PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de eficácia e segurança de Favipiravir para tratamento de COVID-19: um ensaio clínico, adaptativo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo

Pesquisador: Andre Bastos Daher

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 46417321.6.1001.5248

Instituição Proponente: Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas - VPPCB

Patrocinador Principal: Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.834.307

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1741687.pdf de 30/06/2021.

INTRODUÇÃO

O surgimento do novo coronavírus, SARS-CoV-2, causou uma pandemia de proporções sem precedentes na história contemporânea1. Um ano após o isolamento do vírus em Wuhan vacinas já foram registradas em regime emergencial nas agências regulatórias. No entanto, este importante avanço no enfrentamento da pandemia deve gerar impacto nas taxas de mortalidade apenas quando ampla cobertura vacinal, nas doses preconizadas se provar eficaz em todas as populações vulneráveis, incluindo idosos. Assim outras abordagens farmacêuticas seguem sendo pesquisadas para algum dos seguintes objetivos: (i) redução de mortalidade e tempo de hospitalização de participantes graves; (ii) prevenção da infecção: (iii) redução taxa da progressão da doença para casos graves. O reposicionamento de fármacos antivirais com segurança conhecida é a estratégia de desenvolvimento tecnológico mais rápida para que um medicamento seguro e eficaz seja disponibilizado para a população. Neste cenário, o Favipiravir parece ser uma molécula promissora para redução taxa da progressão da doença para síndromes respiratórias graves. O Favipiravir é

um inibidor de RNA polimerase3, registrado no Japão para tratamento de influenza, que está sendo investigado em 64 estudos clínicos no mundo para tratamento de COVID-194. Esta droga já foi registrada para esta indicação terapêutica na China, Rússia e Índia.

HIPÓTESE
O Favipiravir, um antiviral inibidor de RNA polimerase, é um tratamento seguro e eficaz para redução taxa da progressão da infecção por SARSCoV2 para síndromes respiratórias graves (Score da WHO Clinical Progression Scale >5).

METODOLOGIA
Estudo adaptativo, multicêntrico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Para a escolha dos centros de recrutamento será levado em conta a experiência local na condução de ensaios clínicos, a representatividade territorial e o risco de exposição ao vírus.>> Recrutamento: Participantes atendidos com suspeita de infecção por SARs CoV-2 e que declarem disponibilidade para o tratamento e atendimento diário (telemedicina, visita domiciliar ou ambulatorial), durante o período necessário para tratamento de COVID-19, a critério médico, serão avaliados em exame clínico e laboratorial, incluindo teste de antígeno e PCR-RT com swab de nasofaringe para COVID19, hemograma, contagem de linfócitos, LDH, enzimas hepáticas, função renal e sorologia (IgA/IgM e IgG). >> Inclusão e Randomização: Participantes elegíveis serão randomizados em blocos de tamanhos alternados entre os braços placebo e tratamento do estudo na proporção 1:1. Todos os participantes da pesquisa receberão o tratamento sintomático à critério médico. >> Acompanhamento: Durante o período de 10 dias de tratamento com o medicamento do estudo (favipiravir/placebo), o participante deverá ser acompanhado ambulatorialmente nas visitas previstas no protocolo, podendo ser realizado o atendimento por telemedicina, visita domiciliar ou presencial no centro de pesquisa. Existe também a possibilidade do participante ficar parte do período do tratamento no hospital (internado(a)) e/ou parte em casa, a depender da decisão médica de quantos dias o participante precisará permanecer hospitalizado(a). Durante o período de tratamento com medicamento do estudo (favipiravir/placebo), o participante receberá acompanhamento clínico para verificar sua saúde e se o medicamento está sendo tomado corretamente (tratamento diretamente observado – TDO): caso o médico decida pela internação do participante, este acompanhamento será feito no hospital de retaguarda do centro de pesquisa; mas se o participante não for internado(a), este acompanhamento será por atendimento ambulatorial, por vídeo-chamada ou por visita domiciliar. Porém, no dia 5 e no dia 10, o

participante deverá comparecer ao hospital para avaliação clínica e realização de exames laboratoriais de acompanhamento. Após o período de tratamento de 10 dias, o participante receberá acompanhamento clínico diário por 5 dias consecutivos (do dia 11 ao dia 15) e, depois, no dia 20 e no dia 30. O acompanhamento clínico será do dia 11 ao dia 14 em domicílio, por vídeo-chamada, diariamente, por algum membro da equipe do estudo. Porém, no dia 15, dia 20 e no dia 30, o participante deverá comparecer ao hospital para avaliação clínica e realização de exames laboratoriais. Participantes que necessitarem de suporte avançado à vida (por exemplo: intubação), serão considerados como desfecho negativo, ou seja, falha de tratamento e serão retirados do estudo e acompanhados de acordo com a rotina de tratamento de cada centro. Os eventos adversos serão classificados usando a escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versão 5) e registrados com Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, versão 2020AB), em todas as visitas e a qualquer momento que o participante busque assistência com a equipe do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1) Participantes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR-RT ou teste rápido de antígeno. 2) Participantes com idade igual ou maior que 18 anos; 3) Participantes com score entre 1 e 3 na WHO Clinical Progression Scale; 4) Participantes com score maior ou igual a 10 no CALL Score; 5) Consentimento dos homens para usar contraceptivo de barreira durante o estudo e 1 (uma) semana após o fim uso do medicamento do estudo caso o parceiro seja do sexo oposto. 6) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo participante. 7) Capaz de receber medicação oral e atender as visitas previstas em protocolo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1) Mulheres em idade fértil não histerectomizadas; 2) Pacientes sintomáticos há mais de 72h 3) Participantes com insuficiência hepática grave equivalente ao grau C na classificação de Child-Pugh e doença renal avançada que requer hemodiálise ou grau 3 ou 4 de acordo com a classificação do grau de severidade dos eventos adversos do Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versão 5), ou ainda, a critério médico; 4) Participantes em uso dos antirretrovirais ou pirazinamida, repaglinide, teofilina, famciclovir e sulindac; 5) Progressão para maior de 5 (Score WHO) com necessidade de terapia intensiva; 6) Participantes que tenham recebido vacina contra COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliação do favipiravir para tratamento da infecção por SARS-CoV-2 para redução taxa da progressão da síndrome respiratória para casos graves, e redução do tempo para melhora clínica e laboratorial.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Redução da progressão da Infecção por COVID-19 para a doença grave (Score da WHO Clinical Progression Scale10 >5) em populações com risco aumentado (CALL Score class C).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos do uso do Favipiravir são bem descritos na bula do produto. Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao uso do medicamento são gastrointestinais (diarreia: 4,79%) e aumento de ácido úrico, triglicerídeos e enzimas hepáticas. O medicamento é contraindicado durante a gestação devido à teratogenicidade observada em estudos animais.

BENEFÍCIOS

O principal benefício esperado é a redução da progressão para doença grave em populações com risco aumentado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresentação de resposta ao Parecer Consubstanciado Conep nº 4.801.834 emitido pela Conep em 24/06/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao Parecer Consubstanciado Conep nº 4.801.834 emitido pela Conep em 24/06/2021:

1. Quanto ao Projeto detalhado referente ao arquivo "Favipiravir_Protocolo_V2_0_19_abr_2021.docx)", postado na Plataforma Brasil em 30/04/2021, seguem as seguintes considerações:

1.1. Na página 30 de 39 do projeto detalhado lê-se: “Porém, no dia 5 e no dia 10, o participante deverá comparecer ao hospital para avaliação clínica e realização de exames laboratoriais.”. Não é apropriada a obrigatoriedade do deslocamento do participante de pesquisa não internado para o hospital nos dias 5 e 10 da participação no estudo, pois o mesmo ainda poderá estar em período de transmissão. Solicita-se que a coleta de sangue e PCR-RT seja realizada no domicílio do participante de pesquisa. A partir do dia 10 a ida ou não do participante de pesquisa ao hospital para coleta de sangue e PCR-RT deverá ser decidida entre o participante e seu médico, dependendo do estado geral do participante. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: O protocolo clínico contemplando as modificações solicitadas por meio do referido Parecer Consubstanciado foi editado e postado na Plataforma Brasil com os nomes “Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas.docx” e “Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021.docx”. Os parágrafos mencionados na referida pergunta desta pendência foram substituídos pelos parágrafos abaixo:
“No dia 5 e no dia 10, considerando que o participante poderá estar em período de transmissão de COVID-19, a equipe do centro participante fará uma visita domiciliar para a avaliação clínica e a coleta de sangue para realização de exames laboratoriais de acompanhamento previstos no protocolo clínico.
Após o período de tratamento de 10 dias, o participante receberá acompanhamento clínico diário por 5 dias consecutivos (do dia 11 ao dia 15) e, depois, no dia 20 e no dia 30. O acompanhamento clínico será do dia 11 ao dia 14 em domicílio, por vídeo-chamada, diariamente, por algum membro da equipe do estudo. No dia 15, dia 20 e no dia 30, a ida ou não do participante deverá ser decidida entre ele(a) e o médico do estudo, dependendo do estado geral do participante da pesquisa. Nestas visitas do estudo, o participante será submetido à avaliação clínica e à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais. Porém no dia 15, a depender do seu estado geral, será solicitada sua ida ao hospital para realização da tomografia computadorizada, conforme cronograma de procedimentos do estudo.”
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. No projeto detalhado não constam informações claras sobre o medicamento do estudo, principalmente quanto ao registro na ANVISA e o seu uso para tratamento da COVID-19. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: Esclarecemos que informações sobre estudos clínicos para avaliação do uso do

favipiravir no tratamento de COVID-19 estão descritas no protocolo clínico, item 4.1 Justificativa, 3º parágrafo, conforme destaque abaixo:
"Favipiravir, também conhecido como T-705, Avigan® ou favilavir, é um medicamento antiviral com atividade contra diferentes tipos de vírus RNA. O medicamento foi desenvolvido no Japão nos anos 1990. É um derivado da pirazinamida ativo contra o vírus da gripe, e em avaliação contra o vírus da febre amarela, o vírus do Nilo Ocidental outros flavivírus, arenavírus, bunyavirus e alphavirus 13. Foi avaliado para tratar a infecção pelo vírus Ebola em humanos, após mostrar ser eficaz em um estudo com ratos de laboratório14, 15. Em fevereiro de 2020 o favipiravir foi avaliado na China para o tratamento do COVID-1911, 12. Atualmente está sendo investigado em 64 estudos clínicos no mundo contra a infecção por SARS-CoV-24. Esta droga já foi registrada para esta indicação terapêutica na China, Rússia e Índia5." Adicionalmente para maior esclarecimento sobre o registro na Anvisa, foi adicionado no protocolo clínico, item 1 Introdução, 5º parágrafo, conforme destaque abaixo: "O medicamento favipiravir (Avigan®) é aprovado no Japão para o tratamento de Influenza refratária desde 2014 e na China desde 2020. O perfil de segurança desta droga é, portanto, descrito e conhecido por agências regulatórias há sete anos. Por seu mecanismo de ação de inibição da RNA polimerase dependente de RNA sua ação antiviral foi comprovada em vários RNA vírus e tem sido apontado pela comunidade internacional como uma das drogas mais promissoras para o tratamento precoce da infecção por COVID-19. Existem atualmente 64 ensaios clínicos em andamento no mundo para esta indicação. O medicamento já foi registrado para tratamento de COVID-19 nos países mais populosos do mundo como Índia, Rússia e China. No Brasil não há registro sanitário desta droga, no entanto, negociações de transferência de tecnologia para o setor público estão em fases iniciais para caso os estudos clínicos provem a eficácia da droga em nossa população."
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. No projeto detalhado, na página 27 de 39, é informado o seguinte critério de exclusão: "1) Mulheres em idade fértil NÃO HISTERECTOMIZADAS" (grifo nosso). A apresentação desse critério não é acompanhada de justificativa plausível, uma vez que, dessa forma, o protocolo discrimina a inclusão de mulheres em idade fértil, pois a grande maioria delas não é histerectomizada. O desequilíbrio apresentado cria viés e desequilíbrio de seleção quanto ao gênero do participante. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: Por favor, considere que a decisão para exclusão das mulheres em idade fértil não histerectomizadas é justificada pelos efeitos teratogênicos descritos na bula, submetida na

Plataforma Brasil. De acordo com a referida bula, o medicamento Avigan® (favipiravir) não deve ser administrado em mulheres grávidas ou com suspeita de estarem grávidas, por terem sido observados efeitos teratogênicos em modelos animais, tampouco é indicado para mulheres lactantes de acordo com bula do medicamento. Embora esta seja uma importante limitação do tratamento teste, conforme comentado por esta Comissão, a população alvo (participantes com CALL score 10), deverá ser na sua maioria pacientes idosos >60 anos, permitindo a inclusão de mulheres e mantendo o balanceamento entre gêneros. Ademais, serão realizadas análises de regressão para avaliação do impacto do gênero no efeito do tratamento no resultado final do estudo.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. Solicita-se apresentar Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança, com a descrição de sua composição e o plano de atividades. Cabe lembrar que, para manter o caráter de independência deste Comitê, seus membros não devem estar vinculados às instituições participantes (Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008).
RESPOSTA: Por favor considerem que o Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança (CMDS) já está constituído com seus membros definidos e confirmadas as suas participações. O Regimento Interno do CMDS já está finalizado pela equipe de Gerenciamento de Farmacovigilância do patrocinador – a versão vigente do Regimento Interno do CMDS foi postada na Plataforma Brasil com o nome “PCE01-21_Favipiravir_Regimento_Interno_CMDS_03_mai_2021”. No referido Regime Interno, estão descritos os nomes e os perfis dos membros participantes. Importante ressaltar que os membros convidados não estão vinculados às instituições participantes deste estudo, equipe do centro coordenador ou centros participantes; equipes dos CEP envolvidos na avaliação do referido protocolo clínico; autoridades regulatórias ou qualquer outra equipe vinculada ao estudo direta ou indiretamente que caracterize conflito de interesse. Além disso, as seguintes informações estão descritas no Regimento Interno postado na Plataforma Brasil: objetivo do CMDS; delineamento do CMDS; seleção dos membros; responsabilidades do patrocinador; responsabilidades do CMDS; responsabilidades dos pesquisadores responsáveis; obrigações do CMDS; periodicidade das reuniões; tipos das reuniões e documentos deliberados, dentre outros itens. Informações adicionais sobre o CMDS foram inseridas no protocolo encaminhado “Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021.docx”, item 6. Avaliação de Eficácia e

Segurança. Esclarecemos que o planejamento do CMDS foi realizado com base no documento citado por esta comissão, a saber “Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.5. Solicita-se apresentar compromisso expresso de informar à CONEP, através de NOTIFICAÇÃO e no prazo de até 24hs, todos os eventos adversos graves e suspeitos de terem sido causados pelo tratamento experimental proposto, incluindo óbitos. Tal notificação deverá se dar sem prejuízo às demais notificações às autoridades de saúde e vigilância sanitária.
RESPOSTA: No protocolo postado “Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021.docx”, foi incluído o item “6.1.3 Notificação de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves”, com o texto a seguir em destaque para atendimento à pendência: “Em cumprimento a Carta Circular CONEP CNS nº 013/2020, serão notificados ao Sistema CEP/CONEP a ocorrência de todo e qualquer Evento Adverso Grave (EAG), durante a condução do projeto de pesquisa supramencionado, de acordo com as instruções descrita na referida carta. A CONEP será notificada no prazo de até 24h, de todos os eventos adversos graves e suspeitos de terem sido causados pelo tratamento experimental proposto, incluindo óbitos.”
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido referente ao arquivo "Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_versao_2_19_abr_2021_final.pdf", postado na Plataforma Brasil em 04/05/2021, seguem as seguintes considerações:

2.1. Quanto às participantes do sexo feminino, solicita-se que seja assegurado no TCLE, que, nos casos em que for necessário o uso de contraceptivos, estes serão fornecidos pelo pesquisador responsável/patrocinador de forma gratuita, pelo tempo que for necessário ao estudo, isto é, durante o tratamento e pelo período de segurança após o fim do tratamento (Resolução CNS n° 466 de 2012, itens III.2.o).
RESPOSTA: Conforme esclarecido na resposta do item 1.3 desta carta, serão excluídas mulheres não histerectomizadas, de forma que não teremos na população do estudo mulheres em idade fértil que precisem fazer uso no contraceptivo. Desta forma, a inclusão do fornecimento no TCLE não é aplicável.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Na página 2 do TCLE lê-se: "O Avigan atua impedindo que o vírus se multiplique, está registrado e é usado no Japão para o tratamento da gripe. Este medicamento também se encontra registrado para este tipo de tratamento na China, Rússia e Índia". Solicita-se que o texto seja alterado para: "O Avigan atua impedindo que o vírus da GRIPE se multiplique, está registrado e é usado no Japão para o tratamento da gripe. Este medicamento também se encontra registrado para este tipo de tratamento na China, Rússia e Índia. Ainda não se sabe o comportamento do medicamento para o SARS-CoV-2".
RESPOSTA: O TCLE foi revisado e o texto alterado, conforme solicitado. Nova versão do TCLE foi postada na Plataforma Brasil: “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas” e “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Na página 4 de 9 lê-se: “Durante as visitas do estudo (Dias 5, 10, 15, 20, 30): • Consulta médica no hospital ou clínica • Coleta de teste do PCR-RT para COVID-19 • Coleta de exame de sangue (hemograma e bioquímica) para analisar seu sangue e saber como está o funcionamento do seu organismo”. Não é apropriada a obrigatoriedade do deslocamento do participante de pesquisa não internado para o hospital nos dias 5 e 10 da participação no estudo, pois o mesmo ainda poderá estar em período de transmissão. Solicita-se que a coleta de sangue e PCR-RT seja realizada no domicílio do participante de pesquisa. A partir do dia 10 a ida ou não do participante de pesquisa ao hospital para coleta de sangue e PCR-RT deverá ser decidida entre o participante e seu médico, dependendo do estado geral do participante. Solicitam-se esclarecimentos adequações.
RESPOSTA: O TCLE foi revisado e o texto alterado, conforme solicitado. Nova versão do TCLE foi postada na Plataforma Brasil: “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas” e “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. No arquivo "Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final" consta o texto "A partir da visita do Dia 10, dependendo do seu estado geral, o seu médico decidirá se você deverá ou não ir ao hospital para prosseguimento da avaliação clínico, coleta de exame de sangue e PCRRT.". Solicita-se a mudança

do texto para "A partir da visita do Dia 10, dependendo do seu estado geral, o seu médico decidirá, com você, se você poderá ou não ir ao hospital para prosseguimento da avaliação clínica, coleta de exame de sangue e PCRRT.".
RESPOSTA: O TCLE foi revisado e o texto alterado, conforme solicitado. Nova versão do TCLE foi postada na Plataforma Brasil: “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V4_24_jun_2021_alteracoes_destacadas” e “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V4_24_jun_2021_final”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE os contatos telefônicos dos responsáveis pela pesquisa, bem como o horário em que o participante poderá entrar em contato. Além disso, deve ser informado o contato telefônico em caso de emergência, disponível 24 horas (Item IV.5.d, da Resolução CNS nº 466 de 2012).
RESPOSTA: O TCLE foi revisado e o texto alterado, conforme solicitado. Nova versão do TCLE foi postada na Plataforma Brasil: “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas” e “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5. Solicita-se incluir os dados de contato da Conep no TCLE (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF).
RESPOSTA: O TCLE foi revisado e o texto alterado, conforme solicitado. Nova versão do TCLE foi postada na Plataforma Brasil: “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas” e “Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final”.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. O TCLE é o documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido DO PARTICIPANTE e/ou de seu responsável legal, de forma INDIVIDUALIZADA. Sendo assim, solicita-se inserir na Plataforma Brasil TCLE direcionado às parceiras grávidas, uma vez que haverá coleta de dados durante a gravidez e o nascimento (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.23 e III.2.r). Ressalta-se que sua elaboração deverá estar de acordo com os itens III, IV e V da Resolução CNS nº

466 de 2012.
RESPOSTA: Um TCLE direcionado às parceiras grávidas, esclarecendo sobre coleta de dados durante a gravidez e o nascimento do bebê foi elaborado e postado na Plataforma Brasil: "Plat_VPPCB_TCLE_para_parceiras_gravidas_Favipiravir_V1_21mai2021".
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao orçamento referente ao arquivo "11_Decl_Orcamento_Estudo_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf", postado na Plataforma Brasil em 30/04/2021:

4.1. Foi apresentado um orçamento de R$ 3.321.195,00 dos quais R$ 3.170.574,00 se refere a custos dos participantes. Nesse custo R$ 7.887,00 por participante não aparece o custo do medicamento. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: O medicamento Avigan® e o placebo utilizados no estudo, serão doados pela Fabricante Fuji Toyama, por esta razão, não está contemplado no orçamento o custo com a compra da medicação do estudo, apenas o custo de importação. Foi postada na Plataforma Brasil, para apreciação desta comissão, a carta de doação do medicamento do estudo (FAVIPIRAVIR_Carta_Doacao_Donation Letter_21maio2021) nas versões inglês e português do Brasil.
ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Neste caso, solicita-se que o fabricante que fará a DOAÇÃO do produto apresente um documento devidamente assinado por um de seus representantes legais afirmando de maneira clara e inequívoca que a empresa não terá acesso aos resultados que serão obtidos da pesquisa, sendo vedado o acesso pela empresa aos dados da pesquisa antes da publicação dos resultados. Caso contrário, a empresa deverá figurar não como doadora mas como PATROCINADORA do estudo, devendo assumir todas as responsabilidades cabíveis estipuladas pelo Sistema CEP-Conep.
RESPOSTA: O medicamento Avigan® e o placebo utilizados no estudo, serão doados pela Fabricante Fujifilm Toyama. Foi postada na Plataforma Brasil, para apreciação desta comissão, uma nova carta de doação do medicamento do estudo assinada, com a descrição do quantitativo doado e ciência por parte da Fabricante, sobre acesso aos dados deste ensaio clínico, após a publicação dos resultados (FAVIPIRAVIR_Carta_FUJIFILM_doacao_e_acesso_aos_dados_29Junho2021) nas versões inglês e português do Brasil.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. Não fica claro se o laboratório fabricante do medicamento venderá ou fornecerá o medicamento do estudo à Fiocruz, uma vez que a própria Fiocruz consta como Patrocinadora do estudo. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: Por favor, vide resposta do item 4.1.
ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Ver análise da resposta apresentada para a pendência 4.1.
RESPOSTA: Por favor, vide resposta ao item 4.1.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.3. O documento apresentado não inclui a segunda tomografia a ser realizada no dia 15. Solicitam-se esclarecimentos e adequações.
RESPOSTA: A referida declaração foi revisada em sua íntegra e o Anexo 2 da página 3, que contempla o orçamento por participante do estudo com todos os procedimentos previstos em protocolo, foi incluído novamente. A nova versão da declaração foi postada na Plataforma Brasil: "11_FAVIPIRAVIR_Orcamento_PlatVPPCB_21maio2021".
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Foi submetido o documento "15_Decl_toda_nova_pesquisa_sera_submetida_CEP_Instituicao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf. Entretanto, não há informações no projeto detalhado e no TCLE sobre o uso futuro de material biológico humano coletado. Solicitam-se esclarecimentos e adequações, atendendo à Resolução CNS nº 441 de 2011.
RESPOSTA: Por favor considerem que, de fato, não há intenção sobre o uso futuro de material biológico humano coletado, por isso não há informações no projeto detalhado e nem no TCLE. Entretanto a referida declaração "15_Decl_toda_nova_pesquisa_sera_submetida_CEP_Instituicao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf" foi submetida para o caso de, no decorrer no estudo, houver essa intenção. Assim, por meio desta declaração, reforçamos nosso compromisso em atender à Resolução CNS 441/2011 e demais normativas vigentes relacionadas, caso haja intenção de uso futuro de material biológico humano no decorrer do projeto. Neste caso, certamente enviaremos todos os documentos necessários ao sistema CEP-CONEP para apreciação.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

ALTERAÇÃO DE PESQUISADORES:

- Hospital Santa Cruz - São Paulo
Anterior: Humberto Saconato
Atual: Fernando Pompeu Piza Vicentine

- Hospital Nipo-Brasileiro - São Paulo
Anterior: Sergio Kiyoshi Okamoto
Atual: Arnaldo Toyokazu Tanaka

- Hospital Amazônia – Belém
Anterior: Tania Chaves
Atual: Edson Yuzur Yasojima

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1741687.pdf	30/06/2021 12:10:20		Aceito
Outros	PlatVPPCB_Carta_Resposta_ParecerCONEP_4801834_final.docx	30/06/2021 12:09:17	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	PlatVPPCB_Carta_Resposta_ParecerCONEP_4801834_final.pdf	30/06/2021 12:09:07	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	FAVIPIRAVIR_Carta_FUJIFILM_doacao_e_acesso_aos_dados_29Junho2021.pdf	30/06/2021 12:08:15	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V4_24_jun_2021_alteracoes_destacadas.docx	30/06/2021 12:06:58	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V4_24_jun_2021_final.pdf	30/06/2021 12:06:29	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito

Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V4_24_jun_2021_final.pdf	30/06/2021 12:06:29	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	PlatVPPCB_CartaResposta_ParecerCONEP4722236_final.docx	31/05/2021 10:02:30	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
Declaração do Patrocinador	11_FAVIPIRAVIR_Orcamento_PlatVPPCB_21maio2021.pdf	28/05/2021 17:07:26	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
Declaração do Patrocinador	23_Decl_compromisso_de_submissao_dos_EAG_a_CONEP_FAVIPI.pdf	28/05/2021 17:07:14	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
Outros	PlatVPPCB_Carta_Resposta_ParecerCONEP_4722236_final.pdf	28/05/2021 17:06:57	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas.pdf	28/05/2021 16:19:19	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Favipiravir_Protocolo_V3_21_mai_2021.pdf	28/05/2021 16:19:05	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
Outros	PCE01_21_Favipiravir_Regimento_Interno_CMDS_03_mai_2021_FINAL.pdf	28/05/2021 15:07:23	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
Outros	FAVIPIRAVIR_Carta_Doacao_Donation_Letter_21maio2021.pdf	28/05/2021 15:06:29	KARLA REGINA GRAM DOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_para_parceiras_gravidas_Favipiravir_V1_21mai2021.pdf	28/05/2021 15:05:34	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_final.pdf	28/05/2021 15:05:23	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_V3_21_mai_2021_alteracoes_destacadas.pdf	28/05/2021 15:05:09	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Plat_VPPCB_TCLE_Favipiravir_versao_2_19_abr_2021_final.pdf	04/05/2021 15:14:55	KARLA REGINA GRAM DOS SANTOS	Aceito
Outros	21_Cartao_de_seguranca_FAVIPIRAVIR_v1_20_ABR_2021_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:44:04	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Cronograma	20_Cronograma_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:43:43	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	19_Decl_divulgacao_resultados_da_pesquisa_aos_participantes_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:43:20	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	18_Decl_Infra_Estrutura_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:42:49	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Outros	17_Decl_Compromisso_Notificacao_E	30/04/2021	CRISTIANE	Aceito

Outros	ventos_adversos_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	17:42:27	SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Outros	16_Decl_quanto_eventual_encerramento_descontinuacao_Estudo_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:41:58	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Outros	15_Decl_toda_nova_pesquisa_sera_submetida_CEP_Instituicao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:41:35	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Outros	14_1_Termo_de_Anuencia_Institucional_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:40:25	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	14_Declaracao_de_compromisso_da_instituicao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:39:48	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Declaração de concordância	13_Declaracao_de_ciencia_e_concordancia_com_o_delineamento_do_estudo_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:37:35	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Outros	12_Declaracao_Financiamento_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:37:20	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Orçamento	11_Decl_Orcamento_Estudo_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:36:38	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	10_Decl_441_Armaz_Uso_Amostras_Biologicas_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:36:07	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Declaração do Patrocinador	09_Decl_Assistencia_Patrocinador_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:35:38	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	08_Decl_confidencialidade_e_acesso_dados_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:34:58	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	07_Justificativa_Placebo_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:34:34	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	06_Decl_Registro_da_Medicacao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:34:05	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	05_Decl_Obtencao_TCLE_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:32:55	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	04_Decl_Atendimento_Resolucoes_Brasileiras_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:31:41	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Outros	03_Carta_submissao_FAVIPIRAVIR_PlatVPPCB.pdf	30/04/2021 17:30:49	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Folha de Rosto	VPPCB_Fiocruz_FolhaDeRosto_assinada.pdf	30/04/2021 17:29:50	CRISTIANE SIQUEIRA DO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Favipiravir_Protocolo_V2_0_19_abr_2021.docx	30/04/2021 16:42:55	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Favipiravir_Protocolo_V2_0_19_abr_2021.pdf	30/04/2021 16:42:45	CRISTIANE SIQUEIRA DO VALLE	Aceito

Outros	VPPCB_Fiocruz_FolhaDeRosto_em_branco.pdf	30/04/2021 10:53:23	Andre Bastos Daher	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 08 de Julho de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))