



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Registro do medicamento Veklury[®] (rendesivir) – Segurança e Eficácia



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Descrição do Medicamento

- Detentora do registro: GILEAD SCIENCES FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.
- Registro de Medicamento Novo - Veklury[®] (rendesivir).
- Forma farmacêutica pó liofilizado para solução injetável, na concentração de 100 mg.
- Uso restrito a hospitais – monitoramento do paciente.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Indicação Aprovada

Veklury® é indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus de 2019 (COVID 19) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento).



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Posologia Aprovada

A dose recomendada de Veklury® em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 40 kg é:

Dia 1 – uma dose única de 200 mg de rendesivir, administrada por infusão intravenosa.

Dia 2 e seguintes – 100 mg, uma vez por dia, administrada por infusão intravenosa.

A duração total do tratamento deve ser de, pelo menos, 5 dias e não deve ser superior a 10 dias.

Modo de Administração: Via intravenosa.

Veklury® deve ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) antes de ser administrado através de infusão intravenosa ao longo de 30 a 120 minutos.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Cenário Regulatório Internacional

O medicamento contendo o fármaco rendesivir teve seu registro sanitário aprovado:

- Agência Europeia (EMA – *European Medicines Agency*) – 03/07/2020;
- Argentina – 12/11/2020;
- Austrália – 10/07/2020;
- Canadá – 27/07/2020;
- Estados Unidos – 22/10/2020;
- Emirados Árabes – 07/06/2020;
- Hong Kong – 17/07/2020;
- Índia – 01/07/2020;
- Iraque – 02/07/2020;
- Israel – 29/07/2020;
- Japão – 07/05/2020;
- Líbano – 26/08/2020;
- Rússia – 14/10/2020;
- Singapura – 10/06/2020;
- Coreia do Sul – 24/07/2020;
- Suíça – 25/11/2020
- Taiwan – 02/07/2020.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Estudos Não-Clínicos



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Estudos Não-Clínicos realizados

Farmacologia não clínica: estudos de farmacodinâmica primária e secundária; estudos de farmacologia de segurança; avaliação de farmacocinética.

Avaliação geral de segurança: estudo de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos *cynomolgus* com até 4 semanas de duração; estudo *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidade; avaliação da fertilidade, desenvolvimento embrionário inicial e toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos; desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos; estudo de toxicidade de 2 semanas em macacos para qualificação de impurezas.

Conclusão: Farmacologia não clínica e Perfil de segurança não-clínica foi bem caracterizado. Rendesivir exibiu potente atividade antiviral *in vitro* e *in vivo* contra SARS-CoV-2. O rim foi identificado como o único órgão alvo de toxicidade. Nenhuma preocupação maior foi identificada nos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Estudos Clínicos



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança e Eficácia

Estudos de fase I, II e III, foram realizados para subsidiar o registro ((6283 pacientes tratados com remdesivir, considerando todos os estudos)

Os estudos primários que suportam a eficácia clínica e segurança de RDV para o tratamento de COVID-19 incluem os estudos principais de Fase III

- Estudo Principal
 - Estudo CO-US-540-5776 [ACTT-1]: estudo de Fase III, patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico comparando RDV (532 participantes) versus placebo (516 participantes) em 1048 participantes hospitalizados com COVID-19.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança e Eficácia

- Estudos Suportes:
 - Estudo GS-US-540-5774: estudo multicêntrico de fase III, randomizado, aberto, conduzido em 2 partes: Parte A, uma parte randomizada, aberta, multicêntrica avaliando 2 regimes RDV (5 dias [N = 191] e 10 dias [N = 193]) versus atendimento padrão (SOC; N = 200) em 584 participantes com COVID-19 moderado; Parte B, um único grupo, parte multicêntrica em 503 participantes com COVID-19 moderado.
 - Estudo GS-US-540-5773: estudo multicêntrico de fase III, randomizado, aberto, conduzido em 2 partes: Parte A, uma parte randomizada, aberta e multicêntrica comparando 2 regimes RDV (5 dias [N = 200] versus 10 dias [N = 197]) em 397 participantes com COVID-19 grave; Parte B, uma parte multicêntrica de 2 grupos em 4.441 participantes com COVID-19 grave



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança e Eficácia

Título do Estudo Principal: Este estudo multicêntrico, adaptativo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes adultos do sexo masculino hospitalizados e mulheres não grávidas ≥ 18 anos de idade com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório.

Países onde o estudo foi conduzido: Estados Unidos (45 centros), Dinamarca (8 centros), Reino Unido (5 centros), Grécia (4 centros), Alemanha (3 centros), Coreia (2 centros), México (2 centros), Espanha (2 centros), Japão (1 centros) e Cingapura (1 centros). Não há centros no Brasil.

Data de início e término do estudo:

Início do estudo: 21/02/2020

Término do estudo: 21/05/2020



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Objetivos do Estudo Clínico

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia clínica através do **tempo para recuperação**, do braço randomizado em comparação com o braço de controle em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19.

O tempo para recuperação foi definido como o primeiro dia, durante os 28 dias após a inscrição, em que um paciente satisfizes as categorias 1, 2 ou 3 na escala ordinal de oito categorias:

| | |
|----|--|
| 8. | Death |
| 7. | Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO |
| 6. | Hospitalized, on noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices |
| 5. | Hospitalized, requiring supplemental oxygen |
| 4. | Hospitalized, not requiring supplemental oxygen—requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) |
| 3. | Hospitalized, not requiring supplemental oxygen—no longer requiring ongoing medical care |
| 2. | Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen |
| 1. | Not hospitalized, no limitations on activities |

Objetivo Secundário: Avaliar a eficácia clínica do randomizado em relação ao braço de controle em adultos hospitalizados com COVID-19 de acordo com o estado clínico (escala ordinal de 8 pontos) no dia 15.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Objetivos Adicionais:

- Avaliar a gravidade clínica ordinal;
- Tempo para uma melhoria de uma categoria e duas categorias de Dia 1 (linha de base) usando uma escala ordinal.
- Estado clínico do indivíduo usando a escala ordinal nos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29.
- Alteração média na escala ordinal do Dia 1 aos Dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29.
- National Early Warning Score (NEWS): Tempo para alta ou para $NEWS \leq 2$ e mantido por 24 horas, o que ocorrer primeiro e mudança do dia 1 para os dias 3, 5, 8, 11, 15 e 29 em NEWS.
- Uso de oxigenação até o dia 29 e incidência e duração do novo uso de oxigênio durante o estudo.
- Ventilação não invasiva / uso de oxigênio de alto fluxo até o dia 29; incidência e duração de nova ventilação não invasiva ou uso de oxigênio de alto fluxo durante o estudo.
- Ventilador / ECMO usar até o dia 29 e incidência e duração de nova ventilação mecânica ou uso de ECMO durante o estudo.
- Duração da hospitalização.
- Mortalidade dia 14 e dia 28.
- Incidência cumulativa de SAEs até o dia 29.
- Incidência cumulativa de EAs clínicos e / ou laboratoriais de Grau 3 e 4 até o Dia 29.
- Descontinuação ou suspensão temporária de infusões (por qualquer motivo)
- Alterações na contagem de leucócitos (leucócitos) com diferencial, hemoglobina, plaquetas, creatinina, glicose, bilirrubina total, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e tempo de protrombina (PT) ao longo do tempo (análise de valores laboratoriais adicionais aos AEs mencionados acima).



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Metodologia do Estudo:

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber produto ativo ou placebo da seguinte forma:

- ✓ Rendesivir será administrado como uma dose de ataque intravenosa (IV) de 200 mg no Dia 1, seguida por uma dose de manutenção IV de 100 mg uma vez ao dia durante a hospitalização até um curso total de 10 dias.
- ✓ Um placebo será dado em um volume igual no mesmo esquema.

A randomização foi estratificada por centro e severidade da doença na linha basal. A doença grave foi definida como necessidade de ventilação mecânica, necessidade de oxigênio, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ≤ 94% em ar ambiente ou taquipneia (frequência respiratória ≥ 24 ciclos/minuto). Doença leve a moderada foi definida como tendo SpO₂ > 94% e frequência respiratória <24 respirações/minuto sem oxigênio suplementar.

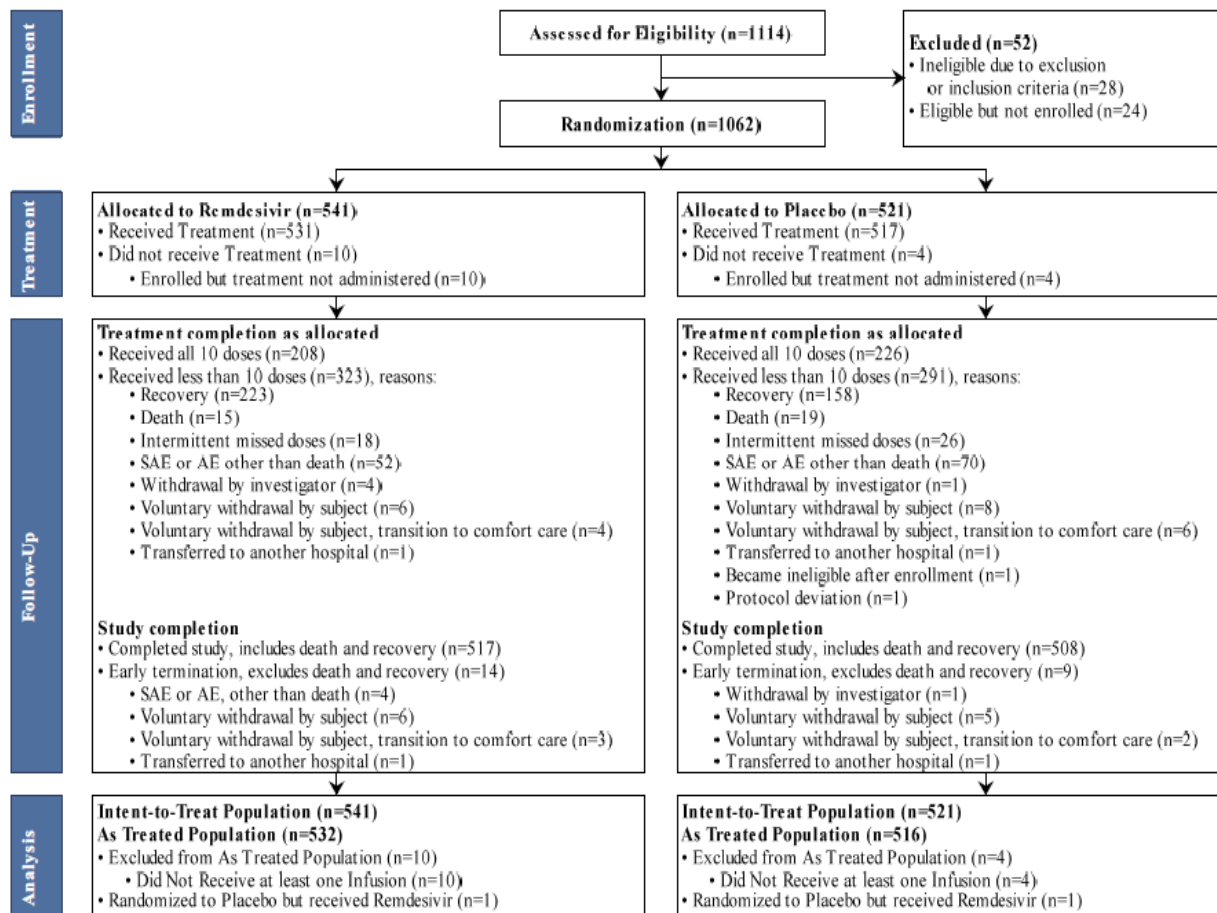
O paciente completará o estudo em cerca de 29 dias, desde a triagem no Dia -1 ou 1 até o acompanhamento no Dia 29 ± 3 dias. Os pacientes foram avaliados diariamente.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Disposição dos Pacientes:

Figure 2. CO-US-540-5776: Disposition of Participants (All Screened Participants)



De 1.062 inicialmente randomizados, 159 (15,0%) foram categorizados como tendo doença leve a moderada e 903 (85,0%) estavam no estrato de doença grave.

The Follow-Up box for the RDV 10-day group includes 531 subjects who were allocated to and treated with RDV. For the placebo group, the box includes 517 subjects who were allocated to placebo and treated (including 1 subject who incorrectly received RDV).

The As Treated Population in the Analysis boxes includes the placebo subject who received RDV with the treatment received (RDV).



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Características Demográficas:

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

| Characteristic | All (N = 1062) | Remdesivir (N = 541) | Placebo (N = 521) |
|--|-------------------|-------------------------|----------------------|
| Age — yr | 58.9±15.0 | 58.6±14.6 | 59.2±15.4 |
| Male sex — no. (%) | 684 (64.4) | 352 (65.1) | 332 (63.7) |
| Race or ethnic group — no. (%) † | | | |
| American Indian or Alaska Native | 7 (0.7) | 4 (0.7) | 3 (0.6) |
| Asian | 135 (12.7) | 79 (14.6) | 56 (10.7) |
| Black or African American | 226 (21.3) | 109 (20.1) | 117 (22.5) |
| White | 566 (53.3) | 279 (51.6) | 287 (55.1) |
| Hispanic or Latino — no. (%) | 250 (23.5) | 134 (24.8) | 116 (22.3) |
| Median time (IQR) from symptom onset to randomization — days ‡ | 9 (6–12) | 9 (6–12) | 9 (7–13) |
| No. of coexisting conditions — no. /total no. (%) ‡ | | | |
| None | 194/1048 (18.5) | 97/531 (18.3) | 97/517 (18.8) |
| One | 275/1048 (26.2) | 138/531 (26.0) | 137/517 (26.5) |
| Two or more | 579/1048 (55.2) | 296/531 (55.7) | 283/517 (54.7) |
| Coexisting conditions — no./total no. (%) | | | |
| Type 2 diabetes | 322/1051 (30.6) | 164/532 (30.8) | 158/519 (30.4) |
| Hypertension | 533/1051 (50.7) | 269/532 (50.6) | 264/519 (50.9) |
| Obesity | 476/1049 (45.4) | 242/531 (45.6) | 234/518 (45.2) |
| Score on ordinal scale — no. (%) | | | |
| 4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen, requiring ongoing medical care (Covid-19–related or otherwise) | 138 (13.0) | 75 (13.9) | 63 (12.1) |
| 5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen | 435 (41.0) | 232 (42.9) | 203 (39.0) |
| 6. Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices | 193 (18.2) | 95 (17.6) | 98 (18.8) |
| 7. Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or ECMO | 285 (26.8) | 131 (24.2) | 154 (29.6) |
| Baseline score missing | 11 (1.0) | 8 (1.5) | 3 (0.6) |

* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. IQR denotes interquartile range, and ECMO extra-corporeal membrane oxygenation. The full table of baseline characteristics is available in the Supplementary Appendix.

† Race and ethnic group were reported by the patients. The number of patients in other races and ethnic groups are listed in Table S1 in the Supplementary Appendix.

‡ Data on symptom onset were missing for 3 patients; data on coexisting conditions were missing for 11 patients and were incomplete for 3 patients.

Retirado de Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Resultados de Eficácia:

Table 2. Outcomes Overall and According to Score on the Ordinal Scale in the Intention-to-Treat Population.*

| | Overall | | Ordinal Score at Baseline | | | | | | | |
|---|----------------------------|------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| | Remdesivir (N=541) | Placebo (N=521) | 4 Remdesivir (N=75) | 4 Placebo (N=63) | 5 Remdesivir (N=232) | 5 Placebo (N=203) | 6 Remdesivir (N=95) | 6 Placebo (N=98) | 7 Remdesivir (N=131) | 7 Placebo (N=154) |
| Recovery | | | | | | | | | | |
| No. of recoveries | 399 | 352 | 73 | 58 | 206 | 156 | 57 | 61 | 63 | 77 |
| Median time to recovery (95% CI)—days | 10 (9–11) | 15 (13–18) | 5 (4–6) | 6 (4–7) | 7 (6–8) | 9 (7–10) | 15 (10–27) | 20 (14–26) | 29 (24–NE) | 28 (24–NE) |
| Rate ratio (95% CI)† | 1.29 (1.12–1.49 [P<0.001]) | | 1.29 (0.91–1.83) | | 1.45 (1.18–1.79) | | 1.09 (0.76–1.57) | | 0.98 (0.70–1.36) | |
| Mortality through day 14‡ | | | | | | | | | | |
| Hazard ratio for data through day 15 (95% CI) | 0.55 (0.36–0.83) | | 0.42 (0.04–4.67) | | 0.28 (0.12–0.66) | | 0.82 (0.40–1.69) | | 0.76 (0.39–1.50) | |
| No. of deaths by day 15 | 35 | 61 | 1 | 2 | 7 | 21 | 13 | 17 | 14 | 21 |
| Kaplan–Meier estimate of mortality by day 15 — % (95% CI) | 6.7 (4.8–9.2) | 11.9 (9.4–15.0) | 1.3 (0.2–9.1) | 3.2 (0.8–12.1) | 3.1 (1.5–6.4) | 10.5 (7.0–15.7) | 14.2 (8.5–23.2) | 17.3 (11.2–26.4) | 10.9 (6.6–17.6) | 13.8 (9.2–20.4) |
| Mortality over entire study period‡ | | | | | | | | | | |
| Hazard ratio (95% CI) | 0.73 (0.52–1.03) | | 0.82 (0.17–4.07) | | 0.30 (0.14–0.64) | | 1.02 (0.54–1.91) | | 1.13 (0.67–1.89) | |
| No. of deaths by day 29 | 59 | 77 | 3 | 3 | 9 | 25 | 19 | 20 | 28 | 29 |
| Kaplan–Meier estimate of mortality by day 29 — % (95% CI) | 11.4 (9.0–14.5) | 15.2 (12.3–18.6) | 4.1 (1.3–12.1) | 4.8 (1.6–14.3) | 4.0 (2.1–7.5) | 12.7 (8.8–18.3) | 21.2 (14.0–31.2) | 20.4 (13.7–29.8) | 21.9 (15.7–30.1) | 19.3 (13.8–26.5) |
| Ordinal score at day 15 (±2 days) — no. (%)§ | | | | | | | | | | |
| 1 | 157 (29.0) | 115 (22.1) | 38 (50.7) | 28 (44.4) | 90 (38.8) | 62 (30.5) | 18 (18.9) | 14 (14.3) | 11 (8.4) | 11 (7.1) |
| 2 | 117 (21.6) | 102 (19.6) | 20 (26.7) | 15 (23.8) | 70 (30.2) | 58 (28.6) | 22 (23.2) | 19 (19.4) | 5 (3.8) | 10 (6.5) |
| 3 | 14 (2.6) | 8 (1.5) | 8 (10.7) | 4 (6.3) | 6 (2.6) | 4 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 38 (7.0) | 33 (6.3) | 3 (4.0) | 7 (11.1) | 17 (7.3) | 13 (6.4) | 12 (12.6) | 4 (4.1) | 6 (4.6) | 9 (5.8) |
| 5 | 58 (10.7) | 60 (11.5) | 3 (4.0) | 5 (7.9) | 25 (10.8) | 18 (8.9) | 2 (2.1) | 14 (14.3) | 28 (21.4) | 23 (14.9) |
| 6 | 28 (5.2) | 24 (4.6) | 1 (1.3) | 0 | 5 (2.2) | 7 (3.4) | 12 (12.6) | 11 (11.2) | 10 (7.6) | 6 (3.9) |
| 7 | 95 (17.6) | 121 (23.2) | 1 (1.3) | 3 (4.8) | 13 (5.6) | 21 (10.3) | 16 (16.8) | 20 (20.4) | 57 (43.5) | 74 (48.1) |
| 8 | 34 (6.3) | 58 (11.1) | 1 (1.3) | 1 (1.6) | 6 (2.6) | 20 (9.9) | 13 (13.7) | 16 (16.3) | 14 (10.7) | 21 (13.6) |
| Odds ratio (95% CI) | 1.5 (1.2–1.9) | | 1.5 (0.8–2.7) | | 1.6 (1.2–2.3) | | 1.4 (0.9–2.3) | | 1.2 (0.8–1.9) | |

* P values and confidence intervals have not been adjusted for multiple comparisons. NE denotes not possible to estimate.

† Recovery rate ratios and hazard ratios were calculated from the stratified Cox model; the P value for this ratio was calculated with the stratified log-rank test (overall model stratified by actual disease severity). Recovery rate ratios greater than 1 indicate a benefit with remdesivir; hazard ratios less than 1 indicate a benefit with remdesivir.

‡ Mortality over the first 14 days includes data from all patients who were still alive through 14 days postenrollment, with data censored on day 15, as if 14 days was the maximum follow-up time. Mortality over the entire study period uses the totality of the study data and censors data from patients who completed follow-up alive at 28 days postenrollment.

§ The ordinal score at day 15 is the patient's worst score on the ordinal scale during the previous day. Four patients died 15 days after randomization and are recorded as having died for the ordinal score at the day 15 outcome but not for the mortality day 15 outcome. Scores on the ordinal scale are as follows: 1, not hospitalized, no limitations of activities; 2, not hospitalized, limitation of activities, home oxygen requirement, or both; 3, hospitalized, not requiring supplemental oxygen and no longer requiring ongoing medical care (used if hospitalization was extended for infection-control reasons); 4, hospitalized, not requiring supplemental oxygen but requiring ongoing medical care (Covid-19–related or other medical conditions); 5, hospitalized, requiring any supplemental oxygen; 6, hospitalized, requiring noninvasive ventilation or use of high-flow oxygen devices; 7, hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); and 8, death. Odds ratios and P values were calculated with the use of a proportional odds model (overall model adjusted for actual disease severity). Odds ratio values greater than 1 indicate a benefit with remdesivir.

Retirado de Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.

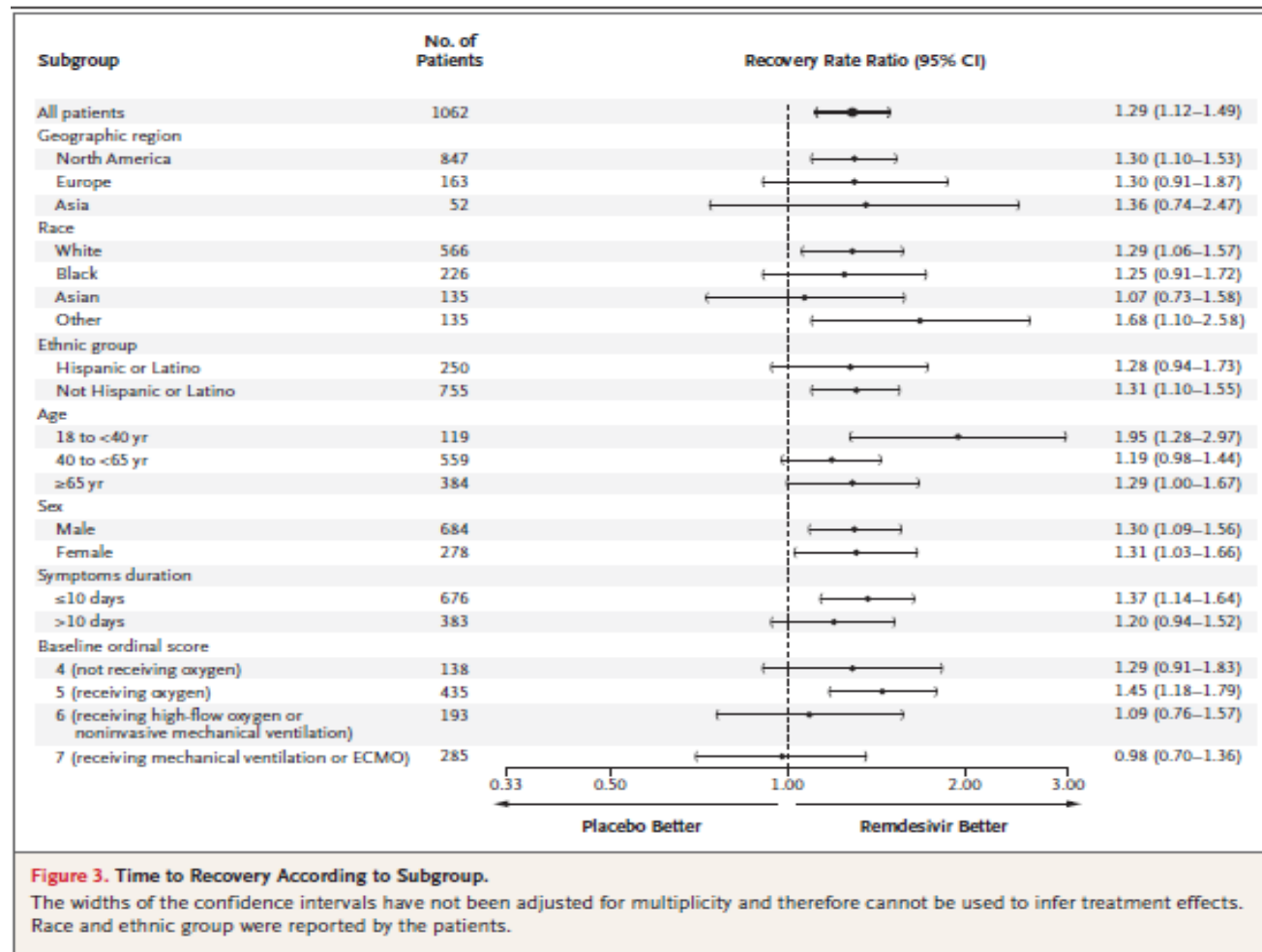


CORONAVÍRUS • COVID - 19

Resultados de Eficácia

Desfecho Primário: Os pacientes no grupo de rendesivir tiveram um **tempo menor de recuperação** do que os pacientes no grupo de placebo (mediana, 10 dias, em comparação com 15 dias; razão da taxa de recuperação, 1,29; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,12 a 1,49; $p < 0,001$).

Figura ao lado – subgrupos analisados.



Retirado de Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Resultados de Eficácia

Table 3. Additional Secondary Outcomes.

| | Remdesivir (N=541) | Placebo (N= 521) | Rate Ratio (95% CI) |
|--|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| Median time to clinical improvement (95% CI) — days | | | |
| Improvement of one category on ordinal scale | 7.0 (6.0 to 8.0) | 9.0 (8.0 to 11.0) | 1.23 (1.08 to 1.41) |
| Improvement of two categories on ordinal scale | 11.0 (10.0 to 13.0) | 14.0 (13.0 to 15.0) | 1.29 (1.12 to 1.48) |
| Discharge or National Early Warning Score \leq 2 for 24 hr* | 8.0 (7.0 to 9.0) | 12.0 (10.0 to 15.0) | 1.27 (1.10 to 1.46) |
| | | | Difference (95% CI) |
| Hospitalization | | | |
| Median duration of initial hospitalization (IQR) — days† | 12 (6 to 28) | 17 (8 to 28) | -5.0 (-7.7 to -2.3) |
| Median duration of initial hospitalization among those who did not die (IQR) — days | 10 (5 to 21) | 14 (7 to 27) | -4.0 (-6.0 to -2.0) |
| Patients rehospitalized — % (95% CI) | 5 (3 to 7) | 3 (2 to 5) | 2 percentage points (0 to 4) |
| Oxygen | | | |
| Median days receiving oxygen if receiving oxygen at baseline (IQR) | 13 (5 to 28) | 21 (8 to 28) | -8.0 (-11.8 to -4.2) |
| New use of oxygen | | | |
| No. of patients/total no. | 27/75 | 28/63 | |
| Percent of patients (95% CI) | 36 (26 to 47) | 44 (33 to 57) | -8 (-24 to 8) |
| Median days receiving oxygen (IQR) | 4 (2 to 12) | 5.5 (1 to 15) | -1.0 (-7.6 to 5.6) |
| Noninvasive ventilation or high-flow oxygen | | | |
| Median days of noninvasive ventilation or high-flow oxygen use during study if receiving these interventions at baseline (IQR) | 6 (3 to 18) | 6 (3 to 16) | 0 (-2.6 to 2.6) |
| New use of new noninvasive ventilation or high-flow oxygen use during the study | | | |
| No. of patients/total no. | 52/307 | 64/266 | |
| Percent of patients (95% CI) | 17 (13 to 22) | 24 (19 to 30) | -7 (-14 to -1) |
| Median days of use during the study (IQR) | 3 (1 to 10.5) | 4 (2 to 23.5) | -1.0 (-4.0 to 2.0) |
| Mechanical ventilation or ECMO | | | |
| Median days of mechanical ventilation or ECMO during study if receiving these interventions at baseline (IQR) | 17 (9 to 28) | 20 (8 to 28) | -3.0 (-9.3 to 3.3) |
| New use of mechanical ventilation or ECMO during study | | | |
| No. of patients/total no. | 52/402 | 82/364 | |
| Percent of patients (95% CI) | 13 (10 to 17) | 23 (19 to 27) | -10 (-15 to -4) |
| Median days of use during the study (IQR) | 21.5 (9 to 28) | 23 (12 to 28) | 1.0 (-6.0 to 8.0) |

* The National Early Warning Score includes six physiological measures; total scores range from 0 to 20, with higher scores indicating greater clinical risk.

† The duration of initial hospitalization for patients who died was imputed as 28 days.

- Tempo mediano para melhora Clínica;
- Hospitalização;
- Mediana de dias que os pacientes receberam oxigênio.

Retirado de Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança

Table 30. CO-US-540-5776: Overall Summary of Adverse Events (As Treated Population)

| Subjects ^a with | Remdesivir 10 day (N = 532) | | | Placebo (N = 516) | | | Total (N = 1048) | | |
|--|--------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| | Mild- Moderate (N = 55) | Severe (N = 477) | Any Severity (N = 532) | Mild- Moderate (N = 49) | Severe (N = 467) | Any Severity (N = 516) | Mild- Moderate (N = 104) | Severe (N = 944) | Any Severity (N = 1048) |
| At least 1 AE | 17 (31) | 288 (60) | 305 (57) | 14 (29) | 309 (66) | 323 (63) | 31 (30) | 597 (63) | 628 (60) |
| At least 1 related AE | 2 (4) | 39 (8) | 41 (8) | — | 47 (10) | 47 (9) | 2 (2) | 86 (9) | 88 (8) |
| Moderate (Grade 2) | — | — | — | — | 1 (<1) | 1 (<1) | — | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Severe (Grade 3) | 2 (4) | 34 (7) | 36 (7) | — | 39 (8) | 39 (8) | 2 (2) | 73 (8) | 75 (7) |
| Life-threatening (Grade 4) | — | 7 (1) | 7 (1) | — | 13 (3) | 13 (3) | — | 20 (2) | 20 (2) |
| At least 1 SAE | 5 (9) | 126 (26) | 131 (25) ^b | 8 (16) | 155 (33) | 163 (32) | 13 (13) | 281 (30) | 294 (28) |
| At least 1 related SAE | — | 2 (<1) | 2 (<1) | — | 3 (1) | 3 (1) | — | 5 (1) | 5 (<1) |
| At least 1 AE leading to early termination ^c | 2 (4) | 43 (9) | 45 (8) | 2 (4) | 57 (12) | 59 (11) | 4 (4) | 100 (11) | 104 (10) |
| At least one adverse event leading to treatment discontinuation ^c | 3 (5) | 54 (11) | 57 (11) | 1 (2) | 76 (16) | 77 (15) | 4 (4) | 130 (14) | 134 (13) |
| At least 1 unanticipated problem | — | 1 (<1) | 1 (<1) | — | 1 (<1) | 1 (<1) | — | 2 (<1) | 2 (<1) |

AE = adverse event; SAE = serious adverse event

N = Number of subjects in the As Treated Population

a Subjects are counted once for each category regardless of the number of events.

b An additional subject is included here compared to Section 15.1, Table 63 as the Day 29 window went out to Day 32 and 1 subject's first SAE was reported as starting on Day 30. Section 15.1, Table 63 reports SAEs through to Day 29.

c As reported on the AE electronic case report form.

All Grade 3 and 4 AEs are captured as AEs. In addition, any Grade 2 or higher suspected drug-related hypersensitivity reaction is reported as an AE.

Source: Section 15.1, Table 57

Eventos adversos graves ocorreram em 131 de 532 pacientes (24,6%) no grupo de remdesivir e em 163 de 516 pacientes (31,6%) no grupo de placebo.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança:

Table 31. CO-US-540-5776: Adverse Events Occurring in at Least 5% of Participants in Any Treatment Group by Preferred Term and Treatment Group (As Treated Population)

| Preferred Term | MedDRA System Organ Class | Remdesivir (N = 532) | | Placebo (N = 516) | | All Subjects (N = 1048) | |
|--------------------------------------|--|----------------------|--------|-------------------|--------|-------------------------|--------|
| | | n (%) | Events | n (%) | Events | n (%) | Events |
| Glomerular filtration rate decreased | Investigations | 60 (11) | 64 | 76 (15) | 84 | 136 (13) | 148 |
| Haemoglobin decreased | Investigations | 49 (9) | 52 | 62 (12) | 71 | 111 (11) | 123 |
| Lymphocyte count decreased | Investigations | 45 (8) | 57 | 54 (10) | 63 | 99 (9) | 120 |
| Respiratory failure | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 37 (7) | 38 | 60 (12) | 61 | 97 (9) | 99 |
| Anaemia | Blood and lymphatic system disorders | 42 (8) | 52 | 53 (10) | 59 | 95 (9) | 111 |
| Pyrexia | General disorders and administration site conditions | 38 (7) | 53 | 34 (7) | 39 | 72 (7) | 92 |
| Hyperglycaemia | Metabolism and nutrition disorders | 34 (6) | 36 | 34 (7) | 43 | 68 (6) | 79 |
| Blood creatinine increased | Investigations | 32 (6) | 34 | 36 (7) | 41 | 68 (6) | 75 |
| Blood glucose increased | Investigations | 39 (7) | 45 | 27 (5) | 31 | 66 (6) | 76 |
| Acute kidney injury | Renal and urinary disorders | 28 (5) | 28 | 33 (6) | 33 | 61 (6) | 61 |
| Preferred Term | MedDRA System Organ Class | Remdesivir (N = 532) | | Placebo (N = 516) | | All Subjects (N = 1048) | |
| | | n (%) | Events | n (%) | Events | n (%) | Events |
| Aspartate aminotransferase increased | Investigations | 18 (3) | 19 | 33 (6) | 35 | 51 (5) | 54 |
| Respiratory distress | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 18 (3) | 18 | 27 (5) | 28 | 45 (4) | 46 |
| Lymphopenia | Blood and lymphatic system disorders | 13 (2) | 15 | 30 (6) | 34 | 43 (4) | 49 |

Events = total frequency of events reported; N = number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event.
Source: Section 15.1, Addendum Table 19

Os eventos adversos não graves mais comuns ocorrendo em pelo menos 5% de todos os pacientes incluíram diminuição da taxa de filtração glomerular, diminuição do nível de hemoglobina, diminuição da contagem de linfócitos, insuficiência respiratória, anemia, pirexia, hiperglicemia, aumento do nível de creatinina no sangue e aumento do nível de glicose no sangue.

Os únicos EAs considerados relacionados ao tratamento do estudo relatados para > 1% dos participantes em cada grupo de tratamento foram os seguintes:

- Grupo RDV de 10 dias: TP prolongado (2%, 9 participantes)
- Grupo de placebo: aumento de AST (2%, 12 participantes) e aumento de ALT (2%, 11 participantes).

TP – Tempo de Protrombina
AST - aspartato aminotransferase
ALT (alanina aminotransferase)



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Segurança:

Eventos Adversos Graves:

O único EAG relatado em $\geq 5\%$ dos participantes em qualquer grupo de tratamento foi insuficiência respiratória (RDV grupo de 10 dias 7%, 35 participantes; grupo placebo 11%, 58 participantes).

Eventos Renais: EAs renais foram relatados em 18% (94 de 532 participantes) no grupo de RDV e 23% (118 de 516 participantes) no grupo de placebo. O EAG renal relatado com mais frequência foi lesão renal aguda (grupo RDV de 10 dias: 2%, 7 participantes; grupo de placebo: 2%, 12 participantes).

Nenhuma morte foi considerada pelos investigadores como relacionados com o tratamento.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Termo de Compromisso

- Relatório Final de estudos clínicos
- Relatório Final do estudo que está avaliando o efeito do rendesivir no intervalo QTc.
- Relatório Final do estudo de farmacocinética e segurança do rendesivir em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave e em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave.
- Relatório Final do estudo de interação medicamentosa para avaliar o efeito da rifampicina na farmacocinética do rendesivir.
- Relatório Final do estudo para selecionar variantes de SARS-CoV-2 resistentes ao rendesivir em cultura de células e caracterizar os isolados independentes fenotipicamente e genotipicamente;
- Dados de carga viral de SARS-CoV-2 obtidos nos estudos GS-540-5776, GS-540-5773 e GS-US-540-5774;
- Relatórios completos dos estudos conduzidos para investigar a resistência ao rendesivir
- Relatório do estudo para avaliar a farmacocinética e a segurança do rendesivir em gestantes com Covid -19.
- Relatórios Finais de todos os estudos fase III que ainda estão em andamento.



CORONAVÍRUS • COVID - 19

Conclusão

Os dados demonstraram que o tratamento com rendesivir pode prevenir uma progressão da doença causada pelo coronavírus de 2019 (COVID-19) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento), como demonstrado nos estudos, através do menor tempo de recuperação no grupo rendesivir.

Redução no tempo de hospitalização

Análise benefício-risco

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa