

VOTO Nº 256/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.932890/2021-02
Expediente nº 5074130/22-1

Alteração nas condições aprovadas da Autorização de uso emergencial do medicamento Lagevrio® (molnupiravir).

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM)
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se do pedido de alteração das condições aprovadas na Autorização de Uso Emergencial do medicamento Lagevrio® (molnupiravir) da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, que teve Autorização de Uso Emergencial aprovada pela Anvisa em 04/05/2022.

A empresa, em 19/10/2022 protocolou o expediente nº 4838623/22-4, sob assunto: Aditamento – Petição relacionada a Covid-19, no qual informou a decisão de não incorporação do medicamento pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. A empresa também informou que pretende disponibilizar o medicamento Lagevrio® (molnupiravir), aprovado fins de uso emergencial, para fins da comercialização em farmácias.

Do pedido:

A Merck Sharp Dohme - MDS propõe o fornecimento do produto no mercado privado (farmácias, drogarias e hospitais), possibilitando o acesso do medicamento aos pacientes que atualmente não podem utilizar as demais opções terapêuticas para tratamento da Covid-19. Além disso, também existe a possibilidade de comercialização do produto no mercado público, de forma descentralizada, pelos Estados e Municípios.

Para embasar o pleito, a empresa alega que a disponibilização de molnupiravir em farmácias e drogarias amplia a possibilidade de acesso de forma mais equitativa, além de não gerar sobrecarga em hospitais ou outros serviços secundários ou terciários. A possibilidade de acesso do molnupiravir através de farmácias e drogarias facilitaria a tomada da medicação o mais precocemente possível, dentro dos cinco dias de início de sintomas, conforme indicação de bula. O uso do molnupiravir em pacientes hospitalizados seria destinado àqueles internados por outras causas que não a Covid-19 e que têm fatores de risco para progressão de doença grave por Covid-19, por exemplo imunossuprimidos internados e que foram diagnosticados com a Covid-19 leve a moderada.

A MSD informa que importou 1.000 unidade de Lagevrio (molnupiravir), sendo que 650 unidades estão em distribuidores aguardando a liberação da Anvisa para a sua comercialização, e os outros 350 ainda no estoque da empresa.

Quanto ao plano de comercialização, a empresa informa que disponibilizará o produto em distribuidores parceiros selecionados, os quais possuem capacidade logística para atender rapidamente a demanda em todo o território brasileiro, sendo limitado ao máximo de cinco distribuidores que atendem os principais hospitais privados e redes de farmácia do Brasil; e duas empresas que comercializam medicamentos especiais direto ao paciente.

Como estratégia para minimização dos riscos, a empresa propõe a disponibilização de vídeo educativo para toda a cadeia de distribuição, ou seja, distribuidores, hospitais, farmácias e profissionais de saúde, com a informação para a adequada dispensação do medicamento incluindo a informação da indicação e posologia do produto (conforme bula aprovada pela ANVISA) e com a necessidade de entrega da bula em português impressa e Folheto Informativo ao Paciente com informações de gravidez e lactação. O vídeo estará hospedado no YouTube no modo "oculto" para que seja visualizado somente para quem possuir o link de acesso.

Quanto à rotulagem do produto, a empresa propõe a entrega de uma bula ao paciente em português, modelo RDC 47/09, juntamente com cada frasco de molnupiravir, além da disponibilização da bula em português no site institucional da MSD Brasil e no site global. Também será possível escanear o código QR disponível no rótulo do produto que direcionará para o site global da empresa com acesso às bulas.

Ainda, Folhetos Informativo para Paciente serão disponibilizados juntamente com a bula em português ao paciente no momento da dispensação e estarão disponíveis no site institucional da MSD Brasil. Os Folhetos Informativos para Profissional de Saúde também estarão disponíveis no site institucional da MSD Brasil. A empresa propõe ainda ampla comunicação sobre esses materiais para os Conselhos Regionais de Farmácia, a Sociedade Brasileira de Infectologia, a Abrafarma (Associação das redes de farmácias e drogarias), a Anahp (Associação Nacional dos Hospitais Privados) e as Vigilâncias Sanitárias dos Estados.

Adicionalmente, a empresa propõe Carta aos Profissionais de Saúde informando sobre a rotulagem do medicamento em inglês e que o medicamento está sob aprovação temporária de uso emergencial, vídeo educativo para toda a cadeia de distribuição, acompanhamento dos casos de gravidez envolvendo exposição ao medicamento, treinamento do serviço de atendimento da empresa e comunicado de comercialização de molnupiravir em farmácias com a rotulagem do medicamento aprovada na Autorização de Uso Emergencial a todas as Vigilâncias Sanitárias Estaduais.

Em 20/10/2022, a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) procedeu a análise da notificação e emitiu o OFÍCIO Nº 37/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA à empresa, com suas considerações, e solicitou informações e documentos adicionais, bem como solicitou manifestação das suas áreas subordinadas, CBRES, GESEF e GQMED.

A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) analisou as ações de minimização de risco apresentadas pela empresa para distribuição do medicamento Lagevrio® e emitiu o DESPACHO Nº 335/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA.

Ante ao exposto, apresento para a deliberação os resultados da avaliação, referente à comercialização do medicamento Lagevrio® para o mercado privado (farmácias, drogarias e hospitais), durante a validade da autorização para uso emergencial do medicamento Lagevrio® (molnupiravir), da empresa da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, com as seguintes especificações aprovadas:

- Nome Comercial: Lagevrio®

- Nomes dos princípios ativos: molnupiravir

- Fabricantes:

São 5 locais de fabricação: 3 localizados nos EUA, 1 em Porto Rico e 2 no

Canadá

Embiente	Sigla	Etapa do produto / Linha	RE/Estimativa de
----------	-------	--------------------------	------------------

Fabricante	CNPJ	certificada Anvisa	validade/expediente
MSD International GmbH (FDA: FEI N° 2650155)	(Puerto Rico Branch) LLC (Las Piedras): ZIP: 00771	Etapa de fabricação do molnupiravir: fabricação (cápsula) e testes analíticos Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos	Resolução n° 1728/ANVISA de 03/05/2021 - pg:297-298 Estimativa de validade: 05/2023 Expediente n° 3774688/20-6 Obs: certificado contempla a FF do produto – cápsulas
Patheon Pharmaceuticals Inc. (FDA: FEI 1510437)	(Cincinnati, EUA); ZIP: 45237	Etapa do molnupiravir: fabricação e testes analíticos Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos Revestidos	Resolução n° 266/ANVISA de 03/02/2020 - pg:98 Estimativa de validade: 02/2022 Expediente n° 1023130/19-7 (solicitante: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA) Obs: certificado contempla a FF do produto – cápsulas
Patheon Inc. (FDA: FEI N° 3003516812)	(Whitby, Ontario, Canadá):	Etapa do molnupiravir: fabricação (cápsula) e testes analíticos e embalagem Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos e Comprimidos Revestidos.	Resolução n° 4355/ANVISA de 22/11/2021 - pg:246 Estimativa de validade: 11/2023 Expediente n° 1408521/21-1 (***) NÃO contempla a FF do produto – cápsulas, o Guia menciona que a certificação deve contemplar a mesma linha do medicamento, sem restringir à FF.
Merck Sharp & Dohme Corp. (FDA: FEI N° 1036761)	(Wilson, EUA): ZIP: 27893	Etapa do molnupiravir: Embalagem Linha certificada: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária); Granulados	Resolução n° 2212/ANVISA de 07/06/2021 - pg:163 Expediente n° 4385460/20-5 Estimativa de validade: 06/2023
Sharp Corporation (FDA: FEI N° 3004161147)	(Keebler Way, Allentown, Pensilvânia, EUA):	Etapa do molnupiravir: Embalagem Linha certificada: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária); Comprimidos	Resolução n° 353/ANVISA de 10/02/2020 - pg:125 Expediente n° 0455811/19-1 (solicitante: TEVA FARMACÉUTICA LTDA) Estimativa de validade: 02/2022 Expediente 2121859/19-5 (solicitante Mundipharma) (***) NÃO contempla a FF do produto – cápsulas, o Guia menciona que a certificação deve contemplar a mesma linha do medicamento, sem restringir à FF.

- Indicação

O Lagevrio® é indicado para o tratamento da Covid-19 leve à moderada em adultos:

- com teste de detecção viral direto de SARS-CoV-2 (teste molecular ou teste de antígeno aprovado no país) com resultado positivo, e com risco de progredir para Covid-19 grave, incluindo risco de hospitalização ou morte;
- para aqueles cujas opções alternativas de tratamento da Covid-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas.

- Limitações de Uso do medicamento:

O Lagevrio® não está autorizado:

- para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade;
- para início de tratamento em pacientes já hospitalizados devido à Covid-19. O benefício do tratamento com Lagevrio® não foi observado em indivíduos quando o tratamento foi iniciado após hospitalização devido à Covid-19
- para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de Covid-19.
- para uso por mais de 5 dias consecutivos.
- atualmente, não há dados sobre o uso de molnupiravir na gravidez e, portanto, não é recomendado durante a gravidez

- Posologia e modo de uso:

A posologia recomendada em pacientes adultos é de 800 mg (4 cápsulas de 200 mg) por via oral a cada 12 horas por 5 dias, com ou sem alimentos. Lagevrio® deve ser administrado, o mais rápido possível, após o resultado positivo do teste diagnóstico para o SARS-CoV-2 e avaliação médica, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas.

A conclusão do tratamento total de 5 dias e o isolamento contínuo de acordo com as recomendações de saúde pública são importantes para maximizar a eliminação viral e minimizar a transmissão de SARS-CoV-2.

Lagevrio® não está autorizado para uso por mais de 5 dias consecutivos porque a segurança e eficácia do Lagevrio® não foram estabelecidas em prazo superior a 5 dias.

Caso haja alguma dose esquecida, esta deve ser ingerida o mais rápido possível e dentro de 10 horas do horário programado, e o esquema posológico normal deve ser retomado. Se o prazo decorrido for mais de 10 horas, a dose esquecida não deve ser ingerida e o tratamento deve ser retomado de acordo com o esquema posológico normal. Não se deve dobrar a dose para compensar uma dose esquecida.

Se um paciente precisar de hospitalização devido à Covid-19 grave ou severa, após o início do tratamento com Lagevrio®, o paciente deve completar o tratamento de 5 dias, a critério do médico.

- Populações especiais

Para a população pediátrica, a segurança e eficácia de Lagevrio® não foi estabelecida.

Não é necessário ajuste de dose para populações especiais, como por exemplo pacientes portadores de insuficiência hepática, insuficiência renal ou idosos.

- Apresentação

O medicamento Lagevrio® (molnupiravir) 200 mg é apresentado em cápsulas opacas de cor laranja suca. As cápsulas têm o logotipo corporativo e "82" impressos em tinta branca.

- Prazo de validade e cuidados de conservação

O Lagevrio® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não refrigerar ou congelar.

O prazo de validade aprovado é de 24 meses.

- Destinação e restrição de venda

Venda sob prescrição médica

2. Análise

Inicialmente, destaca-se a recente atenção e foco no potencial do tratamento ambulatorial para os indivíduos com a infecção pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), com alto risco de desenvolver as formas graves da doença. Os benefícios imediatos de tal tratamento incluem a melhoria dos resultados dos pacientes e a prevenção das hospitalizações. Os benefícios a longo prazo podem incluir a prevenção das sequelas crônicas da infecção, bem como a prevenção da transmissão, encurtando o período de infecciosidade. Os tratamentos ambulatoriais para COVID-19, juntamente com a adequada vacinação têm implicações significativas na capacidade de reduzir os diferentes danos da pandemia.

Alertamos que algumas pessoas vacinadas que contraíram a Covid-19, especialmente aquelas com 65 anos ou mais ou que apresentam outros fatores de risco para doenças graves, podem se beneficiar dos medicamentos autorizados para o tratamento.

O molnupiravir é um antiviral de uso oral que pode reduzir o risco de hospitalização e morte em pacientes com alto risco de desenvolver a forma da grave da COVID-19, se o tratamento for iniciado até cinco dias após o início dos sintomas.

Após essa prévia consideração inicial, passo a destacar os principais pontos do processo ora em debate.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 111ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de agosto de 2022, decidiu pela não incorporação, no Sistema Único de Saúde, 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.

Em 31/10/2022 a Gerência de Segurança e Eficácia - GESEF emitiu o DESPACHO Nº 133/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, informando que a referida AUE foi aprovada sob termo de compromisso entre a Anvisa e empresa para apresentar, dentre outros dados, o monitoramento de eficácia do medicamento em pacientes vacinados, em sua análise apontou limitações dos estudos de coorte, retrospectivo, observacionais e entre pontos afirmou que:

Essa avaliação, dentre outras ações por parte da empresa, estava sendo conduzida no estudo PANORAMIC, um estudo clínico patrocinado pela Universidade de Oxford e financiado pelo National Institute for Health and Care Research (NIH) para descobrir em quais pessoas os novos tratamentos antivirais para COVID-19 reduzem a necessidade de internação hospitalar e melhoram mais cedo [11](#).

Em 10/10/2022, por meio do expediente 4803514/22-4, a MSD compartilhou a notícia de que, nos resultados preliminares do estudo PANORAMIC, não houve evidência de diferença entre o LAGEVRIO® (molnupiravir) e os grupos de tratamento usuais para a redução de hospitalização e/ou morte até o dia 28, objetivo primário do estudo, em uma população adulta altamente vacinada inscrita no estudo PANORAMIC, durante o período em que a variante circulante do SARS-CoV-2 era predominantemente Ômicron. O comunicado destaca ainda que, no principal desfecho secundário do estudo, foi observada uma redução do tempo até a primeira recuperação relatada.

O estudo PANORAMIC incluiu 25.783 participantes randomizados para tratamento com LAGEVRIO® mais tratamento usuais (n=12.821) ou tratamento usuais isolados (n=12.962), em caráter aberto. A média de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 56,6 anos. O desfecho primário estava disponível em 25.000 participantes (97%). Cerca de 98% dos participantes estavam vacinados, e aproximadamente 95% receberam três ou mais doses da vacina para SARS-CoV-2. Na análise preliminar, o desfecho primário de redução de hospitalizações e óbitos em até 28 dias após a randomização, comparado aos cuidados habituais, não foi alcançado: 0,8% dos pacientes tanto no grupo LAGEVRIO® (n=103/12.516) quanto no grupo de cuidados habituais (n=96/12.484) foram hospitalizados ou morreram nos primeiros 28 dias.

Nos desfechos secundários, o LAGEVRIO foi associado à melhora em uma série de medidas em relação aos cuidados habituais. O tempo médio observado para a primeira recuperação auto-relatada (o principal desfecho secundário) foi 6 dias menor no grupo LAGEVRIO. Entretanto, considerando-se tratar de um estudo aberto e que os desfechos secundários eram auto-relatados, a relevância clínica desses resultados deve ser interpretada com cautela.

No comunicado, a empresa traz ainda os resultados do estudo Clalit, um estudo observacional de coorte retrospectivo conduzido em Israel, no qual LAGEVRIO foi associado a uma baixa taxa de hospitalização e morte por COVID-19 em pacientes com 65 anos ou mais, mas não em adultos jovens. Ressalte-se a fragilidade dessa evidência por se tratar de um estudo retrospectivo e observacional.

Considerando os dados apresentados, em que o medicamento apresentou toxicidades (embriotoxicidade, toxicidade em cartilagens e ossos) e contraindicação de uso na gravidez, as quais não foram discutidas no âmbito da dispensação

em farmácias, bem como o contexto da disponibilização do molnupiravir em farmácias, a Segunda Diretoria solicitou, por meio do DESPACHO Nº 1496/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, à Gerência Geral de Medicamentos que promovesse uma discussão com as Sociedades Brasileiras de Infectologia e Pneumologia, sobre os novos dados do molnupiravir.

II.A - Reunião com especialistas

Em 16/11/2022, sob a coordenação da Anvisa, foi realizada reunião técnica com a participação da empresa Merck, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Na reunião a Anvisa apresentou ponderações quanto à manutenção da Autorização de Uso Emergencial (AUE) do molnupiravir e à disponibilização do produto no mercado privado, consultando também a percepção dos representantes da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Os especialistas compartilharam o entendimento de que a relação benefício/risco da AUE do molnupiravir permanece positiva, considerando o aumento expressivo do número de casos de Covid-19 nas últimas semanas, a partir de outubro de 2022, e entendem não ser necessário a revisão da AUE neste momento.

A despeito dos novos dados clínicos gerados após a concessão da AUE demonstrarem que molnupiravir não é eficaz na redução da taxa de hospitalização e morte em pacientes altamente vacinados, os especialistas entendem que a indicação do produto não deve ser restrita a pacientes não vacinados.

Quanto à disponibilização do produto no mercado privado, os especialistas consideram que a disponibilização do produto em farmácias e drogarias amplia a possibilidade de acesso de forma mais equitativa, além de não gerar sobrecarga em hospitais ou outros serviços secundários ou terciários. A possibilidade de acesso do molnupiravir através de farmácias e drogarias facilitaria a administração da medicação o mais precocemente possível, sendo sugerida a dispensação do produto mediante retenção de receita.

Os especialistas recomendam ainda o treinamento de equipes e a ampla disponibilização de folhetos informativos. Entendem ainda que a restrição de pontos de venda dificultaria o acesso ao medicamento e poderia postergar o início do tratamento.

II.B - Manifestação das Sociedades Médicas

Da reunião técnica realizada entre a empresa Merck, a Sociedade Brasileira de Infectologia, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e a ANVISA, as sociedades médicas elaboraram um documento, denominado Parecer Especialistas sobre o Molnupiravir (SEI nº 2148446), assinado pelo Dr. Alexandre Naime Barbosa (Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia) e Dr. Andre Nathan Costa (Representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia), em que declara que:

O uso de MOV é associado com significativa redução de hospitalização e morte por covid-19 em pacientes acima de 65 anos de idade¹ – dado do estudo recente Clalit que avaliou eficácia da droga justamente neste grupo de pacientes não elegíveis para o uso de NMV/r, já na vigência da variante ômicron, num contexto de população altamente imunizada².

O MOV é importante para redução de hospitalização e mortalidade em pacientes não elegíveis para uso do outro antiviral oral disponível até o momento no país (NMV/r). Neste cenário, encontramos por exemplo pacientes em uso de imunossuppressores que interagem com inibidores de protease³.

A definição de paciente vacinado é variável no decorrer da pandemia (com a ocorrência de novas evidências, novas variantes virais, e com o desenvolvimento de novas vacinas). Além disso, apesar de objetivamente vacinados, as evidências apontam que pacientes imunossuprimidos apresentam títulos de soroconversão de anticorpos mais baixos em relação a controles imunocompetentes, o que levanta preocupações sobre o quanto estes pacientes estão efetivamente protegidos de progressão para doença grave por covid-19.

A disponibilização da droga em farmácias e drogarias amplia a possibilidade de acesso de forma mais equitativa, além de não gerar sobrecarga em hospitais ou outros serviços secundários ou terciários. A história natural da covid-19 inicia com sintomas gripais leves, que muitas vezes levam o paciente a consulta ambulatorial ou por telemedicina. A possibilidade de acesso do MOV através de farmácias e drogarias facilitaria a tomada da medicação o mais precocemente possível, dentro dos cinco dias de início de sintomas, conforme indicação de bula.

Sugerimos disponibilização do medicamento a partir de receita médica. Treinamento de equipes, ampla disponibilização de folhetos informativos. Acreditamos que a restrição de pontos de venda dificulta o acesso do paciente que mais se beneficiaria da droga, e poderia postergar o início do tratamento.

O risco da disponibilização da rotulagem em idioma estrangeiro da rotulagem é considerado baixo, devido disponibilização da bula em português, além da necessidade prévia de avaliação médica para prescrição da droga.

II.C - Manifestações das áreas técnicas

1. Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES)

A CBRES, por meio do DESPACHO Nº 135/2022/SEI/CBRES/GMED/DIRE2/ANVISA e após análise da documentação encaminhada, apresenta considerações importantes quanto algumas limitações da rotulagem, típicas de medicamento na condição de AUE, tais como:

De acordo com a bula e folheto informativo o produto possui restrições de uso em populações como mulheres em idade fértil, portanto a rotulagem proposta apresenta risco significativo para o uso correto e seguro do produto, visto que as informações estão em idioma estrangeiro que pode não ser plenamente compreendido por todos os envolvidos na cadeia de prescrição, dispensação e uso.

No folheto informativo, segundo a empresa será entregue junto com o medicamento constam as seguintes advertências:

Informações importantes de segurança relacionadas ao uso de LAGEVRIO® na Gravidez e Amamentação

• LAGEVRIO® pode causar danos ao feto. Não se sabe se LAGEVRIO® prejudicará seu bebê se você tomar LAGEVRIO® durante a gravidez.

o LAGEVRIO® não deve ser usado durante a gravidez.

o LAGEVRIO® pode causar danos ao feto.

o Com base nos resultados de estudos de reprodução em animais, LAGEVRIO® pode causar danos ao feto quando administrado durante a gravidez. Não há dados disponíveis de estudos com humanos sobre o uso de LAGEVRIO® em grávidas.

Para mulheres que possam engravidar:

• Você deve usar um método contraceptivo confiável (contracepção) de forma consistente e correta durante o tratamento com LAGEVRIO® e por 4 dias após a última dose de LAGEVRIO®. Converse com seu médico sobre métodos confiáveis de controle de natalidade.

• Antes de iniciar o tratamento com LAGEVRIO®, seu médico pode solicitar um teste de gravidez para ver se você está grávida.

• Informe o seu médico imediatamente se você engravidar ou achar que pode estar grávida durante o tratamento com LAGEVRIO®.

Considerando todo o exposto a CBRES entende que a comercialização do

produto LAGEVRIO em farmácias e drogarias com a rotulagem apresentada pela empresa configura risco aos pacientes em razão da utilização de idioma estrangeiro, pela ausência das frases de alerta para mulheres grávidas ou em idade fértil, assim como a ausência da informação de restrição de faixa etária.

Portanto, caso seja aprovada a comercialização do LAGEVRIO em farmácias e drogarias sugerimos que a empresa adicione o rótulo em português, conforme citou na reunião do dia 16/11/2022, e que este rótulo contenha as mesmas frases de alerta que constam no folheto informativo além da informação de que o produto é indicado somente para adultos.

Por fim entendemos que na comercialização para hospitais públicos ou privados os riscos apontados neste despacho seriam reduzidos em razão do manuseio e administração por profissionais.

2. Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF)

A GESEF fez nova manifestação no processo, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 50/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, citou que há incertezas, mas concluiu que:

.... considerando a manifestação dos especialistas quanto ao potencial benefício do produto em uma população específica que não seria atendida pelas alternativas terapêuticas atualmente aprovadas, a GESEF não se opõe à concessão da autorização. Entretanto, caso seja concedida a autorização da dispensação do produto no mercado privado, a GESEF recomenda que esta seja condicionada à retenção de receituário de controle especial e ao preenchimento pelo profissional prescritor de termo de responsabilidade, atestando ciência das restrições de uso do produto.

3. Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED)

A Gerência de Avaliação da Qualidade de medicamentos Sintéticos - GQMED procedeu a análise do requerimento da empresa Merck Sharp & Dohme de 22/11/2022 (SEI 2148698) e considerando o escopo de atuação desta área, a GQMED destaca os cuidados de armazenamento descritos na rotulagem em inglês apresentada:

"(...)

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

"(...)

O Parecer nº 283/2022/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (1871963), no qual se avaliou os aspectos técnicos relacionados à qualidade do medicamento, apontou que:

(...) Em uma avaliação de benefício-risco, é razoável inferir que o medicamento será estável pelo prazo de validade solicitado (24 meses, armazenar em temperatura ambiente 15 °C - 30 °C ou controlada 15 °C - 25 °C), uma vez que as características de estabilidade do produto foram demonstradas em estudos complementares, a caracterização do processo de fabricação foi evidenciada, a estratégia de controle empregada e as características da embalagem primária, discutidas minuciosamente na etapa de desenvolvimento, e todos os resultados de estabilidade encontrados atenderam os critérios de aceitação." (grifo nosso)

Essa manifestação foi ratificada no VOTO Nº 107/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (1874464) de Aprovação da Autorização temporária de Uso Emergencial do medicamento LAGEVRIO® (molnupiravir), com apreciação e aprovação pela Diretoria Colegiada.

Dessa forma, considerando que as condições de armazenamento aprovadas diferem daquelas descritas na rotulagem em inglês, na qual a temperatura ambiente é permitida apenas em excursão e o armazenamento deve ser realizado entre 20 °C e 25 °C.

4. A Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GFARM)

A GFARM, se manifestou por meio do DESPACHO Nº 335/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, onde afirma que:

Tendo em vista as ações de minimização de risco apresentadas pela empresa e descritas na NOTA TÉCNICA Nº 50/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (2158184), a GFARM entende que as medidas de minimização de risco, por ora, são suficientes, quais sejam:

- vídeo educativo para toda a cadeia de distribuição, ou seja, distribuidores, hospitais, farmácias e profissionais de saúde, com a informação para a adequada dispensação do medicamento incluindo a informação da indicação e posologia do produto (conforme bula aprovada pela ANVISA) e com a necessidade de entrega da bula em português impressa e Folheto Informativo ao Paciente com informações de gravidez e lactação;
- entrega de uma bula ao paciente em português, modelo RDC 47/09, juntamente com cada frasco de molnupiravir, além da disponibilização da bula em português no site institucional da MSD Brasil e no site global. Também será possível escanear o código QR disponível no rótulo do produto que direcionará para o site global da empresa com acesso às bulas;
- Folhetos Informativo para Paciente serão disponibilizados juntamente com a bula em português ao paciente no momento da dispensação e estarão disponíveis no site institucional da MSD Brasil;
- Folhetos Informativos para Profissional de Saúde também estarão disponíveis no site institucional da MSD Brasil;
- ampla comunicação sobre esses materiais para os Conselhos Regionais de Farmácia, a Sociedade Brasileira de Infectologia, a Abrafarma (Associação das redes de farmácias e drogarias), a Anahp (Associação Nacional dos Hospitais Privados) e as Vigilâncias Sanitárias dos Estados;
- Carta aos Profissionais de Saúde informando sobre a rotulagem do medicamento em inglês e que o medicamento está sob aprovação temporária de uso emergencial, vídeo educativo para toda a cadeia de distribuição, acompanhamento dos casos de gravidez envolvendo exposição ao medicamento, treinamento do serviço de atendimento da empresa e comunicado de comercialização de molnupiravir em farmácias com a rotulagem do medicamento aprovada na Autorização de Uso Emergencial a todas as Vigilâncias Sanitárias Estaduais; e
- retenção de receituário de controle especial e preenchimento pelo profissional prescritor de termo de responsabilidade, atestando ciência das restrições de uso do produto.

5. Gerência de Produtos Controlados (GPCON)

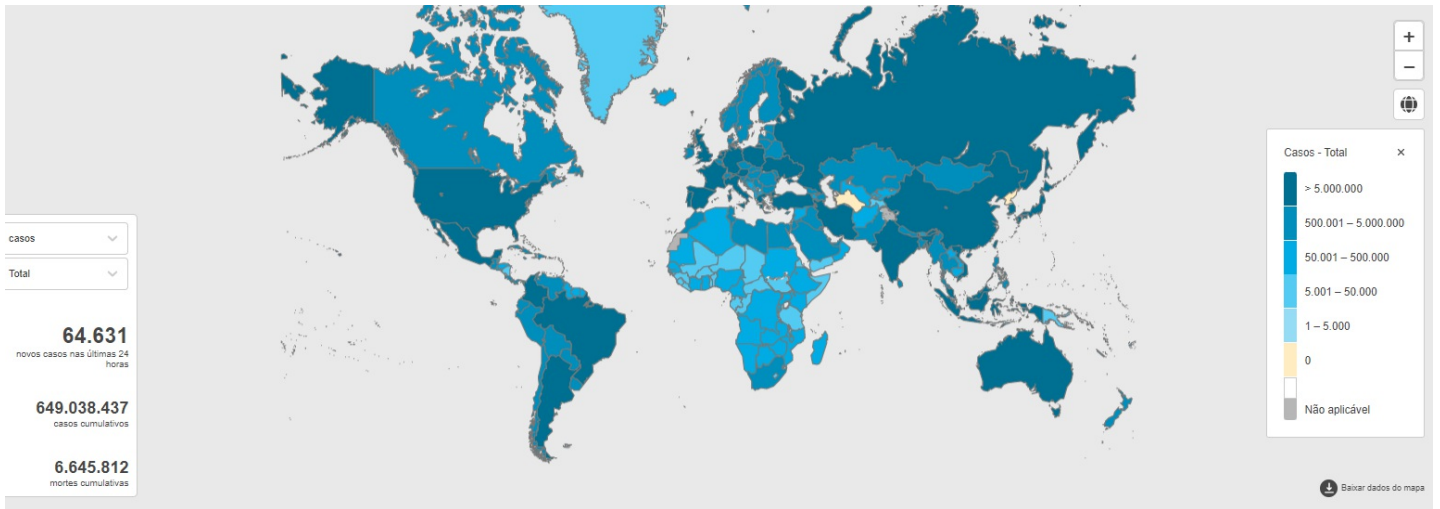
Após avaliação dos apontamentos da GESEF e as manifestações das Sociedades Médicas, esta Segunda Diretoria solicitou à GPCON avaliação quanto a previsão de retenção de receita do medicamento molnupiravir, uma vez que os estudos não clínicos sugerem riscos de eventos adversos embriofetais e teratogênese. Considerando a possibilidade do molnupiravir causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas e a indisponibilidade de dados sobre o uso da substância para avaliar o risco de anomalias congênitas importantes, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos, a GPCON concluiu que a disponibilização do medicamento em farmácias e drogarias deve ser realizada com retenção de receita, de forma a mitigar os riscos envolvidos.

Em 07/12/2022 a Diretoria Colegiada, por meio do VOTO Nº 329/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, aprovou a inclusão do molnupiravir na lista C1 da Portaria nº 344/1998, sendo publicada a RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 767, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2022, onde a prescrição do medicamento à base de molnupiravir deve ser realizada por meio da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento (Anexos II-A ou II-B desta Resolução, conforme o caso).

II. D - Considerações da Segunda Diretoria

1. Cenário epidemiológico

Ao citar o cenário epidemiológico é importante olhar a questão também do ponto de vista global, registrada pela Organização Mundial da Saúde, em 19 de dezembro de 2022. A OMS relatou que, até o momento, no mundo houve 649.038.437 casos confirmados de



[2]

No cenário mundial os olhos se voltam também para o cenário de aumento das infecções e mortes por Covid-19 na China, com potencialidades que preocupam a saúde pública, inclusive, com possibilidade de surgimento de novas variantes ou subvariantes de preocupação do SARS-CoV-2 e risco para a manutenção da cadeia de suprimentos de saúde produzidos naquele país.^[3]

No Brasil, destaco os esforços e atuação da Fiocruz para produzir conhecimento dos dados quanto aos registros de casos, hospitalizações e óbitos, os quais são amplamente utilizados para subsidiar políticas e ações para o enfrentamento à Covid-19.

Em 16 de dezembro de 2022, o^[4] indicou a desaceleração na curva nacional de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), devido à queda de casos nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, mas registrou que no restante do país, o sinal ainda é de crescimento da doença. O estudo apontou um aumento de casos positivos para SARS-CoV-2, entre a população adulta em estados de todas as regiões do país, referente à Semana Epidemiológica (SE) 49, período de 4 a 10 de dezembro. O Boletim, também mostrou o crescimento na tendência de longo prazo (últimas seis semanas) e estabilidade na de curto prazo (últimas três semanas).^[5]

O aumento da Covid-19 no Brasil e em outros países balizou o retorno de medida de proteção estabelecida pela Anvisa. Novamente adotamos o uso obrigatório de máscaras em voos e aeroportos, entretanto, em um momento de alta transmissão comunitária e de aglomerações em ambientes fechados, boa parte da população ainda continua dispensando o acessório fundamental para proteção individual.

Importante considerar que estamos no período das festas de celebração do natal e ano novo, momentos que aumentam as viagens e os encontros mais acalorados. Estas situações podem potencializar a transmissão do SARS-CoV-2. Não obstante, à medida que novas variantes do SARS-CoV-2 surgem tanto no Brasil, quanto no exterior, aumenta as limitações na proteção das vacinas. Temos ainda que as mutações na proteína spike encontrada nas variantes como a Ômicron (BA.4, BA.5, BA.4.6 e BQ1), são associadas ao escape imune das vacinas e a evasão de anticorpos causados por infecções naturais por outras subvariantes da Ômicron.

Vale lembrar que no Brasil, temos observado um aumento expressivo de casos e óbitos ocasionados pela Covid-19. É de conhecimento amplo que as infecções por Covid-19 também podem resultar em aumento na morbidade por doenças cardiovasculares, que a maior circulação viral, acrescida da baixa adesão a dose de reforço da vacina aumentam os riscos para as gestantes, idosos, crianças de baixo peso, imunossuprimidos e portadores de comorbidades crônicas, podendo resultar em estrangulamento dos serviços de saúde.

Importante referenciar o estudo realizado na Amazônia que demonstrou perda de imunidade e reinfeção do SARS-CoV-2, podendo resultar em aumento da gravidade da doença após reinfeção pelo novo Coronavírus.^[6]

É importante adotar todas as medidas alcançáveis para que sejam evitados o aumento das hospitalizações, óbitos e comprometimentos nos atendimentos nos serviços de saúde, especialmente, nos hospitais.

2. Molnupiravir

O molnupiravir (Lagevrio®) é um pró-fármaco antiviral administrado por via oral que inibe a replicação de vírus de RNA através da indução de erro viral.

Para alguns pacientes, o molnupiravir pode ser uma alternativa terapêutica que reduz o risco de desenvolver a doença grave e a internação hospitalar. Importante reconhecer que a maioria dos antivirais para Covid-19 foram avaliados apenas em pessoas não vacinadas. Assim, as recomendações atuais são para pessoas com maior risco de falha da vacina primária (como pessoas que estão imunocomprometidas) ou têm alto risco de progressão da doença, conforme orientação publicada em 14 de novembro em 2022 pela autoridade da Austrália.^[7]

Não obstante as limitações clínicas do molnupiravir, este medicamento pode ser um agente terapêutico útil em adultos, especialmente, para os não vacinados contra a Covid-19 que correm maior risco de gravidade, incluindo hospitalização e óbito.

3. Cenário Mundial

Desde março de 2022, a Organização Mundial da Saúde mantém recomendação condicional para o uso de molnupiravir em pacientes com Covid-19 não grave, com maior risco de hospitalização (excluindo gestantes, lactantes e crianças).^[8]

Até o momento, os países como Austrália, Estados Unidos, Japão, Nova Zelândia e Reino Unido mantiveram a autorização de uso do molnupiravir. Na Itália, ainda que a Comissão Europeia não tenha emitido autorização para o molnupiravir, sua distribuição está autorizada por Decreto do Ministério da Saúde desde 26 de novembro de 2021.

A partir de 14 de setembro de 2022, na Nova Zelândia (NZ), os indivíduos considerados de maior risco para Covid-19 grave e de serem hospitalizados, são prioridade e

elegíveis para receberem o paxlovid ou molnupiravir. Para ter acesso a esses medicamentos, é necessário receita médica ou emitida por enfermeiro ou ainda por meio de atendimento de farmacêutico. Muitas farmácias podem fornecer os medicamentos antivirais sem receita médica, após um exame de saúde por telefone.^[9] e ^[10]

Nos Estados Unidos, o molnupiravir está disponível em farmácias ou clínicas de saúde e requer prescrição médica para ser dispensado.^[11]

No Reino Unido, após ser qualificado por um médico ou especialista, como elegível para ser tratado com molnupiravir, o paciente pode receber em casa o medicamento, ou pode acordar com o serviço de saúde governamental para que seu representante obtenha o medicamento em hospital indicado pelo serviço de saúde.^[12]

No Japão, a distribuição do molnupiravir foi centralizada por meio de compras do Ministério da Saúde e Bem-Estar japonês (MHLW) até meados de setembro deste ano. A partir de então, instituições médicas e farmácias passaram a adquirir o medicamento diretamente.^[13]

Na Austrália, se o paciente for considerado elegível para ser tratado com molnupiravir, o medicamento pode ser prescrito por um clínico geral ou enfermeiro e está disponível nas farmácias comunitárias locais.^[14]

4. Prescrição

A decisão quanto a prescrição médica do molnupiravir deve ser baseada na avaliação individual do paciente e risco para desenvolver a doença grave, com base na idade e múltiplos fatores de risco associado às condições de saúde do paciente.

É essencial que o paciente receba um folheto informativo sobre molnupiravir e seja informado que o medicamento tem limitações de uso e que devido a pandemia da Covid-19, foi autorizado no Brasil por meio da autorização de uso emergencial.

É importante que o prescritor esteja em alerta que o molnupiravir tem riscos reprodutivos, por isso não é indicado para pacientes grávidas ou tentando engravidar.

A prescrição deve ser feita em receituário de controle especial e preenchida pelo profissional prescritor, acrescida de termo de responsabilidade, atestando ciência das restrições de uso do medicamento, nos termos das disposições estabelecidas na RDC nº 767/2022 que incluiu o molnupiravir na Lista "C1" da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. A mencionada Resolução prevê a prescrição do medicamento por meio de Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (Anexos II-A ou II-B da referida Resolução, conforme o caso), conforme se segue:

Art. 2º Cada prescrição do medicamento à base de molnupiravir deve ser realizada por meio da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (Anexos II-A ou II-B desta Resolução, conforme o caso).

§ 1º O Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, a que se refere o "caput" deste artigo, obrigatoriamente deverá ser preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário, a segunda via ser arquivada no local de dispensação e a terceira via ser mantida com o paciente.

§ 2º O prescritor deve alertar os pacientes de que o medicamento é pessoal e intransferível e explicar sobre as reações e restrições de uso.

Art. 3º Devido a possível efeito teratogênico, o medicamento à base de molnupiravir deverá ser prescrito para mulher em idade fértil após avaliação médica com exclusão de gravidez por meio de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e mediante a comprovação de utilização de métodos efetivos de contracepção.

§ 1º Excluem-se do disposto no "caput" deste artigo a mulher que realizou procedimento de esterilização definitiva e a mulher com menopausa confirmada há no mínimo 2 (dois) anos.

§ 2º É considerada mulher em idade fértil a paciente que se encontra entre a menarca e a menopausa.

§ 3º O teste sensível para dosagem de Beta-HCG deverá ser realizado a cada prescrição e, caso negativo, poderá ser prescrito o molnupiravir para a continuidade do tratamento.

§ 4º Na ocorrência de gravidez, o uso do medicamento molnupiravir deverá ser imediatamente suspenso.

§ 5º A exposição ao molnupiravir, em gestante com fatores de risco para progressão para Covid-19 grave, deve ser avaliada pelo médico da paciente, em uma avaliação individual de que o benefício no caso concreto supera o risco da exposição.

Art. 4º Os medicamentos à base da substância molnupiravir deverão conter, em destaque, no rótulo e bula, a seguinte frase de alerta: "Venda sob prescrição médica com retenção de receita".

5. Dispensação e Retenção da Receita

Nas farmácias, a dispensação do molnupiravir deve ser realizada pelo profissional farmacêutico, e uma via da Receita de Controle Especial deve ficar retida no estabelecimento.

Na dispensação farmacêutica do medicamento, o farmacêutico deve informar que Lagevrio® (molnupiravir) tem autorização de uso emergencial em virtude da pandemia, que esse medicamento é de uso individual e não pode ser repassado a terceiros sem uma avaliação médica, bem como as orientações gerais quanto à bula, rotulagem, modo de administração e restrições de uso.

6. Considerações finais

Para ajudar a prevenir a progressão da doença, internações hospitalares e mortes, os medicamentos antivirais para infecções respiratórias agudas devem ser usados o mais cedo possível após o correto diagnóstico da infecção. Tal condição, significa usar o medicamento até cinco dias após o início dos sintomas. Portanto, é importante ampliar o acesso ao medicamento, quando essa for a estratégia terapêutica estabelecida pelo médico que avaliou o paciente e considerou que o medicamento em uso emergencial no Brasil é a melhor decisão para o tratamento.

Entre as possíveis opções terapêuticas para o tratamento de Covid-19 no Brasil, além do molnupiravir, estão autorizados, em condições de uso diversas, o Baricitinibe, Evusheld®, Paxlovid, Rendesevir e o Sotrovimabe.^[15]

Pontua-se que o Paxlovid também é um antiviral de uso oral que pode ser prescrito para o uso em paciente com teste positivo para Covid-19. Contudo, ainda que mais eficaz, o Paxlovid também tem suas desvantagens, devido ao risco das interações medicamentosas que contraindicam o seu uso em alguns pacientes. Por outro lado, receber infusões pela via intravenosa de outros medicamentos autorizados, requer que os pacientes se desloquem até uma unidade de saúde especializada. Acrescenta-se que a disponibilização no Brasil desses tratamentos é escassa, em variadas situações.

Assim, no atual cenário da Covid-19, considero que ainda há lugar para o uso do molnupiravir como uma alternativa terapêutica, especialmente, quando um dos outros medicamentos atualmente aprovados para Covid-19 não podem ser administrados, por exemplo, devido a interações medicamentosas ou por questões de viabilidade ou situações específicas do paciente.

Diante das informações e considerações técnicas referenciadas neste voto, para permitir o acesso ao medicamento por meio da comercialização em farmácia, considero necessário o estabelecimento de medidas sanitárias adicionais para minimizar os riscos e permitir o uso racional do molnupiravir, enquanto estiver válida a autorização de uso emergencial.

Os medicamentos já importados (1.000 unidade de Lagevrio®(molnupiravir) que estão no Brasil podem ser disponibilizados com a retenção de receita e termo de esclarecimento estabelecidos na RDC n° 767/2022. Adicionalmente a empresa deve:

- realizar o treinamento da cadeia de distribuição, dos médicos prescritores e dos farmacêuticos que farão a dispensação do medicamento;
- emitir a carta aos profissionais de saúde informando sobre as restrições de uso e a rotulagem do medicamento em inglês;
- Informar que o medicamento é de uso exclusivo após avaliação e prescrição médica; que o medicamento não é indicado para o uso em mulheres grávidas, lactantes e crianças; que medidas de controle de contracepção devem ser adotadas por homens e mulheres em idade férteis; que o medicamento está sob aprovação temporária de uso emergencial;
- divulgar e disponibilizar de vídeo educativo para toda a cadeia de distribuição;
- acompanhar os casos de gravidez envolvendo exposição ao medicamento;
- emitir folhetos Informativo para o paciente;
- treinar o serviço de atendimento da empresa;
- realizar comunicado de comercialização de molnupiravir em farmácias com a rotulagem do medicamento aprovada na Autorização de Uso Emergencial a todas as Vigilâncias Sanitárias Estaduais;
- antes da distribuição de novos lotes do medicamento, elaborar um relatório sobre o cenário de prescrição, distribuição e dispensação das 1.000 unidades do Lagevrio® (molnupiravir) e realizar as medidas corretivas e preventivas, caso sejam necessárias; e
- adotar demais medidas necessárias para o uso seguro do medicamento.

Acrescenta-se que a empresa também deve:

- ampliar o monitoramento do medicamento frente a nova condição de venda e prescrição; e
- comunicar a Anvisa, caso a nova forma de acesso altere o perfil de benefício/risco do medicamento.

Ressalto a importância da empresa cumprir as medidas estabelecidas pela Anvisa, garantindo a distribuição do medicamento em cadeia de controle, bem como o correto armazenamento nas condições estabelecidas, com cuidados de conservação para o Lagevrio® em temperatura ambiente (entre 20° C e 25° C) e não refrigerar ou congelar.

As áreas técnicas da Anvisa, GFARM e GPON, devem ampliar a comunicação com os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária quanto a nova condição de comercialização, prescrição, venda e dispensação do molnupiravir.

Na mesma linha a Segunda Diretoria também fará comunicações aos conselhos de classe CFM, CFF e COFEN.

Conforme exposição, identifique a viabilidade de permitir o fornecimento do medicamento Lagevrio® (molnupiravir) para o mercado privado, permitindo a extensão de vendas para hospitais e farmácias regularmente autorizadas no Brasil, ampliando as estratégias terapêuticas alternativas no combate aos danos causados pela Covid-19.

Por fim, reitero a importância e a necessidade de ampliar o acesso a tratamentos da Covid-19, mas reafirmo e enfatizo que os benefícios esmagadores da vacinação na proteção contra as formas graves e óbitos ocasionados pela Covid-19, os quais superam em muito o risco das raras reações adversas relacionadas as vacinas aprovadas pela Anvisa.

Essa é a análise desta relatoria, seguindo para o voto.

3. Voto

Pelo exposto, voto pela APROVAÇÃO do fornecimento do medicamento Lagevrio® (molnupiravir), para o mercado privado (farmácia ou hospitais), devendo a empresa cumprir as determinações estabelecidas pela Anvisa.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo, nos termos da RDC n° 688/2022.

Art. 21. A autorização de que trata esta Resolução será concedida por ato da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

Parágrafo único. Os votos dos diretores, os relatórios públicos da avaliação da Anvisa e o extrato de deliberação da Diretoria Colegiada serão publicados no portal da Agência.

[1] (<https://www.panoramictrial.org/>)

[2] <https://covid19.who.int/>

[3] <https://www.nature.com/articles/d41586-022-04502-w>

[4] Boletim InfoGripe Fiocruz

[5] <https://portal.fiocruz.br/noticia/infogripe-queda-de-casos-no-rj-e-sp-desacelera-curva-nacional-de-srag>

[6] <https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-021-01084-7...>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-021-01084-7>

[7] <https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-021-01084-7...>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-021-01084-7>

[8] <https://app.magicapp.org/#guideline/nBkO1E/rec/E85WNb>

[9] <https://www.healthnavigator.org.nz/covid-antivirals/>

[10] <https://www.rnz.co.nz/news/national/480482/covid-19-antiviral-medications-what-you-need-to-know>

[11] <https://aspr.hhs.gov/COVID19>

[12] <https://www.nhs.uk/medicines/molnupiravir/about-molnupiravir/>

[13] [https://pj.jiho.jp/article/247437?searched_keyword\[\]=molnupiravir](https://pj.jiho.jp/article/247437?searched_keyword[]=molnupiravir)

[14] <https://www.health.gov.au/health-alerts/covid-19/treatments/oral>

[15] <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/pai/coronavirus/medicamentos>

Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/12/2022, às 19:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2186762** e o código CRC **28241F7E**.