

VOTO Nº 73/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904288/2022-58

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda/Pfizer.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

No dia 15 de fevereiro de 2022, por meio do sistema DATAVISA, processo 25351.079249/2022-11, expediente 0557847/22-7, foi protocolada pela empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda/Pfizer a solicitação de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, para o medicamento Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir).

No mesmo dia do protocolo, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) iniciaram suas avaliações, simultaneamente, com a urgência que a solicitação requer. As avaliações destas áreas estão presentes nos pareceres emitidos nos autos do processo administrativo.

A proposta para a deliberação nesta Diretoria Colegiada refere-se aos resultados das avaliações, relatadas por esta Segunda Diretoria, referente ao medicamento antiviral de uso oral Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda/Pfizer, com as seguintes especificações:

- **Nomes dos princípios ativos:** Nirmatrelvir + Ritonavir

- **Fabricantes:** são 5 sites fabris - 1 na Alemanha, 1 na Irlanda, 1 na Itália e 2 na Índia

Unidade fabril	Endereço	Nirmatrelvir 150mg	Ritonavir 100mg
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH Código único A.0495	Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemanha	Fabricação Embalagem primária Embalagem secundária Análise Rotulagem Liberação Estabilidade	Embalagem primária Embalagem secundária Rotulagem Liberação Análise Estabilidade
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Código único A.0636	Little Connell Newbridge, Irlanda	Fabricação Embalagem primária Embalagem	Embalagem primária Embalagem secundária

		secundária Análise Rotulagem Liberação Estabilidade	Rotulagem Liberação Análise Estabilidade
Pfizer Italia S.R.L Código único A.0491	Localita Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, 63100, Itália	Embalagem primária Embalagem secundária Análise Rotulagem Liberação Estabilidade	Embalagem primária Embalagem secundária Rotulagem Liberação Análise Estabilidade
M/s. Hetero Labs Limited, Unit-III Código único A.000388	22-110, Industrial Development Area, Jeedimetla, Hyderabad500055, Telangana, Índia	N/A	Fabricação do bulk Análise do bulk Liberação do bulk
M/s. Hetero Drugs Limited, Unit-IX Código único A.001570	Plot No.1, Hetero Infrastructure Ltd.- SEZ, Narasapuram Village, Nakkapally Mandal, Visakhapatnam District-531081, Andhra Pradesh, Índia	N/A	Fabricação de Ritonavir Premix (amorfo)

- Indicação proposta:

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.

- Limitações de Uso do medicamento:

- Paxlovid não está autorizado para início de tratamento em pacientes que requerem hospitalização devido a COVID-19 grave ou crítico.

- Paxlovid não está autorizado para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de COVID-19.

- Paxlovid não está autorizado para uso por mais de 5 dias.

- Não há dados do uso de Paxlovid em mulheres grávidas, portanto recomenda-se que seja evitada a gravidez durante o tratamento com Paxlovid e como medida preventiva, até 7 dias após o término do tratamento.

- Paxlovid não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave ou com falha renal, uma vez que a dose para essa população ainda não foi estabelecida.

- Posologia proposta e modo de uso:

Paxlovid é composto por comprimidos de nirmatrelvir e ritonavir embalados juntos. Os comprimidos devem ser administrados juntos.

A posologia recomendada é de 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 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.

O Paxlovid pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, e não mastigados, partidos ou esmagados.

Caso haja alguma dose esquecida, esta deve ser tomada o mais rápido possível e dentro de 8 horas do horário programado, e o esquema posológico normal deve ser retomado. Se tiverem decorrido mais de 8 horas, a dose esquecida não deve ser tomada e o tratamento deve ser retomado de acordo com o esquema posológico normal.

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

Populações especiais

Para a população pediátrica, a segurança e eficácia de Paxlovid em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Para os Idosos nenhum ajuste de dose é recomendado.

Para pacientes portadores de insuficiência renal, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve. Em pacientes com insuficiência renal moderada, a dose de Paxlovid deve ser reduzida para nirmatrelvir/ritonavir 150mg/100mg (1 comprimido de cada) duas vezes ao dia por 5 dias. Paxlovid não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ou com falha renal visto que a dose apropriada ainda não foi estabelecida.

Para pacientes com insuficiência hepática nenhum ajuste de dose de Paxlovid é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) ou moderada (Child-Pugh Classe B). Não há dados farmacocinéticos ou de segurança disponíveis sobre o uso de nirmatrelvir ou ritonavir em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C). Portanto, Paxlovid é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Terapia concomitante com esquema contendo ritonavir ou cobicistate: nenhum ajuste de dose é necessário; a dose de Paxlovid é de 300mg/100mg duas vezes ao dia por 5 dias. Pacientes com diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite C (HVC), que estão recebendo esquema contendo ritonavir ou cobicistate, devem continuar o tratamento, conforme indicado.

- Apresentação

O medicamento Paxlovid (nirmaltrevir/ritonavir), na forma farmacêutica comprimido revestido, na concentração de 150 mg em cada comprimido revestido de nirmatrelvir e 100 mg em cada comprimido revestido de ritonavir.

- Prazo de validade e cuidados de conservação:

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

O prazo de validade aprovado é de 12 meses.

- Restrições de uso

O medicamento é de uso adulto, com venda sob prescrição médica.

- Orientação de dispensação

O medicamento deve ser dispensado exclusivamente pelo farmacêutico, devendo ser orientado ao usuário que o medicamento é de uso individual e exclusivo ao paciente que passou por avaliação médica e que recebeu a prescrição, portanto o Paxlovid não deve ser utilizado por indivíduos sem a devida avaliação médica.

Cumprido ao farmacêutico também realizar demais orientações quanto a posologia, modo de uso e interações, ou seja, informações quanto ao uso correto do medicamento.

2. Análise

A previsão legal para autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 475, de 10 de março de 2021, que estabeleceu 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). Nessa estratégia regulatória, foi publicado o Guia nº 49/2021, que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

No contexto da pandemia, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório importante para ampliar a oferta de opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19.

Neste processo, os pareceres técnicos foram emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de 3 (três) áreas da Anvisa. A avaliação da autorização de uso emergencial deste medicamento envolveu uma rigorosa avaliação das condições de boas práticas de fabricação, dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como os dados adicionais sobre segurança, eficácia, qualidade e o plano de gerenciamento de riscos.

Convergente com outras autoridades regulatórias e alinhada às ações de promoção para ampliar o acesso a medicamentos para o combate da Covid-19, foram realizadas reuniões prévias com a empresa antes da submissão dos dados e estudos.

2.1 - Cenário Internacional

No cenário internacional o medicamento Paxlovid possui aprovação para uso emergencial nos Estados Unidos (FDA), EMA (European Medicines Agency), Canadá, China, Austrália, Japão, Reino Unido e México.

Esse medicamento foi o primeiro antiviral oral autorizado em 22 de dezembro de 2021, pela Agência Reguladora dos Estados Unidos para tratamento da COVID-19, representando um avanço nas ferramentas para enfrentamento à pandemia (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>).

Em 27 de janeiro de 2022, o comitê de medicamentos humanos da EMA ([CHMP](#)) recomendou a concessão de uma [autorização de comercialização condicional](#) para o medicamento antiviral oral Paxlovid para o tratamento da COVID-19. O Comitê recomendou a autorização do Paxlovid para o tratamento da COVID-19 em adultos que não precisam de oxigênio suplementar e que correm maior risco de desenvolver a doença grave. O Paxlovid é o primeiro medicamento antiviral administrado por via oral recomendado na União Europeia para o tratamento da COVID-19 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>).

2.2 Características do medicamento

O medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) é um antiviral, inibidor de protease que demonstrou segurança e eficácia para o tratamento da COVID-19, quando iniciado nos primeiros dias de sintomatologia em pacientes adultos com alto risco de progressão para a doença grave (89% e 88% de redução no risco de hospitalização e mortes, se iniciado nos primeiros três e cinco dias do início dos sintomas, respectivamente, quando comparado com placebo). O medicamento Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) também demonstrou eficácia in vitro contra a variante Ômicron do Sars-Cov-2, ressaltando assim a relevância do medicamento como estratégia farmacológica no combate à pandemia.

2.3 Pareceres das áreas técnicas

Registro as conclusões apresentadas nos pareceres técnicos das áreas:

2.3.a- Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a empresa apresentou, neste pedido de uso emergencial, a documentação exigida no Guia nº 49/2021, juntamente com as certificações de boas práticas de fabricação concedidas pela Anvisa ou por parceiros membros do Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica - PIC/S, o que permitiu a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitir o PARECER Nº 10/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA que informa o seguinte:

Em linhas gerais os arquivos do Site Master File apresentados para as 5 unidades fabris, estão de acordo com o Guia nº 7/2017 da Anvisa e com as orientações do PIC/S.

Foram apresentados relatórios de inspeção emitidos por autoridades participantes do PIC/S e/ou certificados de BPF concedidos pela Anvisa, contemplando a linha de fabricação escopo do pedido de AUE, para as cinco empresas envolvidas na cadeia produtiva do medicamento Paxlovid. Em resumo, os relatórios de inspeção concluem pelo cumprimento mínimo das BPF.

- **Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH** - Certificado de BPF válido concedido pela Anvisa conforme RESOLUÇÃO-RE Nº 3.415, DE 3 DE SETEMBRO DE 2020, DOU DE 08/09/2020, para a Linha de Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos Revestidos. Expediente nº 0711200/20-9. Relatório de inspeção da autoridade sanitária alemã realizada de 05-07/10/2020.

Conclusão: a empresa apresenta conformidade com as BPF.

- **Pfizer Ireland Pharmaceuticals** - Certificado de BPF válido concedido pela Anvisa conforme RESOLUÇÃO-RE Nº 3.923, DE 29 DE SETEMBRO DE 2020, DOU DE 05/10/2020. Sólidos não estéreis (Hormônios): Comprimidos; Comprimidos Revestidos e Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos. Expediente nº 0950547/20-4. Relatório de inspeção da HPRA (autoridade sanitária da Irlanda), número 26079, realizada de 23 a 27/09/2019.

Conclusão: o certificado de BPF será concedido com base no relatório de inspeção.

- **Pfizer Italia S.R.L** - Certificado de BPF válido concedido pela Anvisa conforme RESOLUÇÃO RE Nº 1.918, DE 12 DE MAIO DE 2021, DOU DE 17/05/2021. Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos. Relatório de inspeção conduzida pela AIFA (autoridade sanitária da Itália) de 05 a 09/02/2018.

Conclusão: a empresa apresenta conformidade com as BPF.

- **Hetero Labs Limited, Unit-III** - Certificado de BPF válido concedido pela Anvisa conforme RESOLUÇÃO-RE Nº 233, DE 27 DE JANEIRO DE 2022, DOU DE 31/01/2022. Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos. Expediente nº 3041782/21-9. Relatório de inspeção da AEMPS (autoridade sanitária da Espanha): PE010-1676 de 27/02 a 03/03/2017. Conclusão: a empresa apresenta conformidade com as BPF. Relatório de inspeção do US FDA realizada de 30/05 a 07/06/2019, resultado VAI**.

Conclusão: a empresa apresenta cumprimento mínimo aceitável das BPF.

- **Hetero Drugs Limited, Unit-IX** - Não há certificado de BPF emitido pela Anvisa. Relatório de inspeção da Holanda, nº 2017-2028921/V1014444/MvB/cs, de 21-22/06/2017. Escopo incluiu o produto Ritonavir premix.

Conclusão: a empresa apresenta conformidade com as BPF.

Em síntese, conclui-se que os requerimentos do item X do Guia nº 49/2021, afetos às BPF, foram minimamente cumpridos para as empresas Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Pfizer Italia S.R.L, Hetero Labs Limited, Unit-III e Hetero Drugs Limited, Unit-IX.

Portanto, a GGFIS se posiciona favorável à Autorização de Uso Emergencial do medicamento Paxlovid® no combate à pandemia de Covid-19.

2.3.b- Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Quanto à avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o PARECER Nº 2/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, emitido pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), concluiu que a análise do Plano de Gerenciamento de Risco (Versão 0.2) apresentado no expediente nº 0557847/22-7, processo nº 25351.079249/2022-11, referente à solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), foi finalizada, apontando algumas considerações que devem ser cumpridas pela empresa, a saber:

1. as notificações de eventos adversos graves a este medicamento deverão seguir o disposto na RDC nº 475, de 2021;
2. após o início da comercialização a empresa deverá apresentar relatórios mensais de segurança adicionalmente aos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco, com os seguintes itens: número de relatos de eventos adversos recebidos durante o intervalo do relatório e cumulativos, por HLT e SOC; resumo da análise dos eventos adversos submetidos durante o intervalo do relatório; novos problemas de segurança identificados no intervalo do relatório; sinais em andamento e fechados no intervalo do relatório; casos relevantes, incluindo análises O/E, de preocupações de segurança descritas no Plano de Gerenciamento de Risco, e casos fatais; considerações em relação à avaliação benefício/risco; e ações de segurança adotadas desde o último relatório. O relatório de segurança não substitui, mas complementa a submissão dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco. A necessidade da submissão mensal do relatório de segurança será reavaliada com base na experiência pós-mercado;
3. deverão ser disponibilizadas no site da empresa, as bulas do paciente e do profissional de saúde, como medida de minimização de risco. Esta medida deverá constar na próxima versão do Plano de Gerenciamento de Risco do medicamento Paxlovid®;
4. a empresa deverá publicar uma Carta aos Profissionais de Saúde abordando a questão sobre os riscos de interação medicamentosa com substratos do CYP3A4 e indutores do CYP3A4;
5. a empresa deverá implementar as atividades de farmacovigilância de rotina com a utilização de formulários específicos de acompanhamento para gravidez no idioma português devendo apresentar à Anvisa o fluxo das atividades no Brasil;
6. a bula brasileira deverá ser atualizada de acordo com as informações constantes na bula internacional do medicamento Paxlovid, ou enviar racional técnico justificando a não inclusão, especialmente na seção “contraindicações”. A contraindicação quanto ao uso concomitante de Paxlovid com o medicamento antineoplásico apalutamida, deverá ser incluída na bula para o Brasil;
7. a bula brasileira deverá ser atualizada na informação sobre o uso do medicamento por mulheres com potencial de engravidar. A bula deverá conter a informação de que não há dados sobre o uso de Paxlovid em mulheres grávidas, recomenda-se que seja evitada a gravidez durante o tratamento com Paxlovid, e, como medida preventiva, até 7 dias após o término do tratamento; e
8. também algumas reações adversas, descritas em literaturas internacionais e incluídas na bula internacional do produto, não constam na bula nacional. Assim, devem ser

incluídas todas as reações adversas, especialmente: hipertensão, mialgia e cefaléia.

A GFARM apontou 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, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) concluiu que, considerando as diretrizes da RDC nº 475, de 2021 e do Guia 49, de 2021, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento em questão são compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

2.3.c - Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF)/ Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

Quanto à avaliação segurança e eficácia do medicamento, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) emitiu o PARECER Nº 13/2022/ GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, ao qual faço alguns destaques abaixo.

Quanto à eficácia do medicamento, a partir da totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados do estudo clínico pivotal 1005, um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com análise dos dados de 1361 pacientes, de Paxlovid administrado como tratamento para adultos não hospitalizados que estavam em risco aumentado de progressão para doença grave, com teste laboratorial positivo para o SARS-CoV-2, nos primeiros 5 dias de sintomas, o medicamento demonstrou uma eficácia de 89,1% contra hospitalização e óbito, no dia 28.

Quanto aos desfechos secundários, o medicamento reduziu em 85,2% o risco de hospitalização e óbito por qualquer causa, até o dia 28, comparado com o placebo.

Destaco ainda que o medicamento reduziu em 83,6% o risco de hospitalização e óbito por qualquer causa relacionada à Covid-19, até o dia 28, comparado com o placebo.

O benefício do tratamento refletiu o efeito antiviral do Paxlovid. Quando comparado com placebo, no geral, Paxlovid foi capaz de reduzir a carga viral em cerca de 90% na contagem de vírus. O efeito antiviral foi mais aparente em pacientes soronegativos ou com carga viral elevada no início do estudo.

Quanto à segurança, a GESEF conclui que o medicamento se demonstrou seguro e bem tolerado, a incidência de eventos adversos foi ligeiramente maior no grupo que recebeu o medicamento, 7,3% no grupo Paxlovid e 4,3% no grupo placebo.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes foram: Disgeusia (3,7%) e Diarréia (1,9%). No geral os eventos adversos relacionados ao tratamento em ambos os grupos foram de gravidade leve a moderada. Nenhum paciente que recebeu o tratamento teve evento adverso grave que resultou em óbito.

A GESEF concluiu que, no geral, a avaliação do risco-benefício para o medicamento Paxlovid é positiva. Além disso, permanece uma necessidade médica não atendida de uma terapêutica antiviral oral eficaz durante a atual pandemia de COVID-19. O medicamento Paxlovid é uma nova terapêutica antiviral oral em potencial para indivíduos adultos sintomáticos não hospitalizados com COVID-19 que apresentam risco aumentado de progressão para doença grave.

Com base nos dados clínicos até o momento, espera-se que o medicamento Paxlovid seja um agente antiviral eficaz contra a variante Delta e outras variantes de preocupação do Sars-cov-2, conforme confirmado pelos dados não clínicos gerados.

O Paxlovid é um inibidor de protease antiviral oral para uso domiciliar com um perfil de segurança favorável. A experiência anterior de inibidores de protease, embora com dose mais elevada e duração mais longa e em diferentes populações de doentes, suporta a caracterização do perfil de segurança, em termos de identificação de riscos conhecidos e potenciais do Paxlovid para o tratamento de pacientes com COVID- 19.

Desta forma a GESEF sugere que, de acordo com os dados apresentados, os benefícios do produto em questão superam os riscos, ao se considerar o impacto na saúde pública da pandemia de COVID-19.

Durante a condução do estudo clínico de eficácia, a maioria dos pacientes estava contaminada com a variante Delta, porém espera-se que o Paxlovid mantenha o monitoramento de atividade contra as variantes do SARS-CoV-2, incluindo Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2 e AY), Gama (P.1), Epsilon (B.1.427 e B.1.429), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Mu (B.1.621), Zeta (P.2) e Ômicron (B.1.1.529), bem como outras variantes de preocupação que possam vir, com base em dados de neutralização apresentados no dossiê do produto.

A empresa deverá continuar a monitorar a eficácia do medicamento frente ao surgimento de novas variantes virais do SARS-CoV-2 e submeter as informações atualizadas à Anvisa à medida de sua obtenção.

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação de eficácia e segurança apresentada foi considerada satisfatória, atendendo o disposto no Guia nº 49, de 2021 e os guias internacionais que versam sobre o tema, como o Guia FDA "Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities".

2.3.d - Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED)/ Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

A avaliação dos quesitos referentes à qualidade do medicamento foi realizada pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) que emitiu o PARECER Nº 7/2022/ GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA. Ressalto algumas informações extraídas dessa análise.

IFA Ritonavir

O ritonavir já detém registro no Brasil, na forma farmacêutica de comprimidos e solução. Os dados de caracterização do IFA foram considerados adequados para assegurar a sua estrutura química de forma inequívoca. O polimorfismo é um atributo crítico e a empresa fabricante do IFA demonstrou uma forma cristalina produzida de forma consistente. Este atributo também é controlado no medicamento. As especificações do IFA foram baseadas na monografia da Farmacopeia Europeia, porém foram também acrescentados alguns ensaios internos para assegurar a qualidade do IFA.

IFA Nirmatrelvir

O nirmatrelvir é uma molécula nova, não tendo sido registrada anteriormente no Brasil. Os dados de caracterização do IFA foram considerados adequados. Embora haja ainda poucas informações sobre polimorfismo, por se tratar de uma molécula nova, a empresa demonstrou fabricar de forma consistente a mesma forma cristalina deste IFA.

Dos comprimidos revestidos de 100mg de ritonavir e 150mg de nirmatrelvir

A formulação descrita para o produto não contém excipientes novos nem utilizados pela primeira vez nesta via de administração.

O revestimento adotado para o produto não é funcional, ou seja, não tem objetivo de retardar nem de prolongar a liberação do ativo.

Os dados de estabilidade apresentados até o momento suportam a aprovação do prazo de validade por 12 meses para o produto. Os demais aspectos técnicos contidos na análise pela GQMED, considerando o contexto de uso emergencial, deverão ser objeto de Termo de Compromisso a ser firmado pelos interessados e Anvisa. Assim, a empresa deverá:

1. apresentar dados de qualificação de impureza identificada para o produto de nirmatrelvir que ficou acima do limite de qualificação (0,2%), ou revisar as especificações com base em dados de estabilidade mais adiantados;

2. apresentar dados de qualificação de impureza identificada para o produto de ritonavir que ficou acima do limite de qualificação (0,2%), ou revisar as especificações com base em dados de estabilidade mais adiantados;
3. revisar a especificação de dissolução para os comprimidos de ritonavir (Q=80% em 90 minutos), uma vez que está inadequada, considerando que o produto teve resultados compatíveis com Q=80% em 45 minutos. Novos estudos de estabilidade devem ser iniciados com essa nova especificação;
4. apresentar dados complementares de validação analítica dos dois comprimidos, de modo a comprovar que o padrão utilizado na exatidão está devidamente caracterizado;
5. complementar a validação analítica dos métodos de teor e impurezas para os dois produtos, com dados necessários para demonstrar adequabilidade do método para monitorar impurezas, incluindo os dados de precisão e exatidão em concentração coerente com a das impurezas e dados de precisão intermediária e robustez. (Prazo sugerido: 12 meses ou submissão do registro, o que vier primeiro).

Com relação a ordem de produção, embora o uso emergencial possa ser aceito sem este documento, ele é fundamental para a concessão do registro. Adicionalmente para a concessão de registro, a empresa deve gerar mais dados de validação com os lotes industriais, incluindo a identificação clara dos parâmetros e das etapas críticas para o processo de produção, tanto para o produto nirmatrelvir quanto para o produto ritonavir.

Por fim, com relação aos dados de degradação forçada, a empresa deve gerar mais dados, e apresentá-los no momento da concessão do registro, compreendendo todas as condições previstas na RDC 53/2015, ou apresentar justificativas técnicas mais robustas. Também deve apresentar investigações para os resultados de balanço de massas que estejam acima de valor coerente com a variação analítica.

Pelo exposto, a GQMED concluiu que os requerimentos do item VIII do Guia nº 49/2021, afetos aos aspectos de qualidade do medicamento, foram minimamente cumpridos pela empresa, com as ressalvas já listadas e mediante a apresentação de termo de compromisso.

2.4 - Avaliação da Segunda Diretoria

Antes de passar a análise mais detalhada dessa relatoria, é importante considerar que há necessidade de uma ação efetiva capaz de promover o acesso equitativo a medicamentos, especialmente, para o tratamento da COVID-19.

Adicionalmente, antes de prosseguir é importante mencionar que embora os casos e mortes relacionados à COVID-19 estejam diminuindo no Brasil, bem como globalmente, vários países tenham levantado as restrições, a Organização Mundial da Saúde tem apontado que a pandemia está longe de terminar e diz que não terminará em nenhum lugar até que termine em todos os lugares. Países da Ásia e da Europa estão enfrentando surtos de casos e mortes, isso indica que o vírus continua a evoluir em um mundo que ainda enfrenta obstáculos na distribuição de vacinas, testes e tratamentos, especialmente em países de baixa renda. O aumento nas taxas de mortalidade de alguns países tem refletido a velocidade com que a nova variante Ômicron se espalha, aumentando o risco de morte para aqueles que não estão vacinados, especialmente os idosos.

Segundo a OMS vários países estão reduzindo drasticamente os testes de diagnóstico para Covid-19. Isso inibe a capacidade de ver onde o vírus está, como está se espalhando e como está evoluindo. Os testes continuam sendo uma ferramenta vital na luta contra a pandemia, como parte de uma estratégia abrangente. Esse organismo multilateral também destaca que até que seja atingida alta cobertura vacinal em todos os países, continuaremos enfrentando o risco de aumento de infecções e surgimento de novas variantes que escapam às vacinas. Mesmo que alguns países proponham uma segunda dose de reforço da vacina, um terço da população mundial continua não vacinada.

É oportuno mencionar e referenciar a luta da África pela equidade na distribuição das vacinas. (<https://www.opensocietyfoundations.org/voices/q-and-a-africa-s-fight-for-vaccine-equity>; <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-ukraine-other-global-health-emergencies-virtual-press-conference-transcript---23-march-2022> e <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-and-ukraine-virtual-press-conference-transcript---9-march-2022>).

Neste contexto, cumpre lembrar que com a pandemia da COVID-19, enfrentamos desafios sem precedentes para acessar medicamentos essenciais e outros produtos de saúde. Melhorar essa lacuna é uma prioridade de saúde pública, assim lembro que o alcance da cobertura universal de saúde é uma meta dos objetivos de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas que ainda não foi cumprida. Apesar de décadas de financiamento e programas internacionais, a disponibilidade de medicamentos essenciais continua insuficiente, por motivos diversos, tais como: preços altos, falta de cobertura, compra e distribuição deficientes, qualidade incerta do produto e prescrição inadequada. Essas, são apenas algumas das razões pelas quais a disponibilidade de medicamentos é prejudicada, seja nos países ricos ou nos mais vulneráveis.

Neste contexto, considero que antecipar a disponibilidade de produtos vitais para tratar e prevenir a COVID-19, pressupõe que a medida esteja alinhada as estratégias de garantir o acesso equitativo e a acessibilidade a esses produtos. Dadas as necessidades reais de muitos brasileiros afetados pela COVID-19 e de inúmeros outros que poderão ser atingidos no futuro com a doença, certamente a pergunta sobre quem terá acesso ao Paxlovid, caso ele seja autorizado hoje, fará parte do debate sobre o acesso a esse medicamento.

O mundo aguarda com esperança e urgência por terapias efetivas, de fácil acesso e que permita o amplo tratamento da COVID-19. Contudo precisamos ser cautelosos para que na busca célere de autorizar tratamentos que pretendem salvar vidas, as salvaguardas regulatórias existentes para garantir a qualidade, segurança e a eficácia não sejam ignoradas. Faço esse aparte a esta Douta Colegiada para destacar que o corporativismo da Anvisa é o compromisso com a proteção da saúde pública, todos os processos de medicamentos e vacinas contra a COVID-19, submetidos à Agência foram exaustivamente avaliados por uma equipe multidisciplinar de servidores públicos que empenharam todos os seus esforços para que, no Brasil fosse dado acesso a diferentes vacinas e tratamentos.

Nessa mesma toada, no protocolo de autorização de uso emergencial do Paxlovid foram avaliadas todas as evidências científicas disponíveis e equilibradas cuidadosamente os riscos com os respectivos benefícios, conhecidos ou potenciais deste medicamento.

Dito isso, lembro que hoje, temos um arsenal com diferentes vacinas, também já aprovamos medicamentos sintéticos (remdesivir e baricitinibe) para pacientes hospitalizados e os anticorpos monoclonais, os quais alguns perderam a eficácia diante da ampla circulação da variante Ômicron, com exceção do medicamento Sotrovimabe, que ainda mantém a atividade contra a variante Ômicron. Recentemente, aprovamos o uso emergencial do coquetel anti-Covid, chamado Evusheld (Cilgavimabe + Tixavimabe), indicado para aquelas pessoas que não desenvolvem uma resposta imunológica adequada às vacinas ou que possuem alguma contraindicação para a imunização por intolerância a algum componente das vacinas. Entretanto, ainda falta a disponibilização de um medicamento que seja eficaz, de fácil uso e de amplo acesso.

Com relação à justificativa para a autorização de uso emergencial do medicamento Paxlovid no tratamento da Covid-19, considero que, no cenário da pandemia, o uso de um novo produto no tratamento domiciliar de uso oral, da COVID-19 pode proporcionar mais uma estratégia para a proteção da população, em especial, considerando que a sua atuação não é dependente resposta e da integridade do sistema imune do indivíduo, diferente do mecanismo de ação das vacinas, ou seja, no contexto dessa pandemia, é uma ferramenta adicional para minimizar riscos individuais.

O Paxlovid é um medicamento antiviral administrado por via oral de uso domiciliar para o tratamento da COVID-19. Ele contém duas substâncias ativas, nirmatrelvir e ritonavir, em dois comprimidos diferentes. O nirmatrelvir funciona reduzindo a capacidade do SARS-CoV-2 de se multiplicar no corpo, enquanto o ritonavir prolonga a ação do nirmatrelvir, permitindo que ele permaneça mais tempo no corpo em níveis que afetam a multiplicação do vírus.

O Paxlovid demonstrou ser eficaz na redução do risco de hospitalização ou morte em pacientes com COVID-19 com risco aumentado da doença se tornar grave. O perfil de segurança do Paxlovid foi favorável e os efeitos colaterais foram geralmente leves. No entanto, o efeito bem conhecido do ritonavir em outros medicamentos é um sinal de alerta também para o seu monitoramento (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>).

Paxlovid possui um perfil de benefício/risco favorável e eficácia para uma população de alto risco com indicação de uso de um tratamento domiciliar de uso oral para pacientes com COVID-19, portanto, espera-se que o uso desse medicamento reduza a necessidade de hospitalização em pacientes com COVID-19 leve a moderado, que possuam alto risco de agravamento da doença.

Esclareço que o uso do medicamento de forma preventiva/precoce sem confirmação da contaminação pelo SARS-Cov-2 não foi o objeto do estudo clínico conduzido pela empresa, sendo um risco pois estaria em desacordo com a bula. Além disso, o ritonavir apresenta uma série de interações medicamentosas conhecidas que estão descritas em bula e que podem ser potencializadas caso o medicamento seja utilizado fora das condições autorizadas. Com essa argumentação acompanho em parte a GESEF, na sua sugestão de que o produto seja comercializado mediante prescrição médica e retenção de receita. Em que pese a justa indicação da área técnica, tenho a considerar que na autorização de uso emergencial o medicamento não recebe o número de registro, dificultando a escrituração por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Exigir que a receita fique retida na farmácia sem estabelecer os devidos controles e prazos poderia trazer dificuldades para as ações de fiscalização e controle.

Entretanto, é necessário a adequada dispensação farmacêutica com orientações que esse medicamento tem autorização 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 orientações gerais como modo de administração e restrições. Caso seja aprovado este medicamento, a Segunda Diretoria enviará informações presentes neste voto ao Conselho Federal de Farmácia, Medicina e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Após a avaliação dos pareceres da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS) e da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), esta relatoria corrobora com a avaliação dos especialistas, a qual conclui que esse medicamento atende às expectativas desta Agência quanto aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia no contexto do uso emergencial.

A partir dessas avaliações, entendo que no contexto atual da pandemia, a abordagem apresentada está substanciada de forma adequada para a tomada de decisão, sem ser esperado impacto adverso na qualidade ou na segurança deste medicamento. No interesse da saúde pública o medicamento Paxlovid trata uma necessidade médica não atendida e o benefício da disponibilidade imediata supera o risco de dados menos abrangentes do que os normalmente necessários.

Esclareço que os dados clínicos disponíveis para o Paxlovid são limitados e alerta que podem ocorrer eventos adversos que ainda não foram relatados. Contudo, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes do medicamento Paxlovid, essa Relatoria entende, baseada na totalidade das evidências apresentadas que os benefícios conhecidos e potenciais desse medicamento superam os riscos, no contexto de uso emergencial devido à pandemia de Sars-Cov-2, atendendo a critérios mínimos de qualidade, segurança e eficácia para ser autorizado e permitido o uso emergencial no Brasil.

Assim, caso seja autorizada hoje, possibilitaremos a adição de uma nova estratégia para a tratamento no portfólio dos procedimentos médicos para reduzir os danos da pandemia.

Não obstante, reitero que a vacinação continua sendo a melhor estratégia para evitar a Covid-19, as hospitalizações e os óbitos.

Quando o medicamento estiver em uso, a empresa é legalmente obrigada a enviar relatórios de eventos adversos à Anvisa. A empresa deve acompanhar os participantes do ensaio clínico, submeter o relatório final e comunicar quaisquer alertas de qualidade, segurança e eficácia à Anvisa, garantindo que os benefícios do medicamento continuem a superar os riscos. Essas ações contribuem com o monitoramento a que este medicamento está sujeito, permitindo que novas informações de

segurança sejam rapidamente identificadas. Destaco também, a importância da atuação dos profissionais de saúde para a realização da notificação de quaisquer suspeitas de reações adversas.

Baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, a empresa deve ainda continuar a gerar dados para obter o registro sanitário junto à Anvisa, ocasião em que se avaliará dados adicionais clínicos e de qualidade.

Além disso, a empresa deve:

1. colaborar com as partes interessadas, incluindo os pacientes, profissionais de saúde e parceiros internacionais, facilitando uma comunicação rápida e efetiva, aprimorando a adoção de medidas pelos processos de farmacovigilância;
2. garantir que todo o ciclo de vida do medicamento esteja em conformidade sanitária, e que os lotes sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação;
3. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
4. monitorar o perfil de segurança e eficácia do medicamento frente às novas variantes do Sars-Cov2;
5. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança do medicamento;
6. cumprir as determinações das áreas técnicas da Anvisa; e
7. cumprir o termo de compromisso estabelecido pela GGMED.

Conforme já exposto, reitero que esse pedido de autorização de uso emergencial foi criteriosamente avaliado pelas áreas técnicas da Anvisa e, conforme relatado, a análise também contou com estratégias de reliance, especialmente a avaliação realizada e pública emitida pela Agência Europeia de Medicamentos, também foi considerado como peso das evidências às avaliações e decisões já exaradas por outras autoridades regulatórias estrangeiras.

Ainda que seja implícito a todo produto na condição de autorização de uso emergencial, repiso que o Paxlovid só pode ser disponibilizado para uso em estrita obediência as condições da AUE. Quaisquer alterações nas condições autorizadas devem ser submetidas à Anvisa previamente à importação, distribuição, comercialização e uso.

Alerto que os pacientes tratados com Paxlovid devem continuar a se isolar e usar as medidas não farmacológicas de controle de infecção, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil.

Apesar do avanço da campanha de vacinação em curso no Brasil, ainda existe uma necessidade médica para determinadas condições clínicas, especialmente, em indivíduos que, por várias razões, estão em alto risco de desenvolver as formas graves da COVID-19.

Ressalta-se que esta autorização, caso aprovada pela DICOL, será válida até que seja expressamente retirada ou suspensa pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização definitiva, ou seja, o registro sanitário.

Importante lembrar que a Anvisa pode estabelecer novas condições ou exigências sanitárias a qualquer momento, como por exemplo, que a empresa adote outras medidas de mitigação de riscos e envie à Agência informações adicionais de segurança. A Anvisa deve continuar revisando os dados de segurança assim que estiverem disponíveis, e, se necessário, adotar medidas protetivas de natureza cautelar para salvaguardar a saúde pública.

Por fim, baseada na avaliação da totalidade das evidências científicas disponíveis, equilibrando os riscos conhecidos ou potenciais com os benefícios do medicamento para uso durante

essa emergência de saúde pública e considerando:

- o atual contexto da pandemia, com a circulação da variante e as subvariantes da Ômicron, com destaque para a subvariante BA.2 que já chegou ao Brasil;
- a necessidade de ampliar as ferramentas farmacológicas para o tratamento da Covid-19;
- que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar doença grave, inclusive, colocando em risco a vida dos pacientes;
- que é um medicamento de uso oral com tratamento a ser realizado em domicílio;
- as análises realizadas pelas áreas técnicas da Anvisa; e
- as autorizações já emitidas por outras autoridades regulatórias.

Entendo que o Paxlovid seja eficaz e seguro no tratamento da Covid-19 em pacientes adultos que possuam risco para progressão e agravamento da doença. Assim sendo, os benefícios do uso de Paxlovid na população indicada superam os riscos conhecidos e potenciais deste medicamento.

3. Voto

Pelo exposto, voto pela **Aprovação** da Autorização temporária de Uso Emergencial do medicamento **Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)** da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda/Pfizer, nos termos supracitados neste voto.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 30/03/2022, às 14:44, 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 **1831020** e o código CRC **5939AABC**.