



Uso emergencial de Lagevrio® (molnupiravir) MSD Brasil.

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos



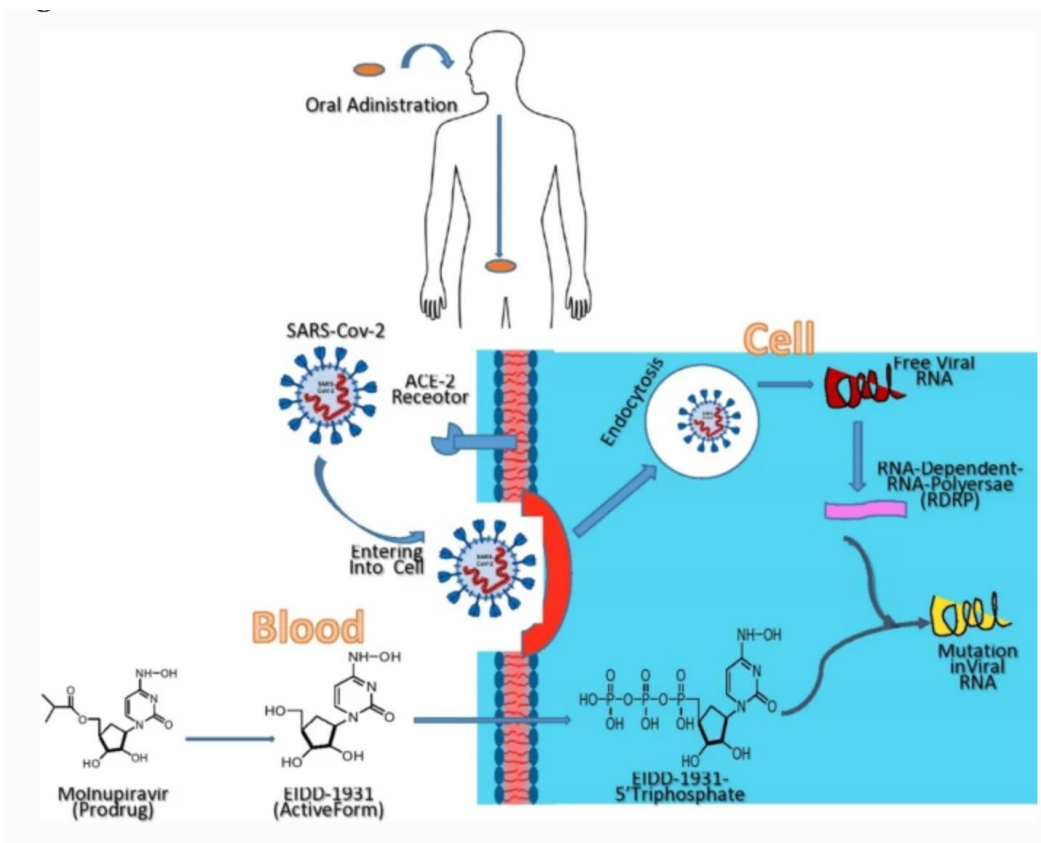
Referência Regulatória

Guia n. 49/2021

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/Guia+AUE+Medicamentos.pdf/02e57b9b-ff1c-47ee-b82d-3141b7c5ec71>



Mecanismo de Ação do Molnupiravir



- Pró-fármaco com atividade antiviral;
- É metabolizado em análogo de nucleosídeo de citidina e incorporado no RNA do SARS-CoV-2;
- Resulta em um acúmulo de erros no genoma viral levando à inibição de replicação

Adaptado de: Singla, S., Goyal, S. Antiviral activity of molnupiravir against COVID-19: a schematic review of evidences. *Bull Natl Res Cent* **46**, 62 (2022). <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00753-9>



Indicação Terapêutica

- LAGEVRIO (molnupiravir) é indicado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar, que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave e cujas opções alternativas de tratamento de COVID-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas.

* Fatores de alto risco: maior de 60 anos, câncer ativo, DRC com TFG >30 mL/min/1,73m² sem estar em diálise, DPOC, IMC ≥ 30 , doenças cardíacas graves, diabetes



Contra-Indicações

- **LAGEVRIO não está autorizado:**
 - Para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade;
 - Para início do tratamento em pacientes que necessitam de hospitalização devido ao COVID-19. O benefício do tratamento com LAGEVRIO não foi observado em indivíduos quando o tratamento foi iniciado após hospitalização por COVID-19;
 - Para uso por mais de 5 dias consecutivos;
 - Para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição para prevenção de COVID-19.



Posologia

- A dosagem em pacientes adultos é de 800 mg (quatro cápsulas de 200 mg) por via oral a cada 12 horas por 5 dias, com ou sem alimentos;
- LAGEVRIO deve ser utilizado assim que possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de 5 dias do início dos sintomas.

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



Desenvolvimento Farmacêutico



Apresentação de 40
cápsulas gelatinosas
duras

Fonte: https://www.asst-cremona.it/contenuto-web/-/asset_publisher/i5i0fBITOmNr/content/consegnate-stamattina-le-prime-50-confenzioni-di-molnupiravir-il-nuovo-farmaco-anticovid-



Principais Aspectos Avaliados Quanto ao Desenvolvimento

- Caracterização da substância ativa, processo de fabricação, estratégia de controle do processo, controle de qualidade, estabilidade, condições de transporte.
- Prazo de validade considerado para aprovação: **24 meses quando armazenado em temperatura de 15 a 30 graus.**

Análise de Eficácia e Segurança



Estudos Não-Clínicos

- Os estudos não-clínicos apresentados foram **capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia** do medicamento;
- Principais achados:
 - Toxicidade óssea e cartilaginosa observada em ratos após administração repetida.
 - Toxicidade da medula óssea reversível observada em cães com ≥ 17 mg/kg/dia (menor que a exposição humana ao NHC na dose humana recomendada - DHR).
 - Molnupiravir e NHC: positivos no ensaio de Ames, negativos no ensaio de mutagenicidade transgênico em roedores *in vivo* Big Blue® (cII Locus), negativo em teste de micronúcleos, ambíguo em ensaio de mutagenicidade Pig-a *in vivo*.
 - Toxicidade reprodutiva: letalidade embriofetal e teratogenicidade (ratas) em 8 vezes a exposição humana ao NHC na DHR, redução do crescimento fetal (≥ 3 vezes DHR), do peso corporal fetal (coelhos) em 18 vezes a DHR.



Estudos Clínicos

- Análise de eficácia baseada no estudo MOVE-OUT (NCT04575597): estudo de eficácia e segurança de Fase 2/3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego;
- O estudo avaliou o LAGEVRIO para o tratamento de pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderado que correm o risco de progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização.



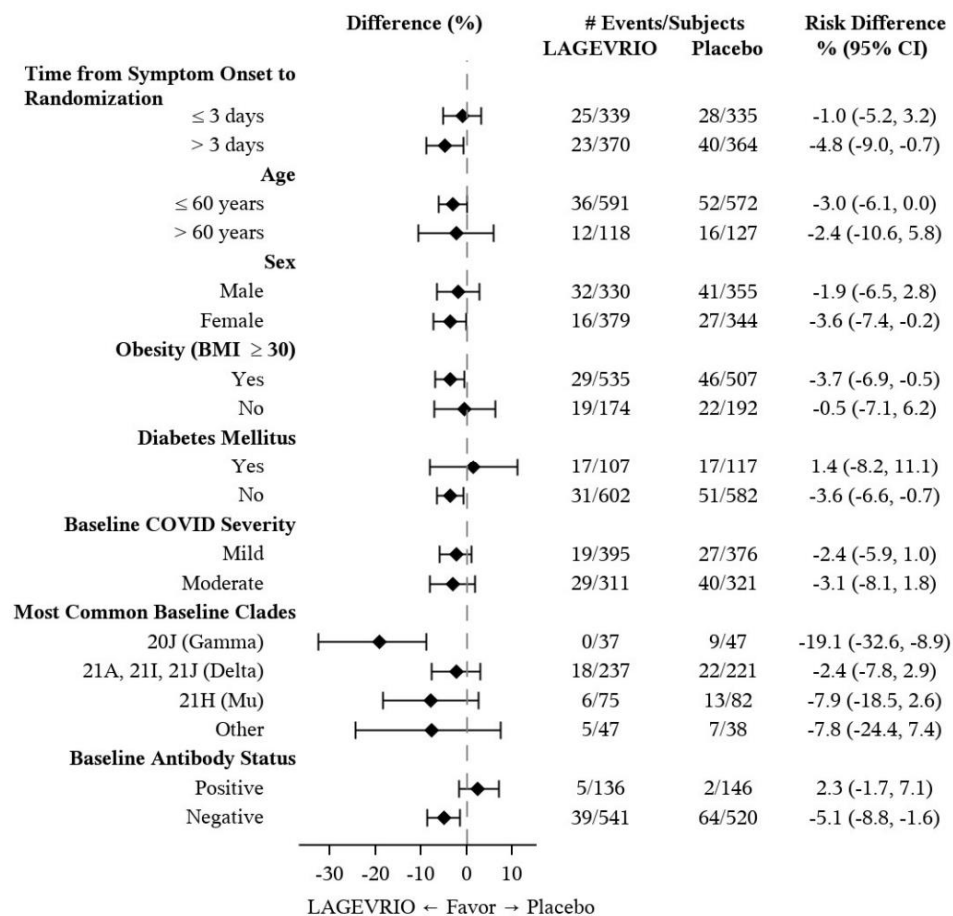
Resultados de Eficácia

LAGEVRIO (N=709)	Placebo (N=699)	Adjusted Risk Difference % (95% CI)
n (%)	n (%)	
All-cause hospitalization ≥24 hours for acute care or death through Day 29		
48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0% (-5.9%, -0.1%)
All-cause mortality through Day 29		
1 (0.1%)	9 (1.3%)	
*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of patients who received LAGEVRIO were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated patients (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024. Adjusted relative risk reduction of LAGEVRIO compared to placebo for all randomized subjects was 30% (95% CI: 1%, 51%). Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days).		

**Redução de Risco Relativo
Ajustado: 30% comparado
ao placebo (1%, 51%)**



Resultados de Eficácia



Análise de subgrupo exploratória: discreta tendência e consistência do resultado em favor do tratamento



Resultados de Segurança

Ainda que tenham ocorrido em frequência inferior a 2%, em ambos os grupos de tratamento, os seguintes eventos adversos apresentaram maior incidência no braço de tratamento:

- distúrbios de ouvido e labirinto;
- náusea;
- gastroenterite;
- diabetes;
- hipercalemia;
- enxaqueca;
- distúrbios de pele e do tecido subcutâneo (ver próximo tópico);
- distúrbios psiquiátricos.



Resultados de Segurança

Tabela - Participantes com eventos adversos relacionados à reação de hipersensibilidade durante o tratamento - e período de acompanhamento de 14 dias (incidência > 0% em um ou mais grupos de tratamento) - todos os participantes – população conforme tratada - MK-4482-002 Parte 2 Dia 29 DBL

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	710		701		1,411	
with one or more adverse events related to hypersensitivity/allergic reactions	14	(2.0)	6	(0.9)	20	(1.4)
with no adverse events related to hypersensitivity/allergic reactions	696	(98.0)	695	(99.1)	1,391	(98.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Immune thrombocytopenia	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Immune system disorders	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Bronchospasm	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	(1.7)	4	(0.6)	16	(1.1)
Angioedema	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Dermatitis	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Dermatitis allergic	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Eczema	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pruritus allergic	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rash	5	(0.7)	1	(0.1)	6	(0.4)
Rash macular	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Rash vesicular	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Urticaria	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Vascular disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Shock	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Cada participante é contado uma única vez para cada linha e coluna aplicável.
Os termos de eventos adversos são do MedDRA Versão 24.1.

Reação de Hipersensibilidade

Incertezas e conclusões



Incertezas sobre a avaliação de qualidade

- Estudo de Estabilidade do IFA e Produto Acabado;
- Dados sobre impurezas inespecíficas;



Incertezas sobre a avaliação clínica

- Validade Externa e Efetividade (variantes);
- Resistência Viral;
- Redução de Eficácia;
- Resultados de Desfechos Secundários;
- Interações Medicamentosas.



Conclusão benefício-risco

- Considerando o momento de pandemia e a solicitação de uso emergencial **a área técnica considera as informações relativas ao produto terminado satisfatórias.**



Compromissos Assumidos – Qualidade

- Estudo de Estabilidade do IFA e Produto Acabado;
- Inclusão de fabricante de material de partida, intermediários e IFA e local de controle de qualidade do IFA;
- Limites de impurezas inespecíficas de IFA e Produto Acabado;
- Inclusão de local de fabricação, embalagem e controle de qualidade do medicamento



Compromissos Assumidos – Segurança e Eficácia

- Monitoramento de eficácia do medicamento em pacientes vacinados (com e sem exposição e desenvolvimento de doença conhecidos, causados por SARS-COV-2);
- Estudos farmacodinâmicos in vitro que avaliem a atividade antiviral para diferentes variantes emergentes;
- Relatórios periódicos de avaliações virológicas para confirmação de persistência da atividade antiviral;
- Relatórios periódicos com avaliações de resistência viral ao molnupiravir.



Compromissos Assumidos – Segurança e Eficácia

- Resultados dos estudos não clínicos em andamento ou planejados, mediante a apresentação dos relatórios;
- Atualizações dos textos de bulas à medida que estudos de impacto e com objetivos regulatórios tenham sido concluídos;
- Relatório final referente ao estudo P002, contendo o resultado atualizado da avaliação de segurança;

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa