

## VOTO Nº 67/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.932890/2021-02

Analisa a solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Lagevrio® (molnupiravir), da empresa MERCK SHARP & DOHME.

Área responsável: GGMED e GFARM

Relator desse Voto: Alex Machado Campos

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de avaliação da solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Lagevrio® (molnupiravir), da empresa MERCK SHARP & DOHME.

O pedido refere-se ao medicamento molnupiravir, antivirótico, sólido na forma farmacêutica cápsula, acondicionado em embalagem de frasco plástico, para tratamento de SARS-Cov-2 (COVID-19) durante a pandemia em andamento. O molnupiravir é indicado para tratar a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) leve a moderada em adultos que estão em risco de progredir para COVID-19 grave e / ou hospitalização.

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

Antes de mais nada, como não poderia deixar de fazer, cumprimento toda a equipe técnica envolvida na análise do pleito ora em deliberação. E estendo meus cumprimentos a todos os servidores dessa Agência. Sabemos que o Brasil passa por uma nova fase da pandemia, com melhora dos indicadores de novos casos, internações e óbitos. Mas sabemos também que a pandemia não acabou e que a vigilância constante para a promoção e proteção da saúde da população deve continuar. E é nesse espírito que seguimos trabalhando, assim como fizemos nos momentos mais difíceis de toda a situação pandêmica, a fim de prover o acesso a produtos sob vigilância sanitária com qualidade, segurança e eficácia, de zelar pela saúde dos viajantes, de monitorar a segurança, avaliando o risco/benefício dos produtos em uso pela população e de apoiar os serviços de saúde de todo o país.

Nos últimos dias, vivemos novos capítulos da pandemia. A Portaria GM/MS nº 913, de 22 de abril de 2022, declarou o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCov), de que tratava a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Não obstante, permanece a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020.

Por sua vez, a Fiocruz, no Boletim Observatório Covid-19, referente ao período de 10 a 23 de abril de 2022, destacou que a pandemia de Covid-19, com seus numerosos impactos diretos e indiretos, continua em transição e em uma nova fase em que se mantém a tendência de redução dos indicadores de casos, internações e óbitos. O documento ratifica no cenário atual a melhoria de um conjunto importante de indicadores. Porém, ressalta que a pandemia não acabou e seus riscos continuam presentes, de modo que a transição para as próximas fases deve vir acompanhada de planos e planejamento de curto, médio e longo prazos ([https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos\\_2/boletim\\_covid\\_2022-se14-16-red.pdf](https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-se14-16-red.pdf)).

De acordo com o Boletim, o processo de vacinação tem avançado no país, mas ainda de forma muito desigual. A ampliação da vacinação, atingindo regiões com baixa cobertura e doses de reforço em grupos populacionais mais vulneráveis (principalmente população mais idosa e pessoas imunocomprometidas) pode reduzir ainda mais os impactos da pandemia sobre a mortalidade e as internações. Em um cenário de menor demanda por internações, a idade avançada permanece como um fator de risco independente para caso graves e fatais de Covid-19. Por outro lado, ainda preocupa o aumento da contribuição relativa das crianças, que seguem com expansão da cobertura vacinal em um ritmo muito lento.

Como a vida voltou ao normal, são possíveis repiques de casos, a depender da circulação do vírus. Devemos permanecer vigilantes. Políticas e ações para a ampliação da vacinação são fundamentais, além do uso de máscaras de proteção individual em determinadas condições, como aglomerações em ambientes pouco ventilados, e também para pessoas vulneráveis e/ou com sintomas de síndrome gripal, pois estas ações mitigam a transmissão do vírus.

E o que trazemos hoje à deliberação representa mais um passo, mais uma ferramenta no arsenal farmacológico de combate ao vírus.

Trata-se do antiviral molnupiravir, para uso por via oral, para o tratamento de casos não severos de Covid-19, especialmente em pacientes com maiores riscos de serem hospitalizados. Assim, a autorização de hoje oferece uma opção de tratamento adicional contra a COVID-19 na forma de comprimido. O molnupiravir será uma opção de tratamento útil para alguns pacientes com COVID-19 com alto risco de hospitalização ou morte. Ademais, à medida que novas variantes do vírus continuam a surgir, é crucial expandir o arsenal de terapias COVID-19 do país por meio das autorizações de uso emergencial, continuando a gerar dados adicionais sobre sua segurança e eficácia, no processo contínuo de monitoramento dos medicamentos em uso no país.

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

Destaco que, devido à necessidade urgente de disponibilizar agentes terapêuticos para o tratamento da COVID-19, as agências reguladoras, muitas vezes, precisam se valer de procedimentos de emergência para agilizar o processo de aprovação, com base nos dados disponíveis de eficácia clínica e segurança, desde que o produto demonstre um perfil de benefício risco favorável. Nesse cenário, a farmacovigilância tem um papel importante para fornecer mais evidências sobre a segurança do medicamento na população em geral e para garantir que eventuais problemas sejam detectados precocemente e tratados de forma tempestiva, e que qualquer impacto na relação risco-benefício possa ser identificado e avaliado.

Antes de passar à análise e diante do relatório já apresentado pela Diretora

Relatora, a quem parablenzo pela completude do Voto, reforço o permanente empenho e compromisso dessa Anvisa na tomada de decisões assertivas e pautadas nas melhores evidências técnicas e científicas mundialmente disponíveis, considerando a evolução do cenário epidemiológico e buscando cumprir integralmente com a sua missão institucional.

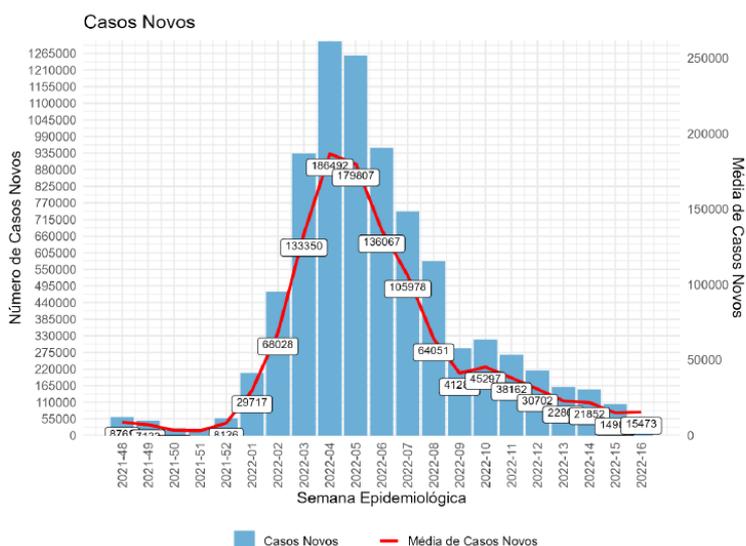
## 2. ANÁLISE

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

Com o avanço do conhecimento da doença e, principalmente em decorrência da vacinação da população brasileira, observa-se uma redução expressiva no número de casos e óbitos no Brasil, mesmo com o aparecimento e avanço de novas variantes de interesse (VOI) e de preocupação (VOC).

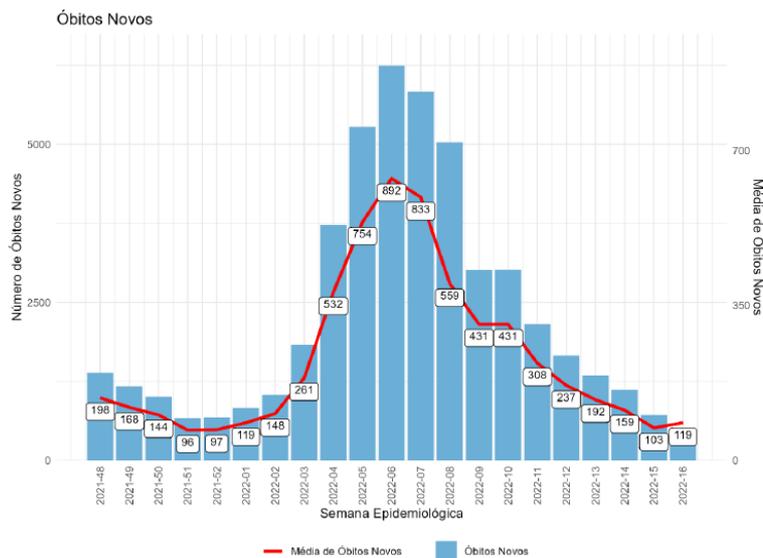
Conforme os dados do Ministério da Saúde apresentados no Comitê de Monitoramento de Eventos de Saúde Pública, até o dia 19 de abril de 2022, a segunda dose da vacina contra a Covid-19 no Brasil havia sido aplicada em 85,62% da população e a dose de reforço em 45,62%. Até o encerramento da Semana Epidemiológica (SE) 16, em 23 de abril, o Brasil apresentava tendência de queda nos números de novos casos e de óbitos por Covid-19, conforme se pode observar nos Gráficos 1 e 2.

**Gráfico 1.** Distribuição de casos de covid-19 e média de 7 dias por SE da SE 48/2021 a 16/2022\*, Brasil.



\*Fonte: Ministério da Saúde | Painel Coronavírus, 20/04/2022, 18:17.

**Gráfico 2.** Distribuição de óbitos de covid-19 e média de 7 dias por SE da SE 48/2021 a 16/2022\*, Brasil.



\*Fonte: Ministério da Saúde | Painel Coronavírus, 20/04/2022, 18:17.

O atual cenário motivou a decisão do Ministro da Saúde em publicar a Portaria GM/MS nº 913, de 22 de abril de 2022, declarando o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus. Porém, considerando que a atenuação das regras vigentes deve ser adotada de forma cautelosa, paulatina e acompanhada de medidas de vigilância, conjugadas com uma análise rigorosa dos impactos e riscos que podem ser gerados em todo o Sistema Único de Saúde – SUS, a medida entrará em vigor em 22 de maio de 2022. Esse interstício visa possibilitar que as normativas publicadas pelas diferentes instituições sejam avaliadas e, se aplicáveis, ajustadas à nova realidade sanitária.

Apesar da declaração do fim da ESPIN no território brasileiro, a OMS mantém a declaração de ESPIN conforme informou em reunião do Comitê de Emergência realizada em 11 de abril de 2022. Na ocasião, o Diretor da OMS destacou a esperança decorrente da situação epidemiológica atual, com a menor notificação de óbitos nos últimos dois anos. Porém, ressaltou que o comportamento imprevisível do vírus SARS-CoV-2 e as repostas nacionais insuficientes ainda levam a manter contexto de pandemia global (<https://www.who.int/groups/covid-19-ihc-emergency-committee>).

O Comitê da OMS reforçou a necessidade e importância de serem mantidas as medidas não farmacológicas, como isolamento de doentes, uso de máscaras, distanciamento físico e medidas de higiene, sempre mediante abordagem de risco realizada pelos países (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337858>).

De acordo com a Nota Técnica 24, de 10 de fevereiro de 2022, do ICICT/Fiocruz (FIOCRUZ, 2022a), ainda existe no Brasil uma epidemia de não vacinados que lotam os hospitais, sufocam os serviços de saúde e impossibilitam atendimento de outros problemas de saúde. A desigualdade geográfica na vacinação também é um problema urgente, de acordo com o documento ([https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/51252/2/nota\\_tecnica\\_24.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/51252/2/nota_tecnica_24.pdf)).

Ademais, o Boletim Observatório Covid-19, referente ao período de 10 a 23 de abril de 2022, reforça que o processo de vacinação tem avançado no país, mas ainda de forma muito desigual. Os dados demonstram 83% da população com a primeira dose, 76,8% com o esquema de vacinação completo e 40,4% com a dose de reforço/terceira dose ([https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos\\_2/boletim\\_covid\\_2022-se14-16-](https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-se14-16-)

red.pdf).

Um levantamento feito pelo Instituto Todos pela Saúde (ITpS) indica que a presença da subvariante Ômicron BA.2 do coronavírus está aumentando rapidamente no Brasil. A subvariante foi identificada em 84,3% dos testes positivos de Covid-19 realizados no Brasil (com exceção dos municípios da região Norte) entre os dias 17 e 23 de abril. Em 9 de abril, a prevalência era de 69,3% (<https://www.facebook.com/todospelasaude/>).

A BA.2 vem da variante Ômicron do coronavírus e é mais transmissível que a BA.1. Uma pesquisa da USP publicada no periódico *Viruses* indica que o risco de surgimento de variantes mais perigosas nos próximos meses é alto (<https://www.mdpi.com/1999-4915/14/4/827>).

Os pesquisadores também observaram que, após o [relaxamento das medidas sanitárias de proteção contra a Covid-19 no Brasil](#), o percentual de testes positivos saltou de 6,2% para 11,7% em duas semanas. Além disso, o aumento dos casos de coronavírus ocasionados pela Ômicron BA.2 ocorreu de maneira diferente conforme a faixa etária e os estados analisados.

Destaca-se que a baixa vacinação facilita a circulação e surgimento de novas variantes e a instalação destas novas variantes provoca maior mortalidade e internações na população, sobretudo na parcela não vacinada. O vírus SARS-CoV-2 está constantemente mudando e acumulando mutações em seu código genético ao longo do tempo. Espera-se que novas variantes do SARS-CoV-2 continuem a surgir. Algumas variantes surgirão e desaparecerão, enquanto outras surgirão e continuarão a se espalhar, podendo substituir as variantes anteriores (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>).

Nesse cenário, destaco a importância de novas terapias, com perfil de qualidade, segurança e eficácia adequado ao uso a que se propõem, principalmente para proteção da saúde dos grupos populacionais mais vulneráveis, como os não vacinados, idosos e imunocomprometidos.

Em relação à gravidade da doença, diversos fatores podem incrementar os riscos de hospitalizações, de desenvolvimento de Covid longa e de morte, incluindo certos tratamentos de saúde, estados de imunossupressão, não-vacinação, diabetes, doenças cardíacas, idade avançada, dentre outras tantas condições. Segundo o CDC, o risco de uma pessoa desenvolver doença grave por COVID-19 aumenta à medida que o número de condições médicas subjacentes aumenta (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>).

Diante desse cenário epidemiológico, o medicamento hoje em deliberação, Lagevrio (molnupiravir) constitui mais uma opção terapêutica para evitar hospitalizações e ocorrências de óbitos, uma vez que é indicado para tratar a COVID-19 leve a moderada em adultos.

No que compete ao escopo específico de atuação desta Diretoria, após a avaliação pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), foi emitido o Parecer nº 3/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (1865512), decorrente da avaliação da Versão 1.0 do Plano de Gerenciamento de Risco [Uso Emergencial] do medicamento Lagevrio® (molnupiravir) da empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

De acordo com o documento, as atividades de farmacovigilância de rotina incluem atividades de coleta de relatos de suspeitas de reações adversas (incluindo relatos espontâneos, relatos de estudos clínicos, relatos de exposição de gravidez/lactação, overdoses e erros de medicação); elaboração de relatórios para autoridades regulatórias (como os relatos individuais de eventos adversos, os Relatórios Periódicos de Segurança -

PSUR), e o contínuo monitoramento do perfil de segurança dos produtos aprovados (incluindo detecção de sinal, avaliação do problema, atualização da rotulagem e relação com autoridades regulatórias). A empresa mantém o arquivo mestre do sistema de farmacovigilância, o qual contém os detalhes do sistema e as práticas padronizadas.

A área técnica informou que, de acordo com informações constantes do 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.

Ainda, 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), a GFARM informou que as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

Portanto, considerando a autorização do uso emergencial do produto Lagevrio® (molnupiravir) no Brasil, as notificações de eventos adversos graves a este medicamento deverão seguir o disposto na RDC nº 475/2021.

Ademais, a fim de contribuir com o monitoramento mais efetivo do produto, a empresa deverá apresentar à Gerência de Farmacovigilância, após o início da comercialização do produto, relatórios mensais de segurança adicionalmente aos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco, minimamente com os seguintes itens: número de relatos de eventos adversos recebidos durante o intervalo do relatório e cumulativos, por HLT (termo de nível alto) e SOC (Classe de Sistemas e Órgãos) (*High Level Terms e System Organ Classes*); 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 (*Outcomes/Effectiveness*), 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 tomadas desde o último relatório. O relatório de segurança não substitui, mas complementa a submissão dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco. A necessidade da continuação da submissão do relatório de segurança mensal será reavaliada com base na experiência pós-mercado.

A GFARM destacou que, 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, foi solicitado, como medida de minimização de risco, a elaboração de um Folheto Informativo para Profissionais de Saúde e pacientes, abordando este aspecto, e que o mesmo também seja disponibilizado no site da empresa. Da mesma forma, como 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, esta informação deverá constar no Folheto Informativo para Profissionais de Saúde e pacientes, como medida de minimização de risco, bem como disponibilizado no website da empresa.

No que se refere ao uso em gestantes, importante destacar que, com base em

estudos em animais, o molnupiravir pode causar danos ao feto quando administrado a gestantes. Dessa forma, destaco o cuidado observado pela relatora, que, em seu Voto, informou que o medicamento será contra indicado para uso nessa população. Ademais, a empresa deverá incluir em bula alertas referentes ao uso do molnupiravir em mulheres e homens com potencial reprodutivo.

Ainda sobre esse aspecto, a fim de monitorar eventual uso por essa população, a empresa irá adotar, como atividade de monitoramento do uso do medicamento na gravidez, a utilização de questionários específicos para coleta de informações.

Ressalto 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.

O Lagevrio® não está autorizado para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de COVID-19. Nesse sentido, destaco que o medicamento molnupiravir não é um substituto da vacinação, a qual deve ser realizada em todos os indivíduos elegíveis. Ademais, tal como acontece com outros tratamentos para COVID-19 aprovados pela Anvisa, nem todos que contraem COVID-19 precisarão ter acesso a esse medicamento, visto que esse tratamento será mais benéfico para pessoas com maior risco de doença grave e sempre sob supervisão do profissional de saúde prescritor.

Por fim, não posso deixar de reiterar a parceria em vias de celebração entre a Fiocruz, por meio de seu Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), e a empresa Merck Sharp & Dohme, a fim de melhor prover o acesso da população brasileira ao medicamento molnupiravir, por meio de cooperação técnica. A parceria tem o potencial de ampliar o acesso da população a produto considerado estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS), além de contribuir na autonomia nacional para fabricação e disponibilização de medicamentos importantes no enfrentamento à pandemia, representando contribuição relevante à saúde pública do país.

### 3. VOTO

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



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 04/05/2022, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](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 **1875690** e o código CRC **0D0F57F4**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.932890/2021-02

SEI nº 1875690