



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Autorização de Uso Emergencial do medicamento Avifavir (favipiravir) – Instituto Vital Brasil

**Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia de Medicamentos Sintéticos
Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**



Descrição do Medicamento Avifavir

- Comprimido, 200 mg, administração oral;
- IFA (princípio ativo): favipiravir (FAV);
- Trata-se de um antiviral, com a estrutura análoga de base nitrogenada;
- Dentro das células, favipiravir (FAV) é convertido a ribofuranosil-5'-trifosfato (FAV-RTP). FAV-RTP inibe a atividade da enzima RNA polimerase dependente de RNA (RdR) do vírus causador da COVID-19 (SARS-CoV-2). A inibição desta enzima inibe a replicação viral do COVID-19 --> possível controle da infecção;
- Medicamento fabricado pela empresa Chromis (Rússia) e a autorização de uso é pleiteada no Brasil pelo Instituto Vital Brazil (IVB).

Indicação Terapêutica, Posologia e Contraindicação⁵

- Tratamento para nova infecção por coronavírus (COVID-19). Uso adulto e em ambiente hospitalar.

Para pacientes com peso <75 kg: 1600 mg (8 comprimidos) 2x/dia no Dia 1 e, em seguida, 600 mg (3 comprimidos) 2x/dia nos Dias 2-10.

Para pacientes com peso > 75 kg: 1800 mg (9 comprimidos) 2x/dia no Dia 1 e, em seguida, 800 mg (4 comprimidos) 2x/dia nos Dias 2-10.

O medicamento AVIFAVIR é contraindicado em casos de: hipersensibilidade ao Favipiravir ou aos excipientes da formulação; Insuficiência hepática grave; Insuficiência renal grave e terminal; e menores de 18 anos

(5) bula proposta enviada pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.

Cenário Regulatório Internacional

AVIFAVIR está registrado ou com uso permitido para Covid-19 nos seguintes países:

Country	Trade name	Registration number and date of the medicinal product	Date of renewal of registration of the medicinal product	Differences contained in PILs of the medicinal product (indications, contraindications, dosage regimen and other differences)
Russian Federation	АВИФАВИР	ЛП-006225 29.05.2020	-	No
Indonesia	Avifavir	EUA2158200117A1 17.03.2021	-	No
Plurinational State of Bolivia	Avifavir	П-74791/2020 23.07.2020	-	No
Import Permissions (no MA obtaining)				
Kazakhstan	АВИФАВИР			No
Turkmenistan	АВИФАВИР			No
Republic of Belarus	АВИФАВИР			No
Uzbekistan	АВИФАВИР			No
Bolivarian Republic of Venezuela	Avifavir			No
Chile	Avifavir			No

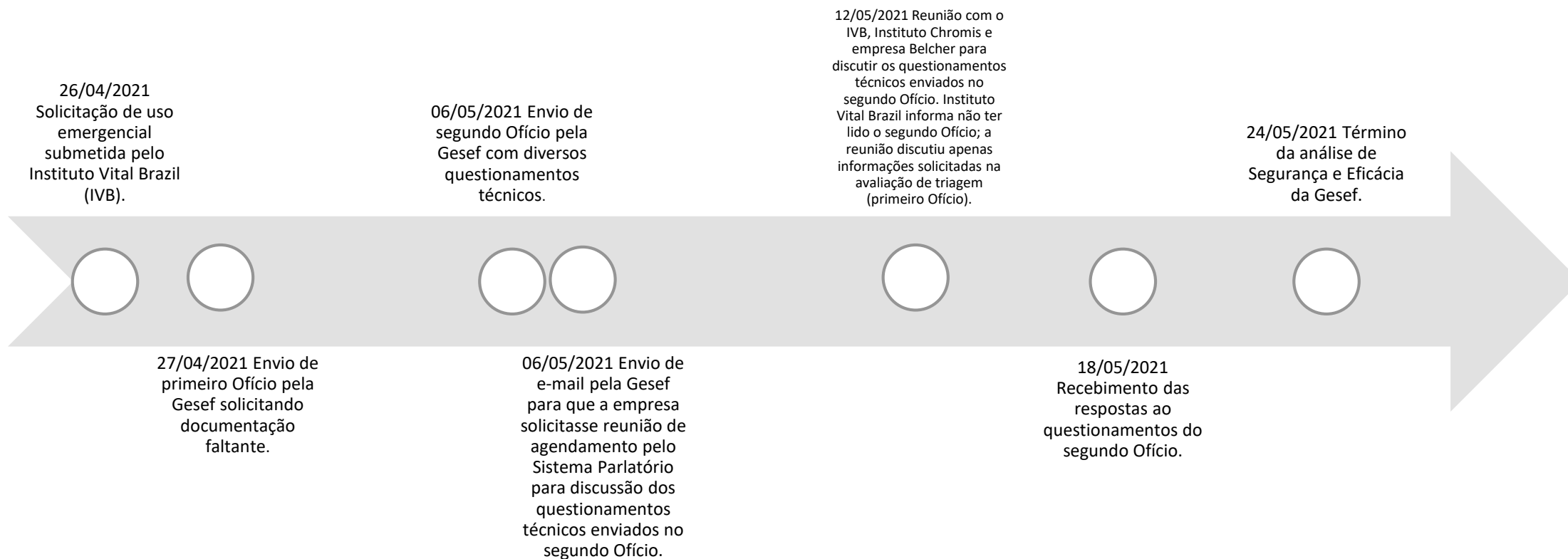
Histórico do produto na Anvisa

- 26/04/2021 Solicitação de uso emergencial submetida pelo Instituto Vital Brazil (IVB).
- 27/04/2021 Envio de primeiro Ofício pela Gesef solicitando documentação faltante.
- 06/05/2021 Envio de segundo Ofício pela Gesef com diversos questionamentos técnicos.
- 06/05/2021 Envio de e-mail pela Gesef para que a empresa solicitasse reunião de agendamento pelo Sistema Parlatório para discussão dos questionamentos técnicos enviados no segundo Ofício.
- 12/05/2021 Reunião com o IVB, Instituto Chromis e empresa Belcher para discutir os questionamentos técnicos enviados no segundo Ofício. Instituto Vital Brazil informa não ter lido o segundo Ofício; a reunião discutiu apenas informações solicitadas na avaliação de triagem (primeiro Ofício).
- 18/05/2021 Recebimento das respostas ao questionamentos do segundo Ofício.
- 24/05/2021 Término da análise de Segurança e Eficácia da Gesef.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Histórico do produto na Anvisa





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Uso emergencial

- Os pedidos devem ser realizados de acordo com a RDC nº 475/2021 e com o Guia nº 49/2021.
- Atendimento de critérios mínimos para demonstração de qualidade, eficácia e segurança na população-alvo pretendida.
- Possibilidade de autorização de uso emergencial condicionado a termo de compromisso pela RDC nº 475/2021.



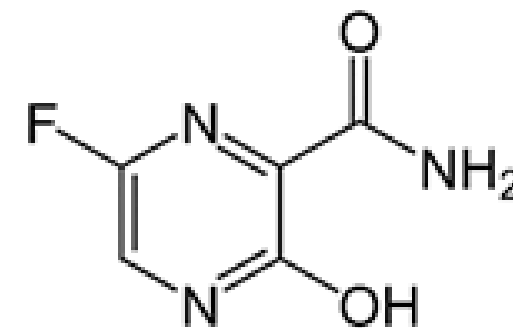
CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

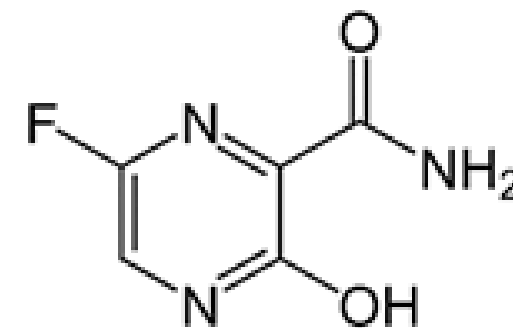
Insumo Farmacêutico Ativo



- Não tem centros quirais
- Polimorfismo: forma cristalina definida e obtida de forma consistente - conversão polimórfica improvável
- Caracterização estrutural robusta



Insumo Farmacêutico Ativo

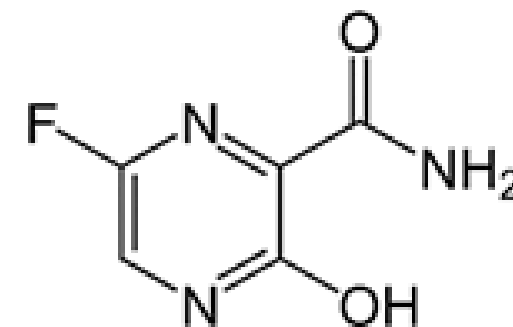


- Impurezas relacionadas bem definidas, conforme rota de síntese
- Impurezas mutagênicas - improváveis (de acordo com guia ICH M7)
- Solventes residuais – de acordo com guia ICH Q3C (sem solventes classe 1 ou potencialmente mutagênicos)
- Impurezas inorgânicas - testado cloreto, cinzas sulfatadas, metais pesados - estratégia de controle aceita



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Insumo Farmacêutico Ativo

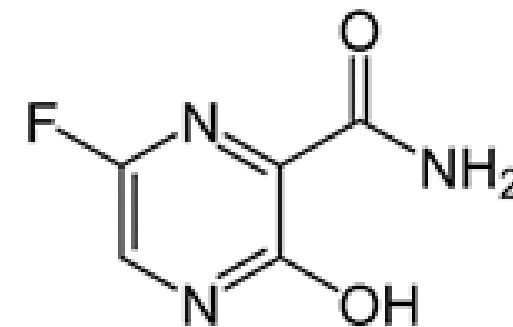


- Estratégia de controle: testes considerados suficientes
- Validações analíticas avaliadas e consideradas aceitáveis
- Resultados de análise apresentados e considerados aceitáveis



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Insumo Farmacêutico Ativo



- Dados de estabilidade – ainda não concluídos
- Prazo de validade aceitável para o IFA: 12 meses (pode aumentar mediante apresentação de estudos atualizados)
- Cuidados de conservação: temperatura ambiente controlada (25°C) / protegido da luz



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Medicamento

- Comprimidos **revestidos** com 200mg
- Sem excipientes novos / inovadores para um comprimido
- Desenvolvimento farmacotécnico adequado - características do IFA e compatibilidade com excipientes e embalagem avaliadas
- Atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos do processo definidos de forma adequada





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Medicamento

- Produção descrita em nível de detalhe adequado
- Parâmetros críticos do processo foram definidos e estão bem estabelecidos
- Tamanho do lote adequado à capacidade dos equipamentos
- Medicamento produzido e analisado de forma satisfatória





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Medicamento

- Estratégia de controle adequada
- Métodos adequadamente validados
- Desempenho (dissolução) monitorado de forma adequada – alta solubilidade e dissolução muito rápida
- Especificações estabelecidas estão de acordo com o esperado para o produto





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Medicamento

- Perfil de impruezas / degradação monitorado
- Métodos seletivos frente a impurezas e produtos de degradação
- Não há produtos de degrdação acima dos limites de identiifcação e qualificação RDC 53/2015





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Medicamento



- Acondicionamento – frasco plástico de polietileno
- Controle de qualidade da embalagem considerado adequado
- Dados de estabilidade permitem prazo de validade de **18 meses** para o medicamento (**30 dias** após aberto)
- Cuidados de conservação - temperatura ambiente (15-30°C). Produto não apresentou sensibilidade à luz, umidade nem ao calor excessivo.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Estudos Não-Clínicos e Clínicos

Desenvolvimento não clínico do produto

- Foram conduzidos os estudos não clínicos toxicológicos esperados para o fármaco favipiravir em questão seguindo as diretrizes internacionais¹.

Teratogenicidade evidenciada em estudos em animais → necessidade de inserção de aviso em bula e assinatura de termo de consentimento de que foi informado desta toxicidade e que irá adotar as medidas contraceptivas recomendadas.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto⁶

- Foram encaminhados os seguintes estudos:
 - fase 1: JP101, JP103, JP106, JP111, US101, US102, US103, JP113, JP107, US103b, JP108 - conduzidos com o produto AVIGAN[®] (EMPRESA JAPONESA).
 - fase 2/3: COVID-FPR-01 (estudo adaptativo, multicêntrico, aberto, comparativo, pivotal e que subsidia a solicitação de autorização de uso emergencial)

População avaliada para a qual foram apresentados dados de eficácia e segurança:

- Indivíduos acima de 18 anos de idade, com e sem comorbidades (incluindo idosos) hospitalizados com Covid-19 (doença moderada a grave).

(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

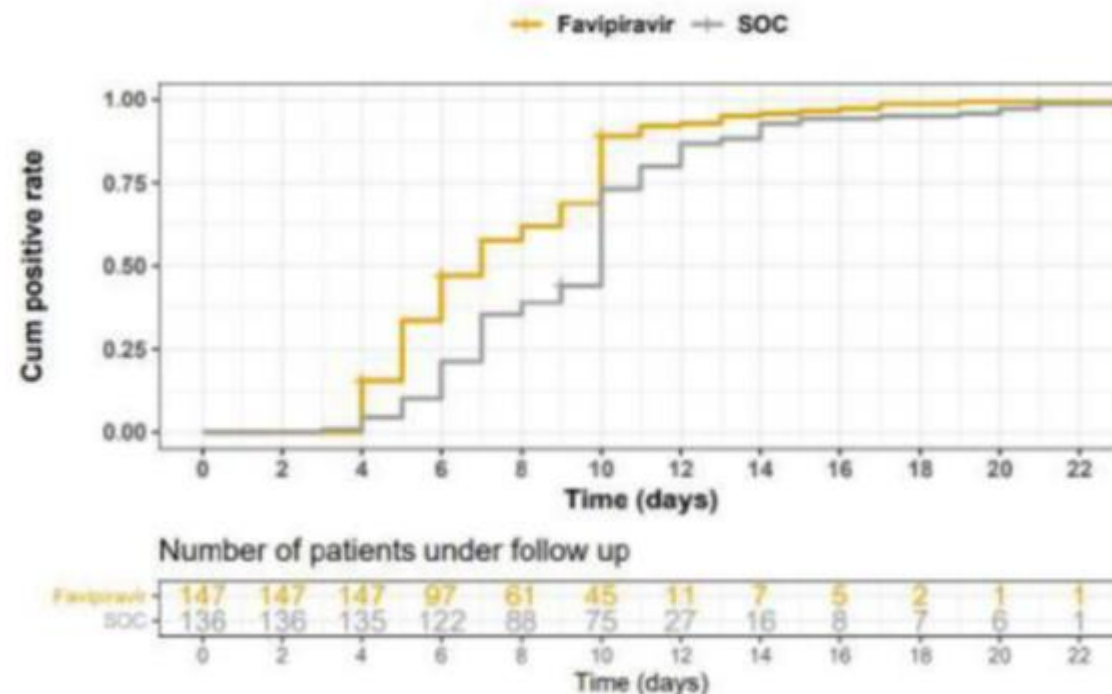
Desenvolvimento clínico do produto – Eficácia (fase 3)⁶

Desfecho primário clínico:

Tempo mediano para melhora do estado clínico (redução de 2 pontos na escala ordinal de melhora clínica ou alta hospitalar). População mITT. N = 283

	Favipiravir N=147	SOC N=136
Time to clinical improvement		
Median (Q1-Q3)	7.0 (5.0-10.0)	10.0 (7.0-12.0)
95% CI	6.0-8.0	10.0-10.0
AUC (mean (SE))	7.8 (0.3)	10.8 (0.5)
p-value (log-rank test)	<0.001	
Hazard ratio		
Hazard ratio (95% CI)	2.09 [1.59; 2.74]	

Gráfico - Tempo para melhora do estado clínico
(redução de 2 pontos na escala ordinal para melhora clínica ou alta hospitalar)



(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.



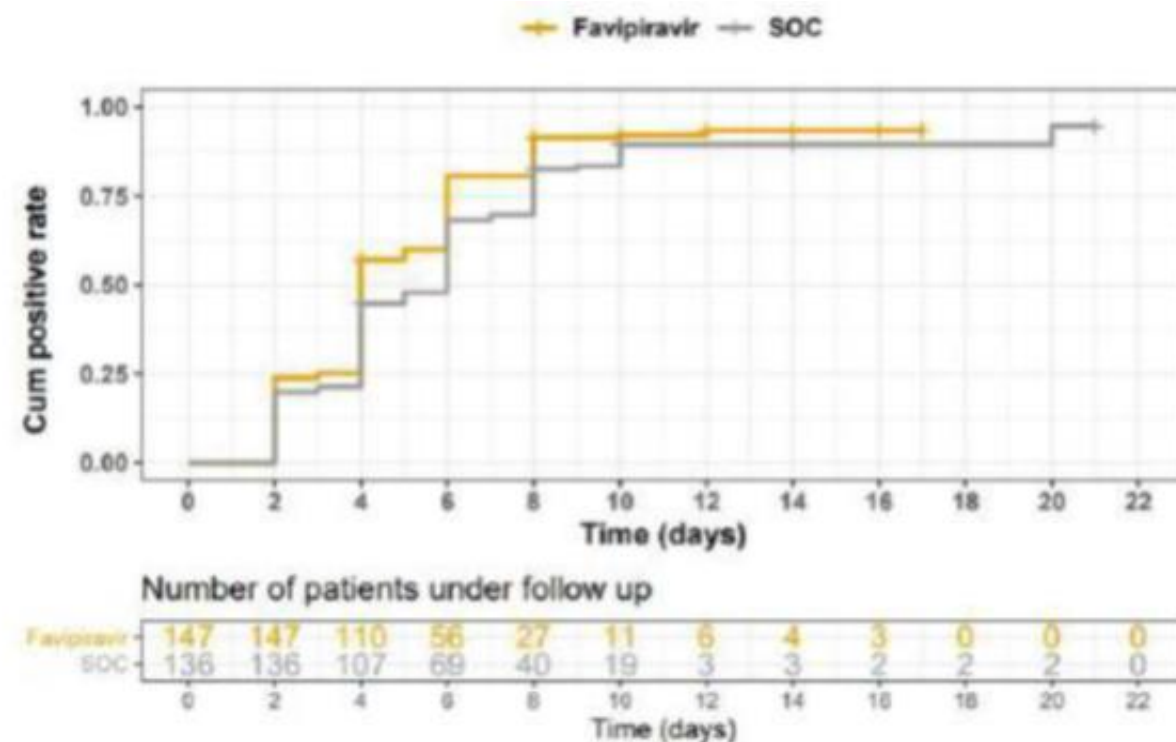
CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto – Eficácia (fase 3) cont.⁶

**Desfecho primário virológico:
Tempo mediano para eliminação viral. População mITT. N = 283**

	Favipiravir N=147	SOC N=136
Time to virus elimination		
Median (¹ Q1-Q3)	4.0 (3.0-6.0)	6.0 (4.0-8.0)
95% CI	4.0-5.0	4.0-6.0
² AUC (mean (³ SE))	5.5 (0.3)	6.6 (0.4)
p-value (log-rank test)		0.038
Hazard ratio		
Hazard ratio (95% CI)	1.03 [0.81; 1.32]	

Gráfico – Tempo para a eliminação viral. Estágio II. População mITT. N = 283



(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Segurança⁶

Eventos adversos (EA) de destaque no grupo favipiravir, em relação ao grupo "tratamento padrão":

- EA que levaram à descontinuação do medicamento em estudo;
- EA com desfecho fatal;
- EA de gravidade moderada foram mais frequentes no favipiravir.
- EA emergentes ao tratamento (EAET) de "elevação de ácido úrico", "pneumonia", "elevação de transaminases" (em especial, de ALT), "náusea", "transtornos gastrintestinais", "transtornos cardíacos", "transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais"
- EAET associados/relacionados a administração do medicamento em estudo dos grupos de eventos "transtornos gastrintestinais" e "avaliações laboratoriais".
- Eventos adversos sérios de transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais.
- Óbitos: foi observado óbito em 2,5% do grupo favipiravir e 1% do grupo de tratamento padrão. A maioria das mortes foram relacionadas aos grupos de eventos "transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais" (em especial, insuficiência respiratória).

(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas, limitações e conclusões

Incertezas sobre a avaliação de farmacologia

- Estudos de fase 1 realizados com Avigan[®] (comprimido de Favipiravir 200mg é um medicamento aprovado no Japão e China para o tratamento de formas resistentes graves de gripe, produzido pela Fujifilm TOYAMA CHEMICAL CO.). Não foram realizados estudos de fase 1 com o Avifavir.
- Apresentação de estudo de bioequivalência em animais e perfil de dissolução comparativo *in vitro* entre Avifavir e Avigan[®] :
 - Necessidade de estudo de bioequivalência em humanos para a extrapolação dos dados.
- Dados de farmacocinética obtidos com Avifavir em grupos de apenas 3 pacientes.

Resolução - RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011 - que dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

Resolução - RE 1170, de 19 de abril de 2006 - Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos.

Parecer Público do Medicamento Avigan[®], publicado pelo PMDA em 4 de março de 2014.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas sobre a avaliação de eficácia

- Estudo principal foi aberto (vulnerabilidade a viés de seleção)^{2,3}
- Problema relacionado à extrapolação de população alvo: população estudada foi exposta ao vírus circulante de Covid-19 em 2020 na Rússia (comprometimento da validade externa e da capacidade de generalizar os resultados)⁴.
- População alvo do estudo era de pacientes moderados a graves; entretanto:
 - Indicação terapêutica solicitada muito abrangente: "*Este medicamento é destinado à terapia para o tratamento de uma nova infecção por coronavírus (COVID-19)*"⁵;
 - os pacientes recrutados para estudo apresentaram, no baseline, escores 3 e 4 da escala da OMS⁶;
 - portanto houve menor representatividade de pacientes graves nesta pesquisa (comprometimento na capacidade dos resultados do estudo serem generalizados a população geral de pacientes graves e pacientes leves)⁴.

(2) FDA. "COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention – Guidance for Industry. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137926/download>

(3) ICH. Statistical Principles For Clinical Trials (E9) https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf

(4) Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research – Applications to Practice*. Terceira edição. Capítulo "Validity in Experimental Design" página 196.

(5) bula proposta enviada pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.

(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.



Incertezas sobre a avaliação de eficácia

- Excesso de exclusões de pacientes da população de análise de eficácia mITT⁷ (comprometimento da validade interna):
 - exclusões ocorridas após a randomização, com impactos imprevisíveis nos resultados (principalmente por se tratar de estudo aberto);
 - Razões de exclusão foram diferentes entre os grupos de tratamento⁸ ;
 - Razões de exclusão foram conflitantes com critério de inclusão estabelecido pelo estudo (vulnerabilidade a vieses).

(3) ICH. *Statistical Principles For Clinical Trials - E9*. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf

(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.

(7) Abraha I, Alessandro Montedori A. *Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review*. *BMJ* 2010;340:c2697. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/340/bmj.c2697.full.pdf>

(8) conforme tabela apresentada em resposta ao Ofício Anvisa nº 1751170214

Limitações da avaliação de eficácia

- Grupo comparador “tratamento padrão”: tratamentos experimentais para Covid-19 (hidroxicloroquina em monoterapia ou associada à azitromicina; lopinavir/ritonavir; interferon; umifenovir), ainda não reconhecidos para tratamento de Covid-19 do ponto de vista regulatório⁹ (comprometimento da interpretação dos resultados de eficácia comparativa, da validade interna e da validade externa).
- Ausência de análises de subgrupo para eficácia e para segurança para fatores de estratificação (presença/ausência de comorbidades), tratamentos concomitantes ou por gravidade da doença. Não se sabe a consistência e a magnitude de resposta de eficácia e de segurança, individualmente: para casos moderados e casos graves; por regime/tratamento comparador (ou seja, por tipo de "tratamento padrão"); por presença ou ausência de fator de risco².
- Uso de PCR qualitativo para detecção de vírus na triagem e na avaliação de desfecho de eficácia virológico².

(9) ICH E10 . *Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10* Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf

(2) FDA. “COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention – Guidance for Industry.” Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137926/download>

Limitações da avaliação de eficácia

Não comprovação de benefício de evitar que a doença evolua para formas graves, por meio da avaliação dos seguintes desfechos:

- frequência de transferência para UTI,
- frequência de uso de ventilação mecânica não invasiva,
- frequência de uso de ventilação pulmonar artificial (ALV) e
- mortalidade em 28 dias.

Para os desfechos listados, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos favipiravir e tratamento padrão ($p > 0,999$ para todos os desfechos avaliados). Não houve tendência numérica que favorecesse o grupo favipiravir em comparação ao grupo padrão de tratamento.

No contexto das fragilidades metodológicas do estudo e da análise dos dados conduzida já apontadas, não é possível afastar a possibilidade de que os resultados favoráveis dos desfechos primários tenham sido observados meramente ao acaso.

(6) Relatório Clínico enviado pela empresa na submissão de autorização de uso emergencial.

Incertezas sobre os benefícios e riscos

Não houve diferença entre o grupo favipiravir e o grupo tratamento padrão para a maioria dos desfechos secundários de eficácia do estudo:

- Taxa de eliminação viral nos dias 3, 9 e 11;
- Tempo para normalização da temperatura corporal;
- Alteração na frequência respiratória;
- Saturação de oxigênio (SpO₂);
- Tempo para normalização da saturação ($\geq 95\%$);
- Valores absolutos de proteína C reativa;
- Alteração no nível de dano pulmonar.

Incertezas sobre os benefícios e riscos

No geral, houve semelhança no perfil de eventos adversos (EA) entre os grupos de tratamento.

Além dos eventos já citados anteriormente (*slide "segurança"*), é importante destacar que:

- EA que levaram à descontinuação da administração do medicamento e EA com desfecho fatal só ocorreram nos braços de tratamento favipiravir.
- EA de gravidade moderada foram mais frequentes no favipiravir, em relação ao grupo tratamento padrão.
- Óbitos foram observados em 2,5% do grupo favipiravir e 1% do grupo de tratamento padrão. A maioria das óbitos foram relacionadas a “transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais” (em especial, insuficiência respiratória).

Incertezas e limitações sobre os benefícios e riscos

- Devido à teratogenicidade observada em estudos não clínicos, não deve ser utilizado em mulheres grávidas.
- A eficácia e segurança do favipiravir em longo prazo não foram estabelecidas.
- Até o momento, não há evidências científicas sobre a eficácia do favipiravir contra novas variantes do coronavírus.

Conclusão benefício-risco

- No contexto das fragilidades metodológicas do estudo e da análise dos dados conduzida e já apontada, não é possível afastar a possibilidade de que os resultados favoráveis dos desfechos primários de eficácia tenham sido observados meramente ao acaso.
- As limitações, incertezas e riscos superam os benefícios obtidos neste programa de desenvolvimento clínico do Avifavir. São necessárias mais evidências obtidas de novos estudos clínicos com validade interna adequada para subsidiar validade externa de uso do medicamento em formas moderadas e graves da doença.

- Diante das conclusões apresentadas a GGMed não recomenda a autorização de uso emergencial do medicamento Avifavir (favipiravir) com o conjunto de dados apresentados até o momento.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa