

VOTO Nº 94/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo SEI nº 25351.912000/2021-38

Processo Datavisa: 25351.384518/2021-79

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento novo Avifavir (Favipiravir) do Instituto Vital Brazil.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON).

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

I DO RELATÓRIO

Trata-se de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de medicamento para Covid-19 AVIFAVIR (favipiravir), na forma farmacêutica comprimido revestido, na concentração de 200mg, pelo Instituto Vital Brazil S/A, nos termos da Lei nº 14.124/2021, que estabelece os comandos legais para Autorização de Uso Emergencial (AUE), de natureza temporária e em caráter experimental, de Vacinas e de **Medicamentos contra a covid-19,**

regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 475/2021 e pelo Guia nº 49/2021, que estabeleceu os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), bem como, a normativas complementares.

O Avifavir® é um medicamento novo e não está registrado no Brasil. A requerente informou que o medicamento possui registro na: Federação Russa, Indonésia e Bolívia; e possui autorização de importação no: kazaquistão, Turkmenistão, Belarus, Uzbequistão, Venezuela e Chile.

O Avifavir® é um medicamento que se propõe a atuar para o tratamento antiviral de pacientes hospitalizados com Covid-19.

No Brasil, até o momento, o medicamento sintético com o fármaco Remdesivir e os medicamentos biológicos casirivimabe + imdevimabe (REGN-COV2) e banlanivimabe + etesevimabe, possuem indicação para tratamento de Covid-19.

O requerente apresentou o certificado de registro de código LP-006225, emitido pela autoridade sanitária russa em 29 de maio de 2020. A validade do certificado é até janeiro de 2021 para o medicamento Avifavir (favipiravir) comprimido revestido de 200 mg, produzido pela empresa Joint Stock Company, Chemical Diversity Research Institute (JSC CDRI), localizada em Moscow Region, Khimki city, 2A Rabochaya Str., building 1, Rússia. Este documento foi emitido para o detentor Limited Liability Company Kromis (OOO Krmis), localizado em 121205, Moscow,

territory of Skolkovo, Innovation Centre, 42 Bolshoy Blvd., building 1 storey 0, room 264, Rússia.

Ante ao exposto, está em deliberação nesta Dicol os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente ao **medicamento antivirótico Avifavir (Favipiravir)**, da empresa Instituto Vital Brazil S.A., com as seguintes especificações:

- Nome Comercial: Avifavir

- Fabricantes:

- Fabricante do IFA: API-Technologies LLC, localizada em Moscow, Rússia.
- Fabricante do Produto Acabado: Joint Stock Company, Chemical Diversity Research Institute (JSC CDRI), localizada em Moscow - Rússia

- Indicação proposta:

Avifavir é indicado para o **tratamento** hospitalar da nova infecção por causada pelo coronavírus, (COVID-19) em adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório ou na presença de sintomas típicos.

- Posologia proposta:

Para os pacientes com peso corporal inferior a 75 kg: 1600 mg 2 vezes no dia 1, depois 600 mg 2 vezes por dia nos dias 2 a 10.

Para os pacientes com peso corporal igual ou superior a 75 kg: 1800 mg 2 vezes no dia 1 e 800 mg 2 vezes por dia nos dias 2 a 10.

- Prazo de validade e cuidados de conservação

Não foi possível estabelecer um prazo de validade provisório de 24 meses, para conservação entre 15-30°C, devido à ausência de dados de estabilidade que suportem esse prazo.

- Restrições de uso

O medicamento é de uso restrito a hospitais, sob prescrição médica, venda proibida ao comércio e uso adulto.

II DA ANÁLISE

O processo foi protocolado nesta Anvisa em 26 de abril de 2021. Após a etapa de triagem, no dia seguinte foi emitido o ofício eletrônico nº 1618136211, pela Gerência de avaliação de segurança e eficácia (GESEF), com solicitação de dados e informações complementares, obrigatórios e imprescindíveis para a concessão de Autorização de Uso Emergencial (AUE).

Em 30 de abril de 2021 foi enviado o Ofício nº 1020/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA, reiterando as exigências previamente exaradas, bem como, incluindo outros itens referentes às Boas Práticas de Fabricação e bula.

A despeito da incompletude do Dossiê Técnico, as áreas passaram à avaliação de mérito dos documentos apresentados.

Em 06 de maio de 2021 foi enviado o ofício eletrônico nº 1751170214, com diversas exigências, sendo 3 (três) relacionadas aos dados não clínicos; 6 (seis) exigências de farmacologia clínica e biofarmacêutica; 68 itens referentes às provas de eficácia e segurança.

Nesta mesma data foi enviado e-mail ao requerente para que essa solicitasse agendamento de reunião pelo Sistema Parlatório para discussão dos questionamentos técnicos.

Em 12 de maio de 2021, a Anvisa se reuniu com o Instituto Vital Brasil, o Instituto Chromis e a empresa Belcher para discutir os questionamentos enviados. Na ocasião o Instituto Vital Brazil informou não ter lido o segundo Ofício (expediente nº 1751170/21-4), sendo assim, a reunião discutiu apenas informações solicitadas na avaliação de triagem (primeiro Ofício nº 1618136/21-1).

Em 14 de maio de 2021 foi enviado o ofício 1864607217, pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) informando da publicação do Guia 49/2021, que trata da solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19, bem como, solicitando a apresentação de Plano de Gerenciamento de Riscos para o medicamento favipiravir.

Em 18 de maio de 2021, a requerente protocolou cumprimento das exigências.

Em 24 de maio de 2021, a Assessoria de Assuntos Internacionais (Ainte) solicitou junto ao Ministério das Relações Exteriores (MRE) apoio da embaixada brasileira em Moscou para facilitar e acelerar o fluxo de informações e dados entre os países. Nesta mesma data, a Ainte contactou diretamente o Ministério da indústria e comércio russo, visando viabilizar o aporte de informações para apoiar o processo de tomada de decisão.

Novamente, relembro que durante essa emergência de saúde pública, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório para fomentar tempestivamente a oferta de opções terapêuticas.

A decisão da Anvisa é fundamentada e sustentada em uma avaliação técnica que se orienta pela ponderação dos potenciais benefícios para a saúde pública em comparação aos eventuais riscos sanitários decorrentes do uso do medicamento em avaliação.

Reafirmo que os atributos técnicos requeridos pela Anvisa estão consubstanciados em disposições legais e regulatórias específicas, em que as evidências científicas são requeridas e consolidadas.

Antes de prosseguir, esclareço que o Favipiravir é um antiviral aprovado desde 2014 no Japão para o tratamento da Influenza resistente com atividade de amplo espectro contra diferentes vírus RNA, limitado a casos em que outros medicamentos antivirais são ineficazes.

Favipiravir é uma molécula sintética, inibidor competitivo da RNA polimerase dependente de RNA, que inibe a replicação viral.

No cenário internacional, em outubro de 2020, a empresa Fujifilm, detentora do registro do medicamento Avigan (Favipiravir) no Japão, submeteu para aprovação da agência japonesa (PMDA) a nova indicação de tratamento da COVID-19 para o Favipiravir no Japão.

Sobre esse pleito, a PMDA concluiu pela não aprovação da indicação, uma vez que a eficácia do Favipiravir no tratamento da Covid-19 não foi demonstrada e os dados de segurança demonstraram a teratogenicidade

do

medicamento.

(<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2251>)

A empresa japonesa Fujifilm declarou que reiniciará os estudos clínicos com o medicamento, que um novo estudo envolverá em torno de 270 países com o objetivo de buscar uma aprovação posterior, conforme publicado pela <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/02/21/fujifilm-reiniciara-ensaios-clinicos-de-medicamento-avigan-contra-covid-19>.

Outro estudo com o fármaco Favipiravir foi conduzido na Hungria, publicado na MedRxiv em fase de pré-print, concluiu que o Favipiravir não afetou a progressão da Covid-19 e mais dados são necessários para colocar este medicamento no arsenal terapêutico anti-Sars-Cov-2 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.26.20238014v1>)

Até o momento, não há registro aprovado de Favipiravir para o tratamento da Covid-19 em nenhuma autoridade regulatória.

Retornando ao processo em tela, esclareço que as áreas técnicas da Anvisa se debruçaram sobre o dossiê apresentado, tendo sido necessária a emissão de diligências no processo, a fim de se complementar documentação e solicitar esclarecimentos para a continuidade da avaliação e para a tomada de decisão.

Assim, agradeço o comprometimento e dedicação dos servidores dessa Agência, que atuam dando suporte decisão da diretoria colegiada da Anvisa.

Descrevo agora as conclusões apresentadas em cada um dos pareceres técnicos das áreas e, em seguida, também faço as considerações sob o ponto de vista desta Segunda Diretoria:

Quanto ao **cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF)**, a documentação apresentada pela empresa foi avaliada nos termos do Guia nº 49/2021, que apresenta os requerimentos técnicos mínimos para a solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19.

Como conclusão desta análise prévia, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária verificou que não havia informações suficientes que indicassem o cumprimento mínimo das Boas Práticas de Fabricação pela empresa Joint-Stock Company "Chemical Diversity Research Institute" (JSC "CDRI"), conforme requerimentos da legislação sanitária brasileira ou do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica - PIC/S.

Assim, foi realizada inspeção remota, entre os dias 31/05/2021 e 04/06/2021, na empresa CHEMICAL DEVERSTY RESEARCH INSTITUTE (JSC "CDRI") - JOINT STOCK COMPANY RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL DIVERSITY, localizada em Moscou, Rússia.

O objetivo da inspeção foi a certificação de linha de fabricação de sólidos não estéreis nº 5 em Boas Práticas de Fabricação (conforme solicitado pela empresa pelo expediente nº 1569214/21-2) e a avaliação de

solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Avifavir® 200 mg comprimidos (favipiravir) para tratamento de COVID-19 (expediente nº 1598564/21-4).

Como conclusão a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária emitiu a **Nota Técnica nº 201/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**, que apontou a ocorrência de 9 (nove) não conformidades categorizadas como “maiores”, condicionantes para uma autorização de uso emergencial e ainda outras não conformidades também categorizadas como “maiores” por descumprimento aos requisitos de fluxo de produção, controles em processo, validação de limpeza, qualificação de fornecedores, controle de qualidade e gerenciamento de risco da contaminação cruzada.

Na data de 14/06/2021, o INSTITUTO VITAL BRAZIL S/A protocolou tempestivamente o Plano de Ações Corretivas, por meio do expediente nº 2301979/21-1, que foi avaliado pela equipe da GGFIS e considerado insatisfatório.

Por fim, a GGFIS concluiu que a ausência de um sistema de Gerenciamento de Riscos e de uma política de integridade de dados implementada não garante a mitigação dos riscos envolvidos no processo de fabricação do medicamento Avifavir®, e, que a satisfatoriedade dos requisitos avaliados está condicionada à apresentação, pela empresa, de Plano de Ações Corretivas satisfatório, com objetivo de verificar a implementação das medidas de mitigação de risco e de comprovar efetivo cumprimento das BPFs.

Quanto à avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o **PARECER Nº 9/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA**, emitido pela Gerência de Farmacovigilância-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.

Foi enviado para empresa Ofício nº 2091654210 com as considerações da Gerência de Farmacovigilância e as informações complementares a serem apresentadas, as quais foram devidamente respondidas por meio do aditamento de expediente nº 2264779/21-1.

A Gerência de Farmacovigilância concluiu 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.

Quanto a avaliação dos aspectos técnicos relacionados à qualidade do medicamento, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos (GQMED/GGMED), emitiu o **Parecer Nº 3/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA**, que considerou o seguinte:

- Entende-se haver ainda algumas pendências de qualidade do medicamento, que impediriam a aprovação de registro do medicamento. Porém, em uma avaliação de benefício-risco, caso este medicamento seja efetivamente e comprovadamente considerado eficaz para o tratamento de COVID-19, entende-se que

o benefício da aprovação superaria o risco envolvido com as pendências.

- Caso haja aprovação também dos dados de eficácia e segurança com efetiva demonstração de eficácia contra a COVID-19, dos aspectos de Boas Práticas de Fabricação e do Plano de Gerenciamento de Risco, esta Gerência sugere a APROVAÇÃO do uso emergencial.
- Ainda, no caso de aprovação, propõe-se o prazo de validade do medicamento para 18 meses, com cuidados de conservação **ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15-30 GRAUS CELSIUS)**.
- Ressalta-se que essa sugestão está baseada em uma avaliação de benefício-risco, partindo-se do pressuposto que o produto tenha eficácia comprovada contra a COVID-19, o que não faz parte da avaliação deste Parecer.

Quanto a **avaliação da segurança e eficácia clínica do medicamento**, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF/GGMED), emitiu o Parecer nº 58/2021/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, apontou fragilidades no desenho do estudo clínico de fase 3 (três) apresentado, bem como nos resultados obtidos, das quais cito em apertada síntese:

- Trata-se de medicamento elaborado a base de um composto sabidamente teratogênico, conforme resultados dos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. A estratégia informada pela fabricante que será adotada para minimizar situações em que Avifavir venha a causar má formações fetais é a inclusão de avisos em bula e a necessidade de preenchimento de um termo de

assentimento assegurando que os pacientes foram informados deste risco.

- O desenho do estudo clínico de fase III realizado foi randomizado, aberto, sem mascaramento, com um braço comparador “padrão”.
- Os estudos clínicos foram conduzidos no ano de 2020 na Rússia, não é possível concluir que os resultados obtidos de eliminação viral relativa ao vírus estudado possam ser extrapolados para eliminação viral das variantes do Sars-CoV-2 que circulam atualmente no Brasil. Na documentação enviada, não foi possível verificar que se trata das mesmas variantes existentes no Brasil e que os resultados do estudo de fase 3 terão validade.
- Em relação ao medicamento comparador utilizado dos estudos de fase II e III, a empresa esclareceu que foram “regimes de tratamento recomendados e apresentados nas diretrizes do Ministério da Saúde da Federação Russa”.
- Conforme os Guias de tratamento da Covid-19 do Ministério da Saúde da Rússia em diferentes versões, as quais foram atualizadas em função do tempo (versões de abril/2020 a outubro/2020). Estas listas incluem: hidroxiclороquina, azitromicina, remdesivir, interferon alfa e umifenovir.
- Com exceção do remdesivir, os demais medicamentos comparadores não possuem comprovação regulatória de eficácia e segurança no

Brasil, para o tratamento da Covid-19. Portanto, foi considerado que se trata de braço comparador inadequado para avaliação de efeito comparativo da eficácia do favipiravir para o tratamento da Covid-19.

- A empresa considerou, em estudo clínico, como critério de elegibilidade de pacientes hospitalizados com a forma moderada a grave da doença. Contudo, a maioria dos pacientes recrutados tinha perfil moderado da doença (escores 3 e 4 da escala ordinal da Organização Mundial da Saúde no baseline). Neste contexto, a empresa não produziu evidência suficiente para uma das indicações terapêuticas solicitadas em uso emergencial.
- não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo favipiravir e o grupo tratamento padrão.
- Em relação ao delineamento de estudo de fase 3, o Guia do FDA “Desenvolvimento de medicamentos e produtos biológicos para tratamento ou prevenção, utilizado como referência pela Anvisa, enfatiza que “os medicamentos para tratar COVID-19 sejam avaliados em ensaios clínicos duplo-cegos randomizados, controlados por placebo, usando um desenho de superioridade.”
- A empresa utilizou um PCR qualitativo para detecção de vírus na triagem e na avaliação de desfecho de eficácia. De acordo com o Guia da FDA, “As análises de eliminação viral devem incluir uma avaliação dos níveis de RNA viral (por exemplo, RT-PCR quantitativo)”.

- Um dos desfechos primários de eficácia foi o tempo mediano para eliminação viral no dia 10. Entretanto, conforme o já citado guia regulatório, os desfechos virológicos não são apropriados para serem utilizados como desfecho primário em um estudo de fase 3, uma vez que não há relação preditiva estabelecida entre a magnitude e tempo de redução de carga viral e a extensão do benefício clínico em termos funcionais e de sobrevivência. O guia 49/2021 publicado pela Anvisa fornece diretrizes semelhantes quanto ao uso de desfechos virológicos como primários em um estudo de fase 3.
- Dentre os desfechos secundários clinicamente relevantes (frequência de transferência para UTI, frequência de uso de ventilação mecânica não invasiva, frequência de uso de ventilação pulmonar artificial e letalidade em 28 dias) nenhum apresentou diferença estatisticamente significativa ou tendência numérica que favorecesse o grupo favipiravir.
- No contexto das fragilidades metodológicas do estudo e da análise dos dados conduzida, não é possível afastar a possibilidade de que os resultados favoráveis dos desfechos primários tenham sido observados ao acaso.
- Não houve análise de subgrupos para eficácia e para segurança no estudo clínico de fase 3.
- Não foram feitas avaliações de subgrupos ou mesmo análises de sensibilidade para diferentes medicamentos concomitantes, fatores de risco e gravidade no baseline, não sendo possível concluir pela robustez do resultado de eficácia primária em razão da interação

com as terapias concomitantes, fatores de risco e gravidade no início do estudo.

- Eventos adversos que levaram à descontinuação da administração do medicamento e eventos adversos com desfecho fatal só ocorreram no braço de tratamento favipiravir.
- Eventos adversos de gravidade moderada foram mais frequentes no favipiravir, em relação ao grupo tratamento padrão.
- Os eventos adversos sérios de transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais foram mais frequentes no grupo de tratamento favipiravir, em relação ao grupo de tratamento padrão.
- Em relação ao número de óbitos, foi observado óbito em 2,5% do grupo favipiravir e 1% do grupo de tratamento padrão. A maioria das mortes foram relacionadas ao SOC “transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais” (em especial, insuficiência respiratória).

Por fim, a GESEF concluiu que: *“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 declarados para os 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”.*

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-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON, esta relatoria, no momento, corrobora com a avaliação dos especialistas, a qual conclui que o medicamento Favipiravir NÃO atende às expectativas dessa Agência quanto aos requisitos mínimos de segurança e eficácia no contexto do uso emergencial.

A Anvisa continua comprometida com o avanço da saúde pública do país durante esta pandemia sem precedentes. A agência deve usar de todas as vias possíveis para fazer com que novos tratamentos estejam disponíveis para os pacientes o mais rápido possível, entretanto não se pode autorizar o uso de um medicamento que não demonstrou benefício clínico no tratamento da Covid-19 e ainda pode colocar diversos riscos à saúde dos pacientes.

Calha reiterar que a Autorização de Uso Emergencial é diferente de uma aprovação de registro, uma vez que se trata de um medicamento ainda em desenvolvimento e investigação clínica. Para conceder uma AUE, a Anvisa avalia todas as evidências científicas disponíveis e equilibra cuidadosamente os riscos com os respectivos benefícios, conhecidos ou potenciais. Dito isso, as áreas técnicas concluíram que as limitações, incertezas e riscos superam os benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19, nas condições preteritamente informadas.

Embora nossa resposta à emergência de saúde pública COVID-19 seja uma prioridade, a Agência também está comprometida em dar acesso a

medicamentos seguros e eficazes para os brasileiros. Assim, por todo exposto, essa é a situação circunscrita a esse momento, novas evidências podem aparecer e motivar uma nova avaliação da Agência.

III VOTO

Pelo exposto, voto pela NÃO Aprovação da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento antivirótico Avifavir (Favipiravir), do Instituto Vital Brazil S/A.

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