



VOTO Nº 107/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.932890/2021-02

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento LAGEVRIO® (molnupiravir) da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Áreas responsáveis: 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 26 de novembro de 2021, por meio do sistema DATAVISA, processo 25351.851436/2021-43, expediente 4665640/21-5, foi protocolada pela empresa MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA a solicitação de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, para o medicamento LAGEVRIO® (molnupiravir).

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 LAGEVRIO® (molnupiravir), da empresa MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA, com as seguintes especificações:

- Nome do princípio ativo: molnupiravir
- Fabricantes: são 5 locais de fabricação - 3 localizados nos EUA, 1 em Porto Rico e 2 no Canadá

Fabricante	Site	Etapa do produto / Linha certificada Anvisa	RE/Estimativa de validade/expediente
MSD International Gmb H (FDA: FEI Nº 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 nº1728/ANVISA de 03/05/2021 - pg:297-298 Estimativa de validade: 05/2023 Expediente nº 3774688/20-6 Obs: certificado contempla a FF do produto – cápsulas

<p>Patheon Pharmaceuticals Inc.</p> <p>(FDA: FEI 1510437)</p>	<p>(Cincinnati, EUA): ZIP: 45237</p>	<p>Etapa do molnupiravir: fabricação e testes analíticos</p> <p>Linha certificada:</p> <p>Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos Revestidos</p>	<p>Resolução nº266/ANVISA de 03/02/2020 - pg:98</p> <p>Estimativa de validade: 02/2022</p> <p>Expediente nº 1023130/19-7 (solicitante: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA)</p> <p>Obs: certificado contempla a FF do produto – cápsulas</p>
<p>Patheon Inc.</p> <p>(FDA: FEI Nº 3003516812)</p>	<p>(Whitby, Ontario, Canadá):</p>	<p>Etapa do molnupiravir: fabricação (cápsula) e testes analíticos e embalagem</p> <p>Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos e Comprimidos Revestidos.</p>	<p>Resolução nº4355/ANVISA de 22/11/2021 - pg:246</p> <p>Estimativa de validade:11/2023</p> <p>Expediente nº 1408521/21-1</p> <p>(***) NÃO contempla a FF do produto – cápsulas, o Guia menciona que a certificação deve contemplar a mesma linha do medicamento, sem restringir à FF.</p>
<p>Merck Sharp & Dohme Corp.</p> <p>(FDA: FEI Nº 1036761)</p>	<p>(Wilson, EUA): ZIP: 27893</p>	<p>Etapa do molnupiravir: Embalagem</p> <p>Linha certificada:</p> <p>Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Granulados</p>	<p>Resolução nº2212/ANVISA de 07/06/2021 - pg:163</p> <p>Expediente nº 4385460/20-5</p> <p>Estimativa de validade: 06/2023</p>
<p>Sharp Corporation</p> <p>(FDA: FEI Nº 3004161147)</p>	<p>(Keebler Way, Allentown, Pensilvânia, EUA):</p>	<p>Etapa do molnupiravir: Embalagem</p> <p>Linha certificada: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Comprimidos</p>	<p>Resolução nº353/ANVISA de 10/02/2020 - pg:125</p> <p>Expediente nº 0455811/19-1 (solicitante: TEVA FARMACÊUTICA LTDA)</p> <p>Estimativa de validade: 02/2022</p> <p>Expediente 2121859/19-5 (solicitante Mundipharma)</p> <p>(***) NÃO contempla a FF do produto – cápsulas, o Guia menciona que a certificação deve contemplar a mesma linha do medicamento, sem restringir à FF.</p>

- Indicação proposta:

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 cuja opções alternativas de tratamento de 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 sueca. 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

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.

Conforme referenciado nos termos da Lei 14124/2021:

....Art. 16. A Anvisa, conforme estabelecido em ato regulamentar próprio, oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição e a autorização para uso emergencial de quaisquer vacinas e medicamentos contra a covid-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos, além de materiais, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária, que não possuam o registro sanitário definitivo na Anvisa e considerados essenciais para auxiliar no combate à covid-19, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial por, no mínimo, uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizados à distribuição em seus respectivos países:

I - Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América;

II - European Medicines Agency (EMA), da União Europeia;

III - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão;

IV - National Medical Products Administration (NMPA), da República Popular da China;

V - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), do Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte;

VI - Ministry of Health of the Russian Federation, da Federação da Rússia;

VII - Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), da República da Índia;

VIII - Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), da República da Coreia;

IX - Health Canada (HC), do Canadá;

X - Therapeutic Goods Administration (TGA), da Comunidade da Austrália;

XI - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), da República Argentina;

XII - outras autoridades sanitárias estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas, com nível de maturidade IV, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelo International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) e pelo Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S).

§ 1º Compete à Anvisa a avaliação das solicitações de autorização de que trata o caput deste artigo e das solicitações de autorização para o uso emergencial e temporário de vacinas contra a covid-19, no prazo de até 7 (sete) dias úteis para a decisão final, dispensada a autorização de qualquer outro órgão da administração pública direta ou indireta para os produtos que especifica.

§ 2º Para fins do disposto no § 1º deste artigo, a Anvisa poderá requerer, fundamentadamente, a realização de diligências para complementação e esclarecimentos sobre os dados de qualidade, de eficácia e de segurança de vacinas contra a covid-19.

§ 3º O relatório técnico da avaliação das vacinas contra a covid-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deverá ser capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

§ 4º Na ausência do relatório técnico de avaliação de uma autoridade sanitária internacional, conforme as condições previstas no § 3º deste artigo, o prazo de decisão da Anvisa será de até 30 (trinta) dias.

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, como é o caso do medicamento LAGEVRIO®.

A análise deste medicamento foi realizada por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de 3 (três) áreas da Anvisa e envolveu uma rigorosa avaliação das condições de boas práticas de fabricação, dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I e II/III, bem como os dados adicionais sobre segurança, eficácia, qualidade e o plano de gerenciamento de riscos, por exemplo.

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

II.1 Cenário Internacional

No cenário internacional, o medicamento LAGEVRIO® foi aprovado pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido, Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Agência Americana de Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA), Pharmaceuticals and Medical Devices – PMDA do Japão, Therapeutic Goods Administration TGA da Austrália e Organização Mundial da Saúde – OMS, conforme destacado a seguir:

Em 04 de novembro de 2021, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido, aprovou e considerou que o antiviral LAGEVRIO® (molnupiravir) é seguro e eficaz na redução do risco de hospitalização e morte em pessoas com Covid-19 leve a moderada que correm maior risco de desenvolver doença grave. O MHRA recomenda seu uso o mais rápido possível após um teste positivo para Covid-19 e dentro de cinco dias após o início dos sintomas. O Reino Unido foi o primeiro país do mundo a aprovar um antiviral para a Covid-19 que pode ser tomado em domicílio (<https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra>).

Em 29 de abril de 2022 a MHRA emitiu um alerta para os pacientes que receberam a prescrição para uso do medicamento molnupiravir, que completem o ciclo de tratamento de 5 dias com o medicamento, mesmo que seus sintomas melhorem e/ou a pessoa se sinta melhor, para reduzir as chances de desenvolver uma versão resistente ao tratamento do vírus (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-antiviral-treatment-molnupiravir#full-publication-update-history>).

No dia 19 de novembro de 2021, o comitê de medicamentos humanos da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu parecer favorável sobre o uso de LAGEVRIO® (molnupiravir ou MK 4482) para o tratamento da Covid-19, para ser usado em adultos com Covid-19 que não precisam de oxigênio suplementar e que correm maior risco de desenvolver Covid-19 grave. Segundo a EMA, o molnupiravir deve ser administrado o mais rápido possível após o diagnóstico de Covid-19 e dentro de 5 dias após o início dos sintomas.

As recomendações emitidas pela EMA em novembro de 2021 ocorreram no contexto de uma revisão do artigo e foram baseadas em uma avaliação de dados provisórios do estudo e que estavam disponíveis no momento da revisão. Os dados, foram baseados em 762 indivíduos, mostraram que LAGEVRIO® reduziu o risco de hospitalização ou morte em pessoas com Covid-19 que estavam em maior risco

de doença grave de 14,1% no grupo placebo (tratamento simulado) para 7,3% no grupo LAGEVRIO®. O estudo não incluiu pessoas que foram vacinadas.

Em 14 de dezembro de 2021 a EMA publicou a notícia da revisão dos novos dados sobre a eficácia do LAGEVRIO® (molnupiravir) para o tratamento da Covid-19. Nesta publicação a Agência informou que os resultados foram atualizados com base em estudo com 1.408 indivíduos, que foi demonstrado que LAGEVRIO® reduziu o risco de hospitalização ou morte em pessoas com Covid-19 que apresentavam maior risco de doença grave, de 9,7% no grupo placebo, enquanto o risco no grupo LAGEVRIO® foi menor, de 6,8%. A EMA avaliou esses dados como parte de um pedido de autorização de comercialização mais abrangente, mas manteve inalteradas as recomendações anteriores aprovadas (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-new-data-effectiveness-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>).

A deliberação da EMA, no uso emergencial, visou apoiar as autoridades da União Europeia na decisão de uso precoce desse medicamento, antes da [autorização](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19) de introdução no mercado. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>) e (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf).

Em 23 de dezembro de 2021, a Agência Americana de Medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) emitiu autorização de uso emergencial para o molnupiravir da Merck para o tratamento da COVID-19 leve a moderada, em adultos com resultados positivos de teste viral para o SARS-CoV-2, que estão em alto risco de progressão para COVID-19 grave, incluindo hospitalização ou morte; e para quem as opções alternativas de tratamento contra a COVID-19 autorizadas pela FDA não são acessíveis ou clinicamente apropriadas. O molnupiravir foi autorizado apenas sob prescrição, indicado para ser iniciado o uso, o mais rápido possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de cinco dias após o início dos sintomas. O molnupiravir não foi autorizado nos EUA para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade, pois pode afetar o crescimento ósseo e cartilaginoso. Também, não foi autorizado para a prevenção pré-exposição ou pós-exposição ao novo coronavírus e nem para início de tratamento em pacientes hospitalizados, uma vez que o benefício do medicamento não foi observado em pessoas quando o tratamento foi iniciado após a hospitalização devido à COVID-19. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>) e (<https://www.fda.gov/media/155053/download>)

Em 24 de dezembro de 2021, o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar com revisão científica prévia do Pharmaceuticals and Medical Devices – PMDA do Japão aprovou o uso do molnupiravir. (<https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>) e (<https://www.pmda.go.jp/files/000245005.pdf>)

No dia 18 de janeiro de 2022, a Therapeutic Goods Administration TGA da Austrália, aprovou provisoriamente o molnupiravir (Lagevrio®) por considerar eficaz no tratamento da COVID-19 leve à moderada, em adultos com 18 anos de idade ou mais, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para hospitalização (<https://www.health.gov.au/health-alerts/covid-19/treatments/oral>).

Em 03 de março de 2022, a Organização Mundial da Saúde - OMS atualizou suas diretrizes de vida sobre a terapêutica da COVID-19 para incluir uma recomendação condicional sobre o molnupiravir. Segundo a OMS, este é o primeiro medicamento antiviral oral a ser incluído nas diretrizes de tratamento para COVID-19. Por se tratar de medicamento novo, com poucos dados de segurança, a OMS também recomenda o monitoramento ativo da segurança dos medicamentos, juntamente com outras estratégias para mitigar possíveis danos.

Segundo a OMS, o molnupiravir não está amplamente disponível, mas este organismo multilateral anunciou que foram tomadas medidas para aumentar o acesso, incluindo a assinatura de um [acordo de licenciamento voluntário](https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir). O Acelerador de Ferramentas de Acesso à COVID-19 (ACT-A) disponibilizou um suprimento limitado para países com restrições de acesso (<https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir>).

Em 11 de março de 2022, a OMS publicou um protocolo de estudo observacional para o monitoramento de segurança do molnupiravir para tratamento de infecção leve à moderada por COVID-19, em países de baixa e média renda, usando monitoramento de eventos de coorte: um estudo da OMS.

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Therapeutics-safety_monitoring-molnupiravir-2022.1

Oportuno destacar que, em 18 de janeiro de 2022, a UNICEF assinou vários acordos de longo prazo, dependente das recomendações clínicas e aprovações regulamentares para a aquisição do novo medicamento antiviral molnupiravir. <https://www.unicef.org/press-releases/unicef%20enters%20supply-agreements-covid-19-oral-antiviral-medicine-molnupiravir>

Segundo a empresa, o medicamento molnupiravir já foi aprovado em 17 países, a saber:

- Estados Unidos, uso emergencial em 23/12/2021;
- Reino Unido, autorização condicional em 04/11/2021;
- Japão, aprovação emergencial especial em 24/12/2021;
- Austrália, aprovação provisória em 22/01/2022;
- Emirados Árabes Unidos, uso emergencial em 19/12/2021;
- México, uso emergencial em 11/01/2022;
- Taiwan, uso emergencial em 13/01/2022;
- Panamá, uso emergencial em 17/01/2022;
- Tailândia, uso emergencial em 21/01/2022;
- Ucrânia, uso emergencial em 26/01/2022;
- Colômbia, uso emergencial em 03/02/2022;
- Bahraim, uso emergencial em 02/02/2022;
- Peru, uso emergencial em 17/02/2022;
- Costa Rica, uso emergencial em 23/02/2022;
- Oman, uso emergencial em 17/03/2022;
- Korea, uso emergencial 23/03/2022; e
- Qtar, uso emergencial em 28/03/2022.

II.2 Pareceres das áreas técnicas

Registro as conclusões apresentadas nos pareceres técnicos das áreas:

II.2.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 à GGFIS emitir o PARECER Nº 06/2022/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, que informa o seguinte:

“Em síntese, conclui-se que os requerimentos do item X do Guia nº 49/2021, afetos às BPF, foram minimamente cumpridos para as empresas supracitadas. Portanto, a GGFIS se posiciona favorável à Autorização de Uso Emergencial do medicamento molnupiravir no combate à pandemia de Covid-19.”

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 todas as empresas envolvidas na cadeia produtiva do medicamento molnupiravir. Em resumo, os relatórios de inspeção concluem pelo cumprimento mínimo das BPF.

Fabricante	Local	Etapa do produto / Linha certificada Anvisa	RE/validade/expediente

MSD International GmbH (FDA: FEI N° 2650155)	(Puerto Rico Branch) LLC (Las Piedras): ZIP: 00771 CÓDIGO ÚNICO: A.0566	Etapa de fabricação do molnupiravir: fabricação (cápsula) e testes analíticos Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos	Resolução nº1728/ANVISA de 03/05/2021 - pg:297-298 Estimativa de validade: 05/2023 Expediente nº 3774688/20-6 Obs: certificado contempla a FF do produto – cápsulas
Patheon Pharmaceuticals Inc. (FDA: FEI 1510437)	(Cincinnati, EUA): ZIP: 45237 CÓDIGO ÚNICO: A.000480	Etapa do molnupiravir: fabricação e testes analíticos Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos Revestidos	Resolução nº266/ANVISA de 03/02/2020 - pg:98 Estimativa de validade: 02/2022 Expediente nº 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): CÓDIGO ÚNICO: A.000475	Etapa do molnupiravir: fabricação (cápsula) e testes analíticos e embalagem Linha certificada: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos e Comprimidos Revestidos.	Resolução nº4355/ANVISA de 22/11/2021 - pg:246 Estimativa de validade:11/2023 Expediente nº 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.

Fabricante	Local	Etapa do produto / Linha certificada Anvisa	RE/validade/expediente
Merck Sharp & Dohme Corp. (FDA: FEI N° 1036761)	(Wilson, EUA): ZIP: 27893 CÓDIGO ÚNICO: A.0402	Etapa do molnupiravir: Embalagem Linha certificada: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Granulados	Resolução nº2212/ANVISA de 07/06/2021 - pg:163 Expediente nº 4385460/20-5 Estimativa de validade: 06/2023
Sharp Corporation	(Keebler Way, Allentown,	Etapa do molnupiravir: Embalagem	Resolução nº353/ANVISA de 10/02/2020 - pg:125

(FDA: FEI Nº 3004161147)	Pensilvânia, EUA): CÓDIGO ÚNICO: A.0579	Linha certificada: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Comprimidos	Expediente nº 0455811/19-1 (solicitante: TEVA FARMACÊUTICA 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.
--------------------------	--	---	---

Em relação aos relatórios de inspeção de outras agências reguladoras, embora a Agência reguladora FDA não emita certificado de boas práticas de fabricação, em consulta ao banco dos dados de inspeções do FDA, por meio do link <https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm>, foi confirmada a existência de inspeções, com o escopo “Drug Quality Assurance”, “drugs” (medicamentos) para cada um dos estabelecimentos informados na Tabela 2 (abaixo). Foram avaliados os resultados de pelos menos as duas últimas inspeções. De modo geral, os estabelecimentos tiveram classificação de “NAI (No Action Indicated)” ou “VAI (Voluntary Action Indicated)”.

O site Merck Sharp & Dohme Corp (FDA: FEI Nº 1036761) é o site com registro de inspeção mais antigo (2018), a última foi realizada 05/03/2018, para o ZIP: 27893. No entanto, pelo histórico de inspeções do FDA para esta planta, todas as inspeções, desde 2009 (anos: 2009, 2013, 2016, 2018) tiveram como resultado a classificação NAI (No Action Indicated).

A tabela 2, a seguir, apresenta as informações resumidas sobre essa pesquisa:

Fabricante	Site	Etapa	GMP – escopo medicamentos
MSD International Gmb H (FDA: FEI Nº 2650155)	(Puerto Rico Branch) LLC (Las Piedras): ZIP: 00771	fabricação e testes analíticos	As duas últimas inspeções do FDA realizadas para ZIP: 00771, tiveram término da inspeção em 21/02/2018 e 28/02/2020, respectivamente, para o escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos, ambas com classificação VAI. Consulta ao site: https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm acessado em 29/11/2021
Patheon Pharmaceuticals Inc. (FDA: FEI 1510437)	(Cincinnati, EUA): ZIP: 45237	fabricação e testes analíticos	As duas últimas inspeções do FDA realizadas para ZIP: 45237, escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos com término da inspeção em 14/02/2018 (VAI) e 14/01/2020 (NAI) - escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos Consulta ao site: https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm acessado em 29/11/2021
Patheon Inc.	(Whitby, Ontario, Canadá):	fabricação e testes analíticos e embalagem	As duas últimas inspeções do FDA realizadas para o site Patheon Inc. - Whitby, Ontario, Canadá: escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos, com término da inspeção em 09/12/2016 (NAI) e 14/09/2018 (VAI)

(FDA: FEI N° 3003516812)			<p>Consulta ao site: https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm acessado em 29/11/2021</p> <p>Apresentado também certificado de GMP emitido pela autoridade Health Canada para fabricação e testes analíticos de produtos não estéreis em 29/11/2019.</p>
Merck Sharp & Dohme Corp. (FDA: FEI N° 1036761)	(Wilson, EUA): ZIP: 27893	Embalagem	<p>- A última inspeção do FDA realizada em 05/03/2018, para ZIP: 27893, escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos, com classificação NAI. Pelo histórico, todas as inspeções anteriores (anos 2009, 2013, 2016) também foram classificadas como NAI (No Action Indicated).</p> <p>Consulta ao site: https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm acessado em 29/11/2021</p>
Sharp Corporation (FDA: FEI N° 3004161147)	(Keebler Way, Allentown, Pensilvânia, EUA):	Embalagem	<p>As duas últimas inspeções do FDA realizadas para o site Sharp Corporation, escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos com término da inspeção em 13/08/2018 (NAI) e 24/04/2019 (VAI) - escopo: “Drug Quality Assurance”, medicamentos</p> <p>Consulta ao site: https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm acessado em 29/11/2021</p>

Diante da documentação avaliada, a GGFIS se posicionou favorável à Autorização de Uso Emergencial do medicamento molnupiravir no combate à pandemia de Covid-19.

II.2.b Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Quanto à avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, foi emitido o PARECER N° 3/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA pela GFARM, sobre a análise do Plano de Gerenciamento de Risco (Versão 1.0) apresentado pela empresa, como um dos requisitos para obter a permissão do uso emergencial do medicamento LAGEVRIO® (molnupiravir) para o tratamento da Covid-19 leve à moderada em adultos.

Também, apresenta no mencionado Parecer que:

- as notificações no VIGILYZE - Uppsala Monitoring Centre: Banco de notificações do Uppsala Monitoring Centre/Organização Mundial da Saúde (OMS):

“Em relação aos eventos adversos notificados com frequência maior do que as esperadas para o fármaco molnupiravir, foram encontradas 236 combinações. O perfil das reações adversas reflete, de certa forma, o que consta em bula do medicamento ou estão associados à doença de base.”

- não foram encontradas diferenças significativas entre a bula americana e a bula proposta para o Brasil.

A Gerência de Farmacovigilância destacou as informações a serem apresentadas:

1. as notificações de eventos adversos graves a este medicamento deverão seguir o disposto na RDC n° 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. considerando o risco estimado de anomalias congênitas importante e aborto espontâneo, sendo recomendado inclusive o uso de métodos contraceptivos eficazes para mulheres com potencial reprodutivo durante o tratamento e 4 dias após a última dose de molnupiravir, solicitamos como medida de minimização de risco, a elaboração de um Folheto Informativo para Profissionais de Saúde e pacientes, abordando sobre este ponto, e que o mesmo também seja disponibilizado no site da empresa;
4. não há dados sobre a presença do molnupiravir ou seus metabólitos no leite materno, sendo a amamentação não recomendada durante o tratamento e por mais 4 dias após a última dose do molnupiravir, solicitamos que esta informação também esteja presente neste Folheto Informativo para Profissionais de Saúde e pacientes, como medida de minimização de risco, bem como disponibilizado no website da empresa;
5. a empresa propõe como atividade de monitoramento do uso do medicamento na gravidez a utilização de questionários específicos para coleta de informações. Solicitamos que seja enviado os modelos dos questionários em português e esclarecido como se dará o fluxo de distribuição no Brasil; e
6. caso o medicamento seja disponibilizado durante o período de uso emergencial em sua embalagem primária (frascos de plástico) com rótulo em inglês e com a bula resumida em inglês anexada ao frasco, conforme informado pela empresa, solicitamos que seja elaborada uma Carta aos Profissionais de Saúde abordando esta questão. Da mesma forma, esta Carta também deverá esclarecer sobre as primeiras importações do produto, onde a bula em português poderá ser acessada por meio de um código QR, e deverá ser disponibilizada no website da empresa.

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 GFARM concluiu que, “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.”

II.2.c Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF)/Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

Quanto à avaliação de segurança e eficácia do medicamento, a GESEF emitiu o PARECER Nº 1/2022/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, ao qual faço alguns destaques abaixo.

A partir da totalidade das evidências clínicas disponíveis do medicamento LAGEVRIO®, composto do pró-fármaco molnupiravir, a solicitação de uso emergencial para tratamento de pacientes com covid-19 leve à moderada, que apresentam um ou mais fatores de risco para progressão de doença, é

baseada principalmente em um estudo pivotal (principal) fase 2/3, controlado por placebo, randomizado e duplo cego, com relatório final concluído.

O desfecho primário do estudo clínico foi a avaliação comparativa (diferença de incidências) na ocorrência de hospitalização ou óbito até o vigésimo nono dia (29^º). O medicamento e o placebo foram administrados em estudo por 5 dias consecutivos (4 cápsulas de 200mg a cada 12 horas). Os participantes foram representativos de 23 países onde o estudo foi conduzido, incluindo Brasil.

De acordo com os dados de farmacocinética apresentados, não há diferenças significativas de exposição ao fármaco quando os fatores intrínsecos foram desafiados, como por exemplo sexo, idade, raça, doença hepática ou renal. O medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

O resultado principal, o desfecho de eficácia do estudo clínico, apontou para uma redução de risco relativo ajustado de 30% na incidência de hospitalização ou óbito, até o dia 29. A diferença média na incidência de hospitalização e óbitos entre o grupo de tratamento e o grupo placebo foi de 3%, com intervalo de confiança de 95%.

As análises de subgrupo relacionadas ao desfecho primário de eficácia também apontam para uma consistência de efeito de tratamento, que favorecem o uso de molnupiravir, em dados absolutos a saber:

- Pacientes com mais de 3 dias de sintomas após a randomização, a diferença média foi de 4,8% na redução de hospitalização e óbitos;
- Pacientes com IMC ≥ 30 , a diferença média foi de 3,7% na redução de hospitalização e óbitos;
- Pacientes com status de anticorpo negativo, a diferença média foi de 5,1% na redução de hospitalização e óbitos;
- Em pacientes mulheres, a diferença média foi de 3,6% na redução de hospitalização e óbitos;
- Pacientes com carga viral maior que 106 a diferença média foi de 5,4%;
- Pacientes infectados com a variante gamma a diferença média foi de 20%.

Entretanto, faz-se necessário ressaltar que os dados dos resultados de eficácia por subgrupo são de natureza exploratória e devem ser interpretados como evidências complementares ao resultado total.

É importante destacar que esse medicamento já foi autorizado para uso emergencial por outras agências reguladoras estrangeiras, com base em dados de uma análise interina de eficácia, a qual demonstrou diferença de 6,8%, a menos, em dados absolutos, na incidência de hospitalizações e óbitos quando comparado com o placebo.

Para a análise dessa solicitação de uso emergencial, a Anvisa considerou o relatório clínico final, enviado pela empresa em 03/02/2022 (expediente 0436386/22-4), com resultados finais para eficácia de todos os pacientes recrutados. Os resultados finais apontaram para uma queda de magnitude do efeito do molnupiravir quando comparado com o placebo, entretanto, o medicamento ainda demonstrou superioridade na eficácia.

De acordo com as evidências clínicas disponíveis, os objetivos primários do estudo clínico conduzido foram alcançados, o molnupiravir alcançou superioridade quando comparado com o placebo na redução de hospitalização e óbitos em pacientes com Covid-19 que possuem um ou mais fatores de risco para a progressão para doença grave.

Quanto à eficácia do medicamento contra as variantes do Sars-Cov-2, temos que as variantes que causaram a Covid-19 na população no momento da condução do estudo clínico pivotal (estudo P002), provavelmente não são as mesmas variantes circulantes atualmente no Brasil. Entretanto, a eficácia contra a variante Ômicron foi demonstrada por meio de um estudo in vitro adicional (Evaluation of n-hydroxycytidine antiviral activity against the sars-cov-2 omicron variant in vero cells).

No estudo foram avaliados os seguintes desfechos secundários de eficácia:

- Tempo de resolução ou melhora sustentada e tempo para progressão de cada sintoma alvo da Covid-19, até o dia 29;
- Avaliação da eficácia do molnupiravir, comparado com o placebo, através da escala ordinal de 11 pontos da OMS, que mensura o estado do paciente ([https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30483-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30483-7/fulltext)).

De uma forma geral, em apertada síntese, os desfechos de eficácia secundários tiveram resultados oportunos ao uso do medicamento molnupiravir, nas condições constantes na bula.

Quanto à avaliação de desfechos terciários ou exploratórios de eficácia, foi avaliada a taxa de mutação em RNA viral do medicamento versus placebo, tendo como resultado a diferença média de 4,6%, em dados absolutos, no dia 29, favorável ao grupo que recebeu o medicamento.

Também foi avaliado o desfecho da proporção de pacientes com RNA viral não detectável no dia 29, tendo como resultado diferença média de 2,6% favorável ao grupo que recebeu o medicamento.

Ainda, em acordo com o mecanismo de ação do medicamento, que se propõe a provocar a catástrofe do erro viral, foram avaliadas as taxas médias de mutação do RNA do Sars-Cov-2, tendo como resultado taxas mais altas de mutação observadas no grupo que recebeu o molnupiravir, havendo uma proporção maior de participantes no grupo molnupiravir, com >3, >6 ou >9 mutações por 10.000 bases no dia 5 em comparação com o grupo placebo.

Em síntese, foi observada uma taxa média de mutação mais alta (número de alterações de nucleotídeos por 10.000 bases) do RNA SARS-CoV-2 no grupo molnupiravir no dia 5, taxa média de 7,3, em comparação com o grupo placebo, taxa média de 2,9.

De acordo com os dados de segurança apresentados, o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e a gravidez deve ser evitada durante o tratamento. Todavia, os resultados finais dos dados de segurança não estão totalmente disponíveis e deverão ser apresentados à Anvisa assim que estiverem concluídos pela empresa.

Considerando as evidências disponíveis até este momento, sugere-se categoria C para este medicamento: “Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas”; com a seguinte frase de alerta para texto de bula “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica”.

O uso do medicamento em gestantes com fatores de risco para progressão para Covid-19 grave deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor, em uma avaliação individual de que o benefício, caso a caso, supere o risco da exposição.

De acordo com os dados disponíveis, o perfil de segurança do medicamento é favorável ao uso, sendo que os eventos adversos que ocorreram em maior incidência, ainda que inferior a 2%, são: distúrbios de ouvido e labirinto; náusea; gastroenterite; diabetes; hipercalcemia; enxaqueca; distúrbios de pele e do tecido subcutâneo; e distúrbios psiquiátricos.

Quanto às alterações laboratoriais, as que ocorreram em frequência maior foram: aumento da creatinina, alteração da hemoglobina, alteração nos linfócitos e alteração na creatinina quinase.

Eventos de hipersensibilidade e distúrbios de pele ocorreram em frequência inferior a 2%.

Os estudos não clínicos indicaram ocorrência de eventos adversos ósseos nas doses estudadas. Esses efeitos não ocorreram nos estudos clínicos, entretanto o ambiente controlado e o número amostral limitado pode não detectar alguns eventos clínicos, visto que um estabelecimento de causalidade dependerá de exposição em um maior número de sujeitos.

De acordo com as evidências apresentadas, o molnupiravir e seu metabólito ativo (NHC) apresentam perfil de baixo potencial para interações medicamentosas. Entretanto, a interação entre o molnupiravir e medicamentos concomitantes, incluindo outros tratamentos para COVID-19 leve à moderada, não foi avaliada em estudos clínicos.

II.2.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 283/2022/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, a partir do qual faço alguns destaques.

Documentação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

Não foi apresentada carta do detentor do DIFA autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de registro. Considerando a excepcionalidade da Autorização do Uso Emergencial, a falta do documento mencionado é aceitável e poderá ser apresentado no momento de solicitação ordinária de registro do medicamento, conforme RDC 200/2017.

Autorização para a atividade de fabricar IFA e Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) do IFA

Não foi apresentado documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando a autorização para a atividade de fabricar IFA juntamente com a tradução juramentada, bem como os Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para os fabricantes de IFA.

Em uma avaliação de benefício-risco, é razoável inferir que as empresas fabricantes de IFA ostentem boas práticas, conforme registros de inspeções de boas práticas de outras autoridades sanitárias, para afirmar que a fabricação do IFA é conduzida de acordo com as boas práticas de fabricação. Ainda que esses documentos não estejam compreendidos no pedido de autorização de uso emergencial, tais documentações poderão ser encaminhadas no momento de solicitação ordinária de registro do medicamento, conforme RDC 200/2017.

Nomenclatura

Systematic chemical name(s)	{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl} methyl 2-methylpropanoate
Company or Laboratory code	MK-4482, L-006532595, EIDD-2801
National Name (USAN)	molnupiravir

Impurezas: discussão e controle

A dose máxima diária do medicamento é de 1.600 mg. Portanto, de acordo com o guia ICH Q3A, os limites de identificação e qualificação possuem o mesmo valor, 0.06 %.

Os limites de controle das impurezas específicas N-Hydroxycytidine (1.0% - clínico e 0.8% - comercial) e Penultimate Intermediate (0.19% - clínico e 0.22% - comercial) estão acima do limite de qualificação. Segundo informado na justificativa da especificação do IFA, os limites dessas impurezas foram qualificados em estudos pré-clínicos (lote L-006532595-000A008) e clínicos. O limite de impurezas inespecíficas (0.15% - clínico e 0.10% - comercial) está acima dos limites de identificação e qualificação, mas alegou-se também na justificativa da especificação do IFA que o limite de 0.15% foi qualificado em estudos pré-clínicos e que, dada a população alvo e o curto período de tratamento (5 dias), conforme o guia ICH Q3A, esse limite de qualificação de 0.15% seria apropriado para a dose de 1.600 mg. Cabe mencionar que os resultados de impurezas inespecíficas nos estudos de estabilidade não ultrapassaram o limite de identificação estabelecido no guia ICH Q3A. Portanto, a apresentação de dados de identificação para estas impurezas não é aplicável.

No entanto, a obrigatoriedade de identificação de impurezas, que extrapolarem o limite de identificação previsto no guia ICH Q3A, será destacada mediante termo de compromisso.

Controle de qualidade do IFA pelo fabricante do IFA

O ativo não é descrito em farmacopeia oficial reconhecida pela Anvisa.

Foram enviados resultados analíticos de controle de qualidade do IFA. Os resultados apresentados no laudo encontram-se dentro das especificações, sendo considerados aprovados.

Quanto à validação de métodos analíticos do IFA, a documentação completa prevista na RDC 166/2017 poderá ser encaminhada no momento de solicitação ordinária de registro do medicamento.

Controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento

Não foi submetida a documentação de controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento. No aditamento, sob expediente nº [1689449/22-5](#), foi encaminhada a estratégia de controle da cadeia de distribuição do IFA, que incluiu análises de lotes do IFA por locais de fabricação do medicamento, demonstrando as medidas adotadas para que as características físico-químicas e microbiológicas se mantêm preservadas durante as etapas de armazenamento, transporte e recebimento entre os fabricantes de IFA e medicamento. Em uma avaliação de benefício-risco, é razoável inferir que a qualidade do IFA não será adversamente impactada durante a distribuição entre os fabricantes de IFA e medicamento, com base na estratégia encaminhada e nos certificados de boas práticas vigentes apresentados pelas empresas envolvidas. A documentação prevista na RDC 200/2017, quanto ao controle de qualidade do IFA realizado por cada fabricante do medicamento, poderá ser encaminhada no momento de solicitação ordinária de registro do medicamento.

Das cápsulas de 200mg de molnupiravir

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

Os dados de estabilidade foram gerados utilizando-se como referência o guia ICH Q1. Os métodos utilizados nos estudos de estabilidade são mesmos empregados no controle de qualidade, foram validados e considerados indicativos de estabilidade.

Os estudos encaminhados não atenderam completamente os requisitos de quantidade mínima de 3 lotes, com tempo mínimo de 12 meses para o estudo de longa duração, mesma configuração de frascos com 40 cápsulas e mesmas condições de estabilidade, previstos em regulamento específico. Entende-se que o apresentado é aceitável, considerando a excepcionalidade da solicitação da AUE em epígrafe. 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. Todos os resultados de estabilidade encontrados atenderam os critérios de aceitação.

A documentação completa prevista na RDC 318/2019, quanto aos estudos de estabilidade do produto acabado, poderá ser apresentada no momento de solicitação ordinária de registro do medicamento.

Para este item, a empresa requerente deverá, mediante termo de compromisso, submeter à Anvisa todos os resultados atualizados de estabilidade disponíveis do medicamento antes da comercialização do produto, avaliando a possibilidade de restrição dos limites de aceitação de impurezas inespecíficas e totais, uma vez que os resultados de estabilidade dessas impurezas mostram-se bem abaixo dos limites inicialmente definidos.

Não foi apresentada a cópia dos dossiês de produção. Embora o uso emergencial possa ser aceito sem este documento, ele é fundamental para a concessão do registro.

Por fim, a GQMED informou que do ponto de vista da qualidade, pode-se concluir que as provas apresentadas durante a análise são robustas o suficiente para demonstrar uma relação benefício-risco favorável e, assim, suportar a concessão de AUE do produto, nos termos da RDC 475/2021 e outros atos complementares.

Todas as lacunas expostas ao longo deste parecer poderão ser sanadas quando da solicitação ordinária de registro do medicamento, sendo que, para algumas delas, serão solicitados documentos complementares, mediante termo de compromisso.

II.3 Avaliação da Segunda Diretoria

II.3.1 Considerações Iniciais

Antes de passar à análise mais detalhada dessa relatoria, é importante mencionar que na pandemia da COVID-19 o uso das máscaras, distanciamento social, higienização das mãos e a testagem ajudaram a evitar grandes colapsos do sistema de saúde brasileiro. Entretanto, é considerado pelos especialistas que a pandemia apenas ficará sob controle com adoção de medidas preventivas, especificamente a vacinação e também com o acesso às ferramentas terapêuticas eficazes e com possibilidade de amplo uso.

Mesmo no atual cenário, em que muitas pessoas entendem que a pandemia já acabou, é estratégico manter o alerta para o aparecimento de novas variantes, as quais podem ser altamente transmissíveis e imunoevasivas (escape imunológico). A vigilância em saúde precisa ser efetiva, permitindo que o país possa detectar ameaças pandêmicas o mais cedo possível e com isso ter respostas mais imediatas.

Os países não devem ficar cegos frente às possíveis mutações do Sars-Cov-2, para tanto, é importante manter o monitoramento e a vigilância genômica.

Em 27 de abril de 2022, a Comissão dos Estados Membros da União Europeia propôs um conjunto de ações para a gestão da atual fase da pandemia de COVID-19 e para a preparação da próxima. Entre as medidas, anunciadas, destaco as recomendações de:

- intensificar a vacinação e o reforço, tendo em conta a circulação simultânea da COVID-19 e da gripe sazonal;
- continuar os testes direcionados e sequenciamento de amostras suficientes para estimar com precisão a circulação de variantes e detectar novas variantes;
- apoiar o desenvolvimento da próxima geração de vacinas e medicamentos;
- intensificar a colaboração contra a desinformação sobre as vacinas COVID-19; e
- continuar a implantar a solidariedade global e melhorar a governança global.

A presidente da Comissão Europeia, Ursula von der Leyen, disse: “Estamos entrando em uma nova fase da pandemia, à medida que passamos do modo de emergência para uma gestão mais sustentável da COVID-19. Ainda assim, devemos permanecer vigilantes. Os números de infecções ainda são altos na União Europeia - UE e muitas pessoas ainda estão morrendo de COVID-19 em todo o mundo. Além disso, novas variantes podem surgir e se espalhar rapidamente. Mas sabemos o caminho a seguir. Precisamos intensificar ainda mais a vacinação e reforço, e testes direcionados – e precisamos continuar a coordenar nossas respostas de perto na UE.”

Além disso, a Comissão anunciou ações para garantir cadeias de suprimentos resilientes ao longo da pandemia, tanto para os produtos de interesse médico quanto para produtos críticos em todos os ecossistemas industriais (https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_2646).

Adicionalmente, cito que o [surgimento da variante Ômicron](#) e as suas subvariantes, ressaltaram a necessidade e a importância de disponibilizar mais opções medicamentosas para combater a doença. Especialmente, considerando que nas doenças infecciosas, controlar os danos do patógeno significa reduzir seu impacto, [mesmo que ele permaneça endêmico](#) no mundo.

Portanto, ao tratar o uso emergencial de um medicamento, não podemos esquecer que a COVID-19, sob diversas vertentes, trouxe grande impacto ao mundo; foi uma verdadeira catástrofe socioeconômica de saúde, a mais devastadora dos últimos tempos que ainda causa danos incalculáveis. Segundo o estudo publicado, em 08 de abril de 2022, na revista The Lancet, houve 3,39 bilhões de pessoas infectadas com SARS-CoV-2, pelo menos uma vez, até 14 de novembro de 2021. Esse estudo cita o potencial da COVID-19 em causar um impacto contínuo e profundo na população mundial. Também aponta para as grandes diferenças na proporção cumulativa da população infectada entre países e territórios, alertando os formuladores de políticas para identificação de locais para a execução de estratégias de prevenção de transmissão e quais as populações com maior risco de uma infecção futura. Esse fator pode ser considerado na priorização da vacinação e na distribuição mais equânime dos medicamentos. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00484-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00484-6/fulltext)

É amplamente divulgado que muitos pacientes com Covid-19 se recuperam da infecção aguda com nenhuma ou mínima intervenção médica. No entanto, a progressão clínica para doença grave tem um

impacto considerável nos pacientes e nos sistemas de saúde, aumentando os riscos de um paciente receber ventilação mecânica e de morte e potencialmente sobrecarregar a capacidade hospitalar local e regional durante os surtos de Covid-19. Reduzir as hospitalizações relacionadas à Covid-19 e potencialmente também reduzir a transmissão na comunidade, ajudando os pacientes a eliminar vírus infecciosos mais rapidamente, são, portanto, essenciais para a saúde pública. A vacinação continua a ser a medida mais efetiva e importante disponível para diminuir os riscos de hospitalização e morte por Covid-19, mas todos nós sabemos que o tratamento precoce também apoia as medidas de controle dos malefícios da doença. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116044>

II.3.2 Quanto ao molnupiravir

O molnupiravir não foi desenvolvido especificamente para o novo coronavírus SARS-CoV-2. A molécula já estava em pesquisa para tratamento de outros vírus, como o vírus da gripe. Com o início da pandemia de Sars-Cov-2 as pesquisas relacionadas ao molnupiravir se direcionaram para o tratamento da Covid-19.

No contexto dessa avaliação, registra-se que o molnupiravir é um pró-fármaco do NHC (β -DN(4)-hidroxicitidina), é um novo análogo de nucleosídeo com atividade antiviral de amplo espectro contra SARS-CoV-2, entretanto, até a emergência internacional de saúde pública ocasionada pelo novo coronavírus, os pesquisadores não tinham estabelecido a indicação desse medicamento. Em ensaios clínicos, o molnupiravir mostrou efeitos benéficos para pacientes leves a moderados com COVID-19 com um perfil de segurança favorável. A biodisponibilidade oral e a potente atividade antiviral do molnupiravir destacaram seu potencial como candidato terapêutico contra a COVID-19. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.855496/full> e <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444647/> e <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116044>

O molnupiravir é uma pró-droga que é metabolizada em β -D-N4-hydroxycytidine (NHC) que se distribui nas células onde é fosforilado para formar o trifosfato de ribonucleosídeo farmacologicamente ativo (NHC-TP).

Esse NHC-TP atua por um mecanismo chamado de catástrofe de erro viral. A incorporação dele no RNA viral resulta em um acúmulo de erros no genoma viral, levando à inibição da replicação do vírus.

Inicialmente conclui-se que o molnupiravir é um medicamento antiviral administrado por via oral de uso domiciliar para o tratamento da COVID-19, que funciona reduzindo a capacidade do SARS-CoV-2 de se multiplicar no corpo, provocando mutações no próprio vírus por meio da introdução de erros de cópia durante a replicação do RNA viral e, assim atua prejudicando a capacidade de multiplicação e reprodução do SARS-CoV-2.

Os dados clínicos apresentados suportam o mecanismo de ação do molnupiravir.

Em termos de segurança, os efeitos colaterais mais comuns relatados durante o tratamento e nos 14 dias após a última dose do molnupiravir foram diarreia, náusea, tontura e dor de cabeça, todos leves ou moderados.

Destaco que não deve ser usado molnupiravir durante a gravidez e recomenda-se não usar em mulheres que podem engravidar e não estão usando métodos contraceptivos eficazes. As mulheres que podem engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 4 dias após a última dose de molnupiravir. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e por 4 dias após o uso deste medicamento. Essas recomendações são dadas porque os estudos de laboratório em animais mostraram que altas doses de molnupiravir podem afetar o crescimento e o desenvolvimento do feto. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19> e https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf e https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

Chamo atenção que na aprovação da FDA, consta que homens com potencial reprodutivo que são sexualmente ativos com mulheres com potencial para engravidar são aconselhados a usar um método confiável de controle de natalidade de forma correta e consistente durante o tratamento com molnupiravir e por pelo menos três meses após a dose final. Dúvidas e preocupações sobre métodos de controle de

natalidade confiáveis que são apropriados para uso durante o tratamento com molnupiravir, bem como o molnupiravir pode afetar os espermatozoides, devem ser direcionadas ao médico. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>

Também segundo a FDA/EUA, o molnupiravir só deve ser prescrito a uma gestante após o médico determinar que os benefícios do tratamento com molnupiravir superam os riscos para a sua paciente específica, devendo o médico prescritor comunicar os benefícios conhecidos e os riscos potenciais do uso de molnupiravir durante a gravidez.

Alerto que após avaliação dessa relatoria, também seja incorporado no processo de avaliação do molnupiravir, em deliberação nesta reunião pública da DICOL, as precauções e restrições quanto à gravidez, amamentação e uso em mulheres e homens em idade férteis, as quais também foram emitidas no portal eletrônico das autoridades consultadas (FDA, MHRA e EMA). Especificamente quanto à gravidez, considerando as limitações dos dados, proponho a contraindicação em bula do uso do medicamento molnupiravir em mulheres grávidas. Na mesma linha, faço o destaque que também considero, o alerta emitido em 29/04/2022 para que profissionais de saúde e pacientes sejam alertados sobre a adesão ao tratamento durante os primeiros 5 (cinco) dias após o aparecimento dos sintomas, de modo a reduzir as chances de desenvolver uma versão resistente do novo coronavírus ao tratamento.

Registra-se que foi publicado em 20 de janeiro de 2022 um artigo científico sob o título: A variante SARS-CoV-2 Omicron é altamente sensível ao molnupiravir, nirmatrelvir e a combinação, um estudo que demonstrou que o molnupiravir e o nirmatrelvir inibiram a infecção da variante SARS-CoV-2 Ômicron. A combinação de molnupiravir e nirmatrelvir exerceu atividade antiviral sinérgica. Foi destacado neste artigo que os achados apoiam o uso de molnupiravir e nirmatrelvir para o tratamento de pacientes infectados por Ômicron. <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00618-w> e <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1641950>

Segundo a publicação no The New England Journal Of Medicine de 14 de abril de 2022, sobre a eficácia de agentes antivirais contra a subvariante SARS-CoV-2 Omicron BA.2, a suscetibilidades do Omicron/BA.2 ao remdesivir, molnupiravir e nirmatrelvir foram semelhantes às da cepa ancestral e outras variantes de preocupação. Contudo, o estudo aponta que são necessários estudos adicionais de monitoramento para determinar se essas terapias antivirais são realmente eficazes contra infecções por Omicron/BA.2 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2201933>

Com relação à justificativa para a autorização de uso emergencial do medicamento molnupiravir no tratamento da Covid-19, considero que mesmo no cenário da revogação da PORTARIA Nº 188, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2020, que declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV), o uso de um novo medicamento no tratamento domiciliar de uso oral, para o tratamento da COVID-19, pode proporcionar mais uma estratégia para a proteção da população, em especial considerando que a sua atuação não é dependente da resposta e da integridade do sistema imune do indivíduo.

O molnupiravir demonstrou ser capaz de reduzir o risco de hospitalização ou morte em pacientes com COVID-19 com risco aumentado da doença se tornar grave. O perfil de segurança do molnupiravir foi favorável e os efeitos colaterais foram geralmente leves e moderados.

Segundo as avaliações técnicas, o molnupiravir tem limitações de eficácia, mas também possui um perfil de benefício/risco favorável, é indicado para o tratamento da COVID-19, em adultos que não necessitam de oxigênio suplementar e que correm maior risco de progredir para a forma grave da doença. O tratamento pode ser feito no domicílio, sendo a aplicação pela via oral dos pacientes com COVID-19. Portanto, espera-se que o uso desse medicamento reduza a necessidade de hospitalizações em pacientes com COVID-19 leve à moderada, 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 objeto dos estudos e nem dessa avaliação, sendo o seu uso um risco à saúde, uma vez que estaria em desacordo com a bula e sem a devida avaliação da eficácia e segurança. Além disso, não foram amplamente estudadas as interações medicamentosas e há riscos que podem ser potencializados caso o medicamento seja utilizado fora das condições autorizadas e sem a prescrição médica.

O molnupiravir é um medicamento que deve ser usado após a avaliação e prescrição médica. Ressalto que é necessária a adequada dispensação farmacêutica, com orientações que esse medicamento tem autorização emergencial em virtude da pandemia, que o medicamento é de uso individual e não pode ser repassado a terceiros sem uma avaliação e prescrição médica, bem como devem ser repassadas orientações gerais como, importância da adesão ao tratamento, modo de administração e restrições. Caso seja aprovada a AUE deste medicamento, a Segunda Diretoria enviará informações presentes no voto ao Conselho Federal de Enfermagem, Farmácia, Medicina e ao 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 quanto aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia para uma autorização de uso emergencial.

A partir dessas avaliações, entendo que no contexto atual, a abordagem apresentada é substanciada para a tomada de decisão, sem ser esperado impacto adverso na qualidade ou na segurança deste medicamento. No interesse da saúde pública, o medicamento molnupiravir, assim como Paxlovid já aprovado pela DICOL, trata uma necessidade médica não atendida e há benefício na sua disponibilidade imediata, o que também supera o risco de dados menos abrangentes do que os normalmente necessários. Na avaliação da relatoria, o molnupiravir se soma ao Paxlovid, como antivirais estratégicos que atacam o novo coronavírus em pontos específicos de seu ciclo de vida.

Assim, caso seja autorizada hoje, possibilitaremos a adição de uma nova estratégia para o 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 grave, hospitalizações e os óbitos. Aqueles que não completaram um curso completo de vacinação têm mais chances de apresentar sintomas moderados ou graves em comparação com aqueles que receberam um reforço, especialmente, os mais vulneráveis.

II.3.3 Das obrigações e o monitoramento

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 eficácia e 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 o monitoramento e acompanhamento dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos fase III;
4. monitorar o perfil de segurança e da eficácia do medicamento, inclusive, 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. atualizar as bulas do medicamento de acordo com as recomendações contidas neste voto, da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos e da Gerência de Farmacovigilância;
7. cumprir as determinações das áreas técnicas da Anvisa; e
8. cumprir o termo de compromisso estabelecido pela GGMED.

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

Alerto que os pacientes tratados com molnupiravir 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, há a necessidade de ter opções terapêuticas para determinadas condições clínicas, especialmente, em indivíduos que, por várias razões, estão em alto risco de desenvolver as formas graves da COVID-19.

II.3.4 Considerações Finais

A comunidade científica, a indústria farmacêutica, os reguladores e os governos precisam continuar trabalhando nas questões da COVID-19, pois ainda não sabemos por quanto tempo o Sars-Cov2 continuará a circular no mundo. Embora os especialistas em saúde concordem que prevenir uma doença é melhor do que tratar seus sintomas, é importante considerar que temos limitações nas vacinas e que nem todos podem ser vacinados. As pessoas que são infectadas são dignas de cuidados e tratamentos, independentemente das circunstâncias de sua infecção.

Ponto mais vez, o ocorrido com as vacinas contra a COVID-19, em que os países ricos tiveram muito mais acesso a tratamentos do que os países mais pobres. No caso dos medicamentos, a desigualdade novamente desencadeou um debate sobre a suspensão da renúncia aos direitos de propriedade intelectual, resultando no anúncio pela Medicines Patent Pool (MPP), em 20 de janeiro de 2022, de assinatura sobre acordos de licenciamento voluntário para que 27 empresas fabricantes de medicamentos genéricos pudessem produzir o insumo farmacêutico ativo ou produto acabado do molnupiravir, o antiviral oral para uso na COVID-19 e fornecer para 105 países de baixa e média renda. <https://medicinespatentpool.org/news-publications-post/27-generic-manufacturers-sign-agreements-with-mpp-to-produce-molnupiravir>

Em notícia no site, a Fiocruz divulgou estar em diálogo avançado com a farmacêutica americana Merck Sharp & Dohme - MSD para promover o acesso do antiviral à população brasileira.

Após questionamento formal enviado pela Segunda Diretoria da Anvisa, a FIOCRUZ encaminhou o OFÍCIO nº 153/2022/DIRETORIA DO INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS/FARMANGUINHOS, informando que está em vias de celebração de um Acordo de Cooperação Técnica, a ser assinado entre a Fiocruz e a empresa MSD, na semana de 02/05 a 06/05 de 2022. O acordo terá como objeto a transferência de tecnologia pela MSD para Farmanguinhos para permitir armazenar, administrar, rotular, realizar embalagem secundária, testar/liberar, importar, distribuir e fornecer o medicamento Molnupiravir.

Registra-se aqui, a relevância das parcerias que visam a autonomia nacional na produção de medicamentos estratégicos para a saúde pública.

Após os apontamentos anteriores, ressalto que caso aprovada pela DICOL, a AUE 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 dos riscos e envie à Agência informações adicionais de segurança e eficácia. 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.

Conforme todo contexto relatado, baseado nos dados cuidadosamente avaliados pelas equipes técnicas da Anvisa e de outras autoridades reguladoras consideradas de referência, essa relatoria conclui que o tratamento com o molnupiravir é seguro e os achados de eficácia, ainda que pequenos, pode auxiliar na luta contra a COVID-19; ou seja, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes do medicamento molnupiravir, baseada na totalidade das evidências apresentadas, entendo que os benefícios conhecidos e potenciais desse medicamento superam os seus riscos, se usado de acordo com as condições previstas na bula. Assim, no contexto de uso emergencial, o molnupiravir atende aos critérios mínimos de qualidade, segurança e eficácia para ser autorizado e permitido o uso emergencial no Brasil.

Contudo, é importante mais uma vez destacar que o molnupiravir não se destina a ser utilizado como substituto das vacinas contra a COVID-19.

Finalmente, considerando que:

- os ditames da Lei 14.124 de 10 de março de 2021, especialmente o Art. 16;
- há necessidade de ampliar as ferramentas farmacológicas para o tratamento da Covid-19, ou seja, novos tratamentos são essenciais para reduzir o risco de progressão da doença;
- ainda há circulação do SARS-CoV-2 e que o mundo ainda enfrenta a pandemia, com destaque para variante Ômicron e recentemente o aparecimento das subvariantes BA.4/BA.5, com possibilidade de maior transmissibilidade e de escape da imunidade;
- há países, por exemplo, Taiwan e China, que estavam praticamente livres da COVID-19, e, atualmente, enfrentam surtos da doença;
- o tratamento oral e precoce na comunidade pode ter o maior alcance e impacto, podendo diminuir a carga sobre os hospitais e fazer com que as pessoas se recuperem mais rapidamente da doença;
- a infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar doença grave, inclusive, colocando em risco a vida dos pacientes;
- o molnupiravir é um medicamento de uso oral com tratamento a ser realizado, em domicílio;
- ainda há brasileiros que estão sofrendo ou morrendo de COVID-19;
- há diminuição da imunidade contra a infecção e a possível sazonalidade do inverno pode aumentar o risco de novas variantes do SARS-CoV-2;
- a empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. tem responsabilidades legais no monitoramento do molnupiravir;
- as autorizações emitidas pela OMS e por outras autoridades regulatórias; e
- as avaliações da GGMed, GGFIS e GFARM, relatadas nos pareceres técnicos mencionados neste voto.

Esses pontos me levam a entender que o molnupiravir é 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 do molnupiravir 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 LAGEVRIO® (molnupiravir) da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, 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 04/05/2022, às 15:38, 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 **1874464** e o código CRC **60193425**.

Referência: Processo nº 25351.932890/2021-02

SEI nº 1874464