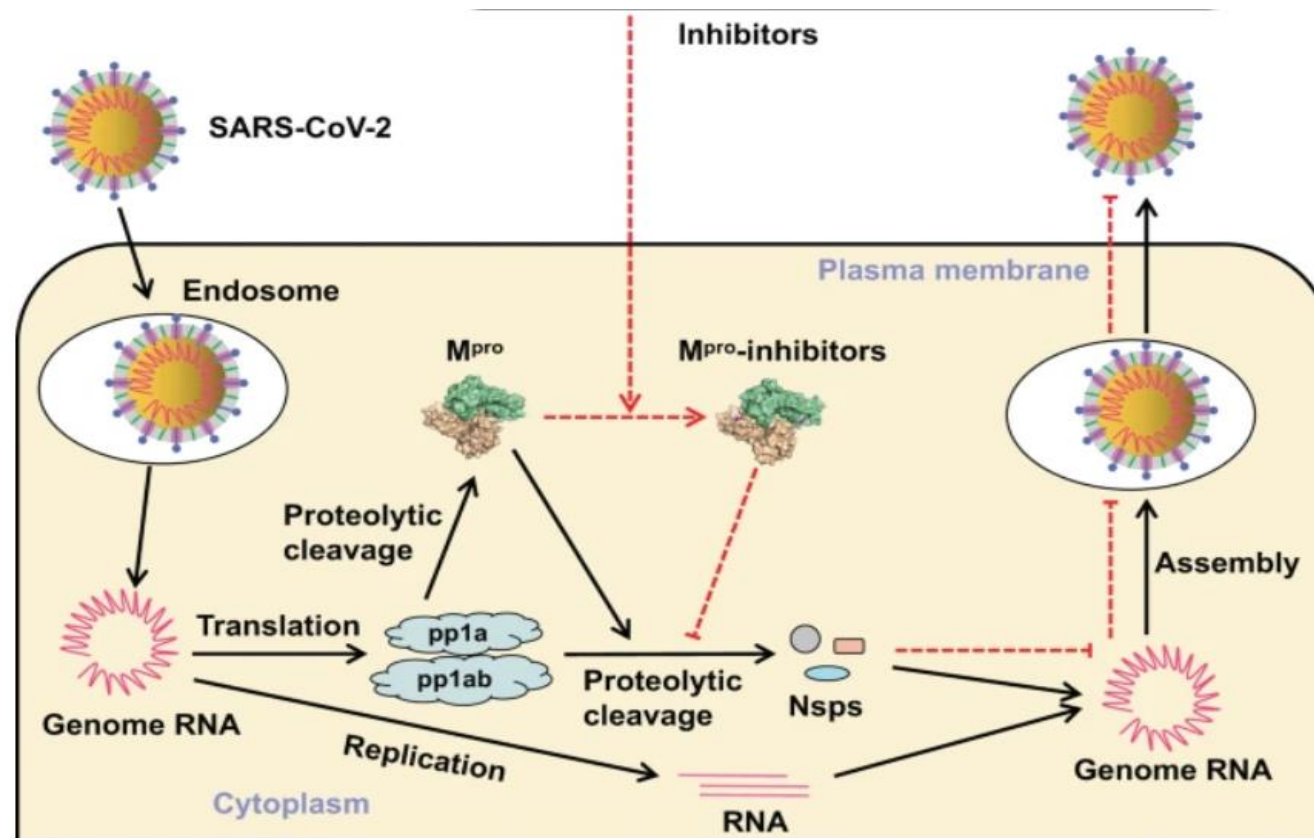
Referência Regulatória

Guia n. 49/2021

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/Guia+AUE+Medicamentos.pdf/02e57b9b-ff1c-47ee-b82d-3141b7c5ec71>



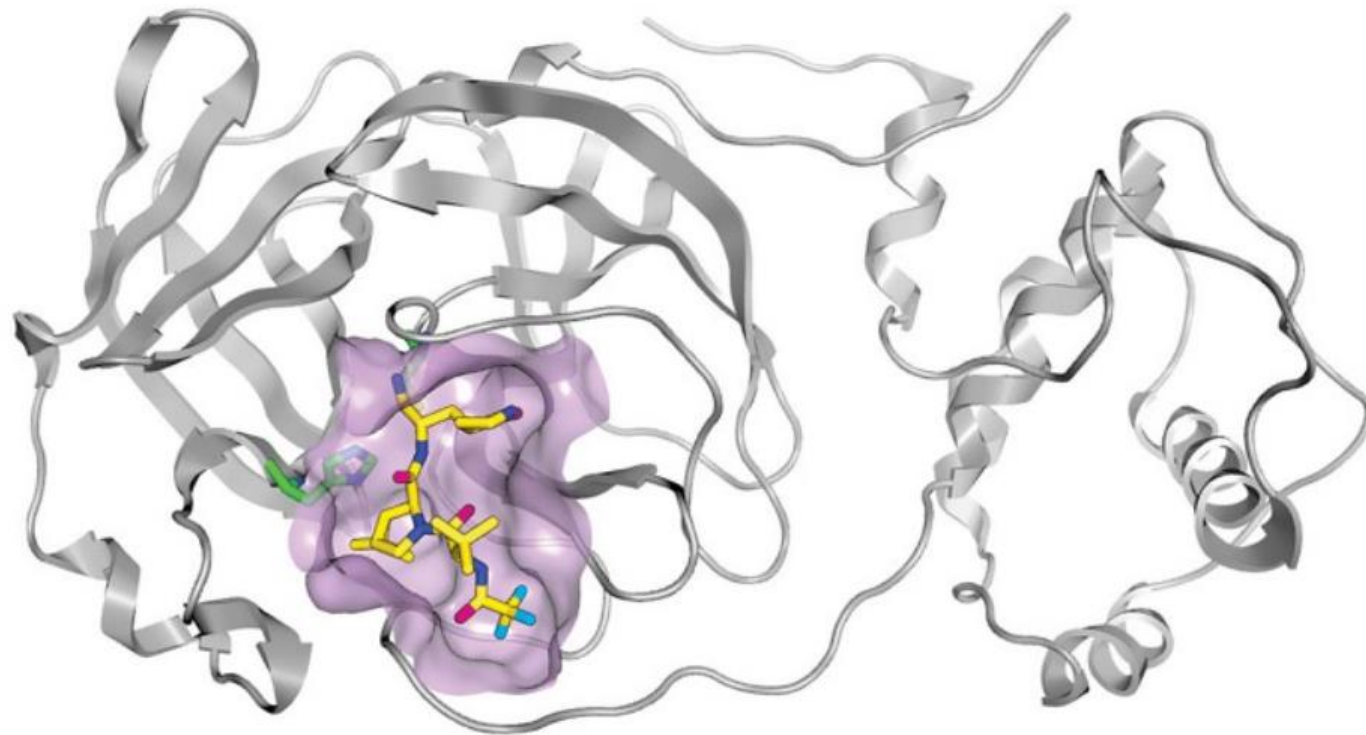
Mecanismo de Replicação do SARS-CoV-2



Adaptado de: Mengist, H.M., Fan, X. & Jin, T. Designing of improved drugs for COVID-19: Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease M^{pro}. *Sig Transduct Target Ther* 5, 67 (2020).



Nirmatrelvir



**Inibidor peptidomimético da
protease 3CL do SARS-CoV-2**

Credit: Joy Yang/Pfizer

Nirmatrelvir (PF-07321332) bound to the main protease of SARS-CoV-2 (Binding pocket is outlined in purple; C = yellow, N = dark blue, O = pink, and F = light blue; a histidine side chain is also shown in green and dark blue.)

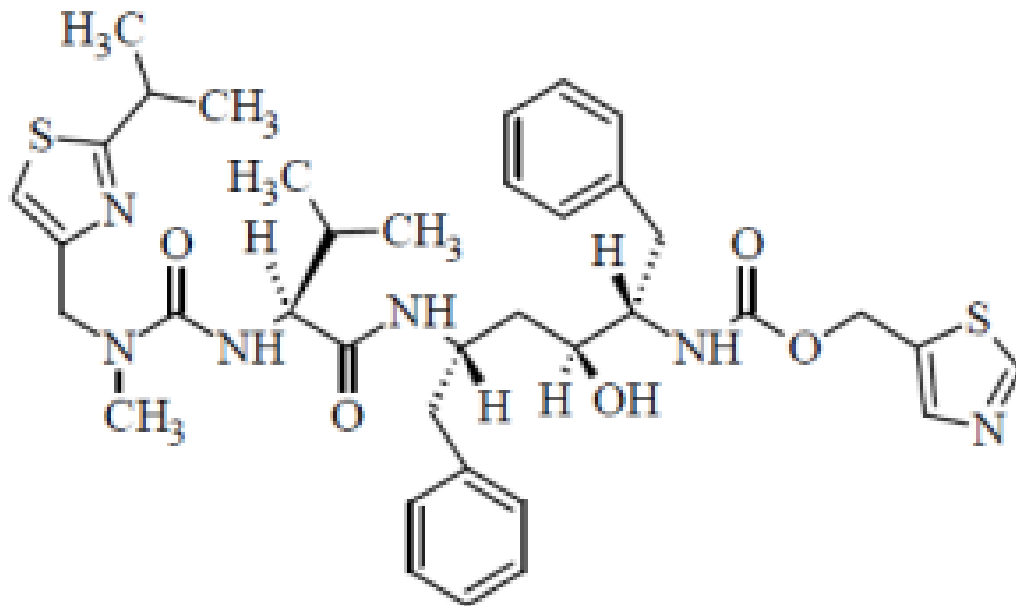


ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Ritonavir



Inibidor do metabolismo do nirmatrelvir



Indicação Terapêutica

- Paxlovid é indicado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave
- * Fatores de alto risco: idade avançada, obesidade, doença cardiovascular, incluindo hipertensão, doença pulmonar crônica, incluindo asma, diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise, doença hepática crônica, imunossuprimido.



Indicação Terapêutica

- Produto não recomendado para pacientes graves.
 - Anticorpos monoclonais como sotrovimabe, podem estar associados a **piora nos desfechos clínicos quando administrados em pacientes hospitalizados** com COVID-19 que necessitam de suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica.



Posologia

- 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), todos tomados juntos por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias.
- Paxlovid deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas.

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



Desenvolvimento Farmacêutico



Apresentação de 30 comprimidos:
20 de nirmatrelvir e 10 de ritonavir



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Principais Aspectos Avaliados Quanto ao Desenvolvimento

- Caracterização da substância ativa, processo de fabricação, estratégia de controle do processo, controle de qualidade, estabilidade, condições de transporte.
- Prazo de validade considerado para aprovação: **12 meses quando armazenado em temperatura de 15 a 30 graus.**

Análise de Eficácia e Segurança



Estudos Não-Clínicos

- Os estudos não-clínicos apresentados foram **capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia** do medicamento;



Estudos Clínicos

- Análise de eficácia baseada no estudo 1005: estudo de eficácia e segurança de Fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, direcionado a aproximadamente 3.100 participantes sintomáticos com COVID-19 que não foram hospitalizados.
- Contribuíram para os dados um total de 15 países em 5 regiões geográficas (EUA, Europa, Brasil, Índia e Resto do Mundo)



Estudos Clínicos

Duração Total do Estudo	24 semanas
Triagem	Não superior a 48 horas
Intervenção	Até 6 dias
Acompanhamento de Segurança	34 dias
Acompanhamento de Longo Prazo I	12 semanas
Acompanhamento de Longo Prazo II	24 semanas



Estudo Clínico - Eficácia

- Desfecho do Estudo:
 - i) Proporção de participantes com hospitalização relacionada ao COVID-19 ou morte por qualquer causa até o dia 28 no conjunto de análise mITT;
 - ii) Carga viral medida via RT-PCR em amostras nasofaríngeas (NP) na linha de base (Dia 1) e no final da terapia (Dia 5).



Desfecho: Hospitalização relacionada ao COVID-19 ou morte

	PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
N	389	385
Participants with event, n (%)	3 (0.8)	27 (7.0)
Participants with COVID-19 hospitalization	3 (0.8)	27 (7.0)
Participants with death	0	7 (1.8)
Average time at risk for event (Days) ^a	27.2	25.9
Average study follow-up (Days) ^b	27.3	26.9
Estimated proportion (95% CI), %	0.776 (0.251, 2.386)	7.093 (4.919, 10.174)
Difference from Placebo (SE)	-6.317 (1.390)	
95% CI of difference	-9.041, -3.593	
p-value	<.0001	

N – number of participants in the analysis set.

The cumulative proportion of participants hospitalized for the treatment of COVID-19 or death during the first 28 days of the study was estimated for each treatment group using the Kaplan-Meier method. The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval, and p-value based on Normal approximation of the data are presented.

a. Average time at risk for event is computed as time to first event, or time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.

b. Average study follow-up is computed as time to last day of participation, or Day 28, whichever is earlier.

Redução relativa de 89,1%
nos eventos de desfecho
primário em comparação
com placebo



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Desfecho: Redução de Carga Viral

Analysis Population	Analysis Visit		PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
mITT	Day 5	n	144	159
		LS mean (SE)	-2.99 (0.12)	-1.96 (0.12)
		Versus placebo		
		LS mean difference (SE)	-1.03 (0.16)	
		1-sided 80% CI for LS mean difference	(-Infy, -0.89)	
mITT1	Day 5	n	211	240
		LS mean (SE)	-2.69 (0.10)	-1.75 (0.09)
		Versus placebo		
		LS mean difference (SE)	-0.93 (0.13)	
		1-sided 80% CI for LS mean difference	(-Infy, -0.83)	
mITT2	Day 5	n	233	266
		LS mean (SE)	-2.81 (0.14)	-1.85 (0.13)
		Versus placebo		
		LS mean difference (SE)	-0.96 (0.12)	
		1-sided 80% CI for LS mean difference	(-Infy, -0.86)	

n=Number of participants with non-missing data in the analysis population and the covariates in the statistical model.
Infy=Infinity. Only Upper Limit for 80% CI is presented.
Participants are excluded from the analysis for reasons of Not Detected or Missing baseline viral load result, and local swabs use. Results from samples collected at non-nasopharyngeal site are also excluded.
Change from baseline modeled using ANCOVA
For mITT analysis set Model = Treatment + Baseline viral load + geographic region + serology status.
For mITT1 analysis set Model = Treatment + Baseline viral load + geographic region + serology status + symptom onset.
For mITT2 analysis set Model = Treatment + Baseline viral load + COVID-19 mAb treatment + geographic region + serology status + symptom onset.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 30SEP2021 (16:10) Source Data: admc Table Generation: 01OCT2021 (13:02)
(Database snapshot date : POC_30SEP2021) Output File: /nda_unblinded/C4671005_POC/admc_ns201a
Table 14.2.1.4p PF-07321332 is for Pfizer internal use.

Redução significativa, mas com limitada interpretação de eficácia.



Estudo Clínico - Segurança

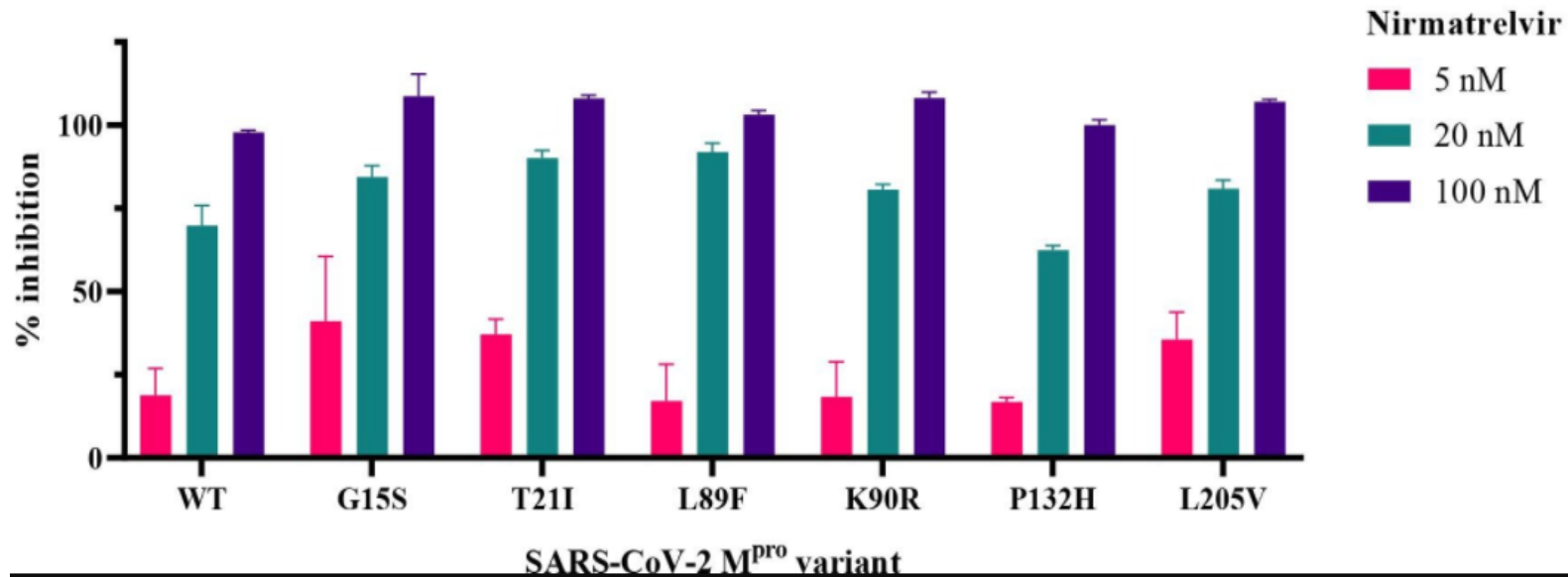
	PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg (N=672)	Placebo (N=677)
Number (%) of Participants	n (%)	n (%)
Participants evaluable for adverse events	672	677
Number of adverse events	263	262
Participants with adverse events	133 (19.8)	151 (22.3)
Participants with serious adverse events	13 (1.9)	46 (6.8)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 adverse events	21 (3.1)	48 (7.1)
Participants with Maximum Grade 5 adverse events	0	10 (1.5)
Participants discontinued from study due to adverse events ^a	0	10 (1.5)
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study ^b	16 (2.4)	29 (4.3)
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (0.1)	4 (0.6)

Incidência semelhante de eventos adversos entre placebo e tratamento.



Estudo Não-Clínico – Efeito em variantes

a



Mantém capacidade neutralizante das proteases mutantes.

Ullrich et al. Main protease mutants of SARS-CoV-2 variants remain susceptible to nirmatrelvir. [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volume 62](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128629), April 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128629>

Incertezas e conclusões



Incertezas sobre a avaliação de qualidade

- **Validação do processo produtivo;**
- **Dados de Degradação Forçada;**



Incertezas sobre a avaliação clínica

- Efeito limitado em pacientes com a sorologia positiva para COVID. O benefício do tratamento na subpopulação vacinada precisa ser mais fundamentado;
- Manutenção do benefício em pacientes com imunodeficiência;
- **Não foi avaliada a eficácia e segurança em menores de 18 anos.**



Conclusão benefício-risco

- Considerando o momento de pandemia e a solicitação de uso emergencial a **área técnica considera as informações relativas ao produto terminado satisfatórias.**



Compromissos Assumidos – Qualidade

- Qualificar impurezas identificadas nos princípios ativos;
- Ajustar especificação de dissolução;
- Apresentar dados complementares de validação analítica;



Compromissos Assumidos – Segurança e Eficácia

- Apresentar relatório de estudos não-clínicos e clínicos em andamento;
- Informar trimestralmente a essa Agência a situação regulatória internacional do medicamento, bem como exigências exaradas outras agências reguladoras.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa