

**VOTO Nº 51/2022/DIRE5/2022/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.904288/2022-58

Analisa a solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir), comprimido revestido, da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Área responsável: GGMED e GFARM

Relator desse Voto: Alex Machado Campos

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir), comprimido revestido, da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Conquanto a nossa avaliação abranja diversos aspectos relacionados à solicitação, conforme bastante detalhado no Voto da relatora, dedicamos especial atenção, no presente voto, aos aspectos de segurança e de monitoramento do medicamento em questão.

Antes de iniciar o deslinde do tema, é relevante reforçar o minucioso processo de avaliação ao qual o presente pleito foi submetido, maneira de trabalhar que já virou marca registrada dessa Agência. Toda a documentação apresentada foi cuidadosamente analisada e discutida pelo corpo técnico da Anvisa, que forneceu todos os subsídios necessários para que este Colegiado possa deliberar sobre a avaliação benefício-risco do medicamento. Nesse sentido, aproveito para cumprimentar, novamente, os servidores dessa casa, que seguem trabalhando diuturnamente para fazer cumprir nossa missão na proteção e promoção da saúde da população.

Pela oportunidade, reitero uma vez mais o importante papel da Anvisa na promoção do acesso às terapias, aos produtos e aos medicamentos seguros e eficazes.

Em todo o mundo, o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para o tratamento da COVID-19 têm representado um profundo desafio. A dinamicidade do cenário epidemiológico e o surgimento de novas variantes exigem novas modulações e avaliações a todo momento. Os medicamentos e vacinas precisam ser reavaliados e sopesados, a cada novo cenário, a fim de que continuem cumprindo seu papel na prevenção e no tratamento da doença e que seus potenciais riscos permaneçam sendo monitorados na contínua avaliação do perfil de benefício-risco realizada por esta Agência.

Nesse cenário, mais importante ainda se torna o trabalho de avaliação de tais terapias pela Anvisa, cujo corpo técnico se debruça, diariamente, sobre tantas minúcias quanto podem existir na avaliação de novos tratamentos para uma doença que ainda acomete milhares de pessoas em todo o mundo.

As incertezas e o cuidado diante das novas variantes que surgem nos obrigam a continuar avançando na viabilização de novas terapias que possam impactar no combate à pandemia.

Antes de passar à análise e diante do relatório já apresentado pela Diretora Relatora, a quem parabeno pela completude do Voto, reforço o permanente empenho e compromisso dessa Anvisa na tomada de decisões assertivas e pautadas nas melhores evidências técnicas e científicas mundialmente disponíveis, considerando a evolução do cenário epidemiológico e buscando cumprir integralmente com a sua missão institucional.

A autorização de hoje permite a disponibilização no Brasil do primeiro tratamento para COVID-19 para uso por via oral – um grande passo à frente na luta contra essa pandemia global, podendo tornar o tratamento antiviral mais acessível a pacientes com alto risco de progressão para COVID-19 grave. Ademais, a autorização fornece uma nova ferramenta para combater a COVID-19 em um momento crucial da pandemia, à medida que surgem novas variantes.

2. Análise

Início minha análise trazendo alguns aspectos do cenário epidemiológico do nosso país, pois não há como desassociar as nossas análises, as autorizações de uso emergencial, o registro de medicamentos e vacinas destinados ao combate à pandemia dos aspectos epidemiológicos que definem os diferentes momentos pandêmicos.

De acordo com a Nota Técnica 24, de 10 de fevereiro de 2022, do ICICT/Fiocruz (FIOCRUZ, 2022a), ainda existe no Brasil uma epidemia de não vacinados que lotam os hospitais, sufocam os serviços de saúde e impossibilitam atendimento de outros problemas de saúde. A desigualdade geográfica na vacinação também é um problema urgente, de acordo com o documento.¹

Destaca-se que a baixa vacinação facilita a circulação e surgimento de novas variantes e a instalação destas novas variantes provoca maior mortalidade e internações na população, sobretudo na parcela não vacinada.

Portanto, reforço, estamos vivenciando dias de alívio, quedas nos números de internações e óbitos, tendências de queda nos números da pandemia, como costumamos acompanhar por meio dos veículos de imprensa, mas o cenário continua sendo de cautela. A Agência permanece vigilante a todos os cuidados necessários para salvaguardar a saúde de nossa população.

Por sua vez, o Boletim do Observatório Covid-19 da Fiocruz, referente às SE 08 e 09 (de 20/02 a 05/03/22) (FIOCRUZ, 2022b), destaca que a “terceira onda” epidêmica no Brasil, com o predomínio da variante Ômicron entre os casos, está em fase de descenso. Este cenário se reflete também na tendência de redução de internações e da ocupação de leitos de UTI.²

Mesmo considerando a melhora de alguns indicadores, o documento ressalta que, como nas demais ondas, a fase de queda, após o “pico” epidêmico, é mais lenta que a fase de ascensão antes desse “pico”. Além disso, lembra que as tendências das curvas de taxa de transmissão, casos novos e de óbitos são defasadas em alguns dias, devido à dinâmica da própria doença. Portanto, ainda não é possível avaliar o efeito das festas e viagens recentes no período de carnaval, nem da flexibilização do uso de máscaras e realização de eventos que promovam a aglomeração em massa que têm ocorrido em algumas cidades brasileiras.²

Por fim, o Boletim da Fiocruz reitera que o enfrentamento da pandemia envolve uma combinação de medidas e conclama o princípio da precaução. Ao mesmo tempo em que é importante ressaltar os indicadores positivos relacionados aos casos, internações e óbitos, considera prudente a manutenção das medidas de distanciamento social e uso de máscaras nos ambientes fechados onde não há controle do total de vacinados ou em situações que envolvem grande concentração de pessoas.²

Especialistas da Escola de Saúde Pública Bloomberg da Universidade Johns Hopkins informaram que, em geral, as condições atuais são melhores para superar o vírus, mas ainda existem questões que podem comprometer um retorno completo ao que era normal.³

O vírus SARS-CoV-2 está constantemente mudando e acumulando mutações em seu código genético ao longo do tempo. Espera-se que novas variantes do SARS-CoV-2 continuem a surgir. Algumas variantes surgirão e desaparecerão, enquanto outras surgirão e continuarão a se espalhar, podendo substituir as variantes anteriores.⁴

Atualmente, a subvariante BA.2 da Ômicron tem representado a maioria dos novos casos de COVID-19. O órgão americano CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças) estimou que, em 12 de março desse ano, a variante BA.2 já representava 23% dos casos da doença nos Estados Unidos.⁴

Um levantamento feito pelo Instituto Todos pela Saúde (ITpS) indica que a proporção de casos prováveis no Brasil da subvariante BA.2 da Ômicron cresceu de 3,8% para 27,2% em apenas três semanas. A cepa já foi, inclusive, classificada como variante de preocupação pela Organização Mundial de Saúde (OMS), levando especialistas a questionarem sobre a possibilidade de uma nova onda de casos de COVID-19.⁵

O imunologista Jorge Kalil, diretor-presidente do ITpS, reforçou que é necessário “aguardar mais algumas semanas para compreender o impacto que a entrada da BA.2 terá no Brasil”. O virologista Anderson Brito, pesquisador científico também do ITpS, destacou que em caso de sinais de reversão do cenário, uma resposta rápida será essencial, com revisão das flexibilizações adotadas recentemente, se necessário.⁵

Bill Hanage, epidemiologista de Harvard, destaca que a subvariante BA.2 é realmente muito diferente e que ainda estão sendo aprendidas as suas propriedades epidemiológicas, sendo, portanto, necessário acompanhar a evolução da doença. Reforça também que, entre as propriedades, essa subvariante parece ser mais transmissível, ou seja, ainda mais transmissível do que a Ômicron.⁶

Em relação à gravidade da doença, diversos fatores podem incrementar os riscos de hospitalizações, de desenvolvimento de Covid longa e de morte, incluindo certos tratamentos de saúde, estados de imunossupressão, não-vacinação, diabetes, doenças cardíacas, idade avançada, dentre outras tantas condições. Segundo o CDC, o risco de uma pessoa desenvolver doença grave por COVID-19 aumenta à medida que o número de condições médicas subjacentes aumenta.⁷

Diante desse cenário epidemiológico, o medicamento hoje em deliberação, Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) constitui mais uma opção terapêutica para evitar hospitalizações e ocorrências de óbitos, uma vez que é indicado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem a utilização de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para a forma grave da doença.

Após a avaliação pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), área sob supervisão dessa Quinta Diretoria, **não foram listados riscos potenciais importantes para o medicamento ora em discussão.**

Em pesquisa realizada pela área técnica no sistema Vigilyze, no dia 24/02/2022, para o medicamento “nirmatrelvir/ritonavir”, o banco de dados retornou apenas as reações adversas de “disgeusia” e “eructação”. A reação de “disgeusia” (alterações na percepção do paladar pelo paciente) está descrita na bula do medicamento.

Foram consideradas como **informações faltantes** o uso em pacientes com comprometimento hepático ativo; o uso na gravidez; o uso na lactação e a eficácia quando do surgimento de variantes virais resistentes.

O parecer elaborado pela GFARM (SEI 1822836) decorre da avaliação da Versão 0.2 do Plano de Gerenciamento de Risco [Uso Emergencial] do medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. De acordo com a área técnica, considerando as diretrizes da RDC nº 475/2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e do Guia 49/2021 (Guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19), as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

Em relação ao **Plano de Minimização de Risco, deverão ser conduzidas as seguintes medidas:**

- Atividades de minimização de risco de rotina: comunicação de risco de rotina em bula para o risco identificado e informações faltantes;
- Atividades adicionais de minimização de riscos: segundo a empresa, as atividades de rotina de minimização de risco são suficientes para gerenciar as preocupações de segurança do medicamento;
- Disponibilização da bula do paciente e do profissional de saúde no website da empresa.

Destaca-se que o FDA publicou um documento voltado a profissionais da saúde sobre o uso do Paxlovid e inclui, além de possíveis efeitos colaterais, contraindicações em caso de uso de certos medicamentos, comuns para tratamento de doenças como pressão alta, diabetes, insuficiência cardíaca e arritmias.⁸

Assim, considerando a possibilidade de interação medicamentosa, ênfase que o gerenciamento de riscos depende do uso adequado do produto e de uma prescrição consciente que considere todas as possibilidades de interações medicamentosas. Reforço que a automedicação ou o uso em termos não previstos em bula podem gerar risco ao paciente.

Ressalta-se que o monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-comercialização.

Por fim, destaco que o medicamento Paxlovid não é um substituto da vacinação, que deve ser realizada em todos os indivíduos elegíveis. Ademais, tal como acontece com outros tratamentos para COVID-19 aprovados pela Anvisa, nem todos que contraem COVID-19 precisarão ter acesso ao Paxlovid, visto que esse tratamento será mais benéfico para pessoas com maior risco de doença grave e sempre sob supervisão do profissional de saúde prescritor.

3. Voto

Incorporando as minhas razões de decidir às apresentações feitas nesta sessão, considerando o arsenal ainda limitado de medicamentos para o tratamento em adultos que não requerem a utilização de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para a forma grave de COVID-19, considerando os resultados de eficácia e segurança colhidos e abordados nas avaliações das áreas técnicas, considerando, por fim, que os benefícios conhecidos superam significativamente os eventuais riscos associados, diante de todo o exposto, ACOMPANHO O VOTO da relatora pela aprovação da autorização temporária de uso emergencial de vacinas/medicamentos para COVID-19 para o medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir).

Referências Bibliográficas

1. https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/51252/2/nota_tecnica_24.pdf
2. https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-se08-09_1.pdf
3. <https://www.wbaltv.com/article/covid-19-pandemic-trajectory-ba2-variant-future/39532813>
4. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>

5. <https://oglobo.globo.com/saude/casos-de-subvariante-ba2-da-omicron-crescem-no-brasil-mostra-levantamento-25447169>
6. <https://www.npr.org/2022/03/26/1089033540/epidemiologist-answers-questions-about-the-infectious-omicron-ba-2-variant>
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
8. <https://www.fda.gov/media/155050/download#:~:text=anti%2Dinfectives%2C,PAXLOVID%20is%20not%20approved%20for%20any%20use%2C%20including%20for%20use,of>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 30/03/2022, às 16:27, 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 **1831681** e o código CRC **5BD68E76**.