

**VOTO Nº Nº 140/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.913779/2021-17

Expediente nº 1823799/21-1

Analisa a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Regkirona (Regdanvimabe) da empresa Celltrion Healthcare.

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

1. RELATÓRIO

No dia 12 de maio de 2021, por meio do sistema DATAVISA, expediente nº 1823799/21-1, foi protocolada pela empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental para o medicamento Regkirona (regdanvimabe).

No mesmo dia do protocolo, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON iniciaram suas avaliações, simultaneamente, com a urgência que a solicitação requer. As avaliações dessas Gerências Gerais estão presentes nos pareceres emitidos, constantes no processo.

A previsão legal para autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Lei nº 14.124 de 10 de março de 2021, regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 475/2021 de 10 de março de 2021, que estabeleceu os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional, decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nessa estratégia regulatória, foi publicada o Guia nº 49/2021 que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

Ante ao exposto, está em deliberação nesta Diretoria Colegiada os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente ao medicamento antivirótico Regdanvimabe (Regkirona), da empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA., com as seguintes especificações:

- **Nome Comercial:** Regkirona

- **Fabricantes:**

IFA:

- CELLTRION, Inc., Plant 1 (CLT1) 23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul;

Produto Acabado:

- CELLTRION, Inc., Plant 2 20, Academy-ro 51 Beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul;
- Samsung Biologics Co. Ltd. 300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Coreia do Sul

Embalagem Secundária:

- CELLTRION, Inc., Plant 2 20, Academy-ro 51 Beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul
- CELLTRION Pharm, Inc.82, 2 Sandan-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, 28117, Coreia do Sul

- Indicação proposta:

Regdanvimabe é indicado para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos que não necessitam de suplementação de oxigênio, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e que apresentam alto risco de progressão para COVID-19 grave. Alto risco é definido como pacientes que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 ;
- doença renal crônica;
- diabetes;
- doença imunossupressora ou pacientes que estejam, no momento, recebendo tratamento imunossupressor;
- possuam 65 anos de idade ou mais;
- possuam 55 anos de idade ou mais e tenham:

i) doença cardiovascular ou hipertensão; ou

ii) doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.

É importante ressaltar que também existem contraindicações, ou seja, existem limitações associadas ao REGKIRONA. Este medicamento não está indicado para uso em pacientes que:

- estejam hospitalizados devido a complicações da COVID-19;
- necessitem de oxigenoterapia devido à COVID-19; ou
- requeiram um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido à COVID-19, em pacientes submetidos à oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19.

Gravidez

Não foram realizados estudos reprodutivos e de desenvolvimento com Regdanvimabe. Os anticorpos são conhecidos por cruzar a barreira placentária, portanto, Regdanvimabe tem potencial para ser transferido da mãe para o feto, no entanto, é desconhecido se essa transferência fornece qualquer benefício ou risco. Tendo em vista o limitado conhecimento sobre o produto, seu uso na gravidez só deve ser considerado se o possível benefício para o paciente for superior a eventuais riscos para o feto.

Amamentação

Não há dados referentes à excreção do Regdanvimabe no leite humano, tampouco sobre os efeitos nos amamentados ou na produção de leite.

Fertilidade

No estudo de toxicidade de dose repetida em primatas não humanos, nenhum efeito adverso foi observado nos órgãos reprodutivos de machos ou fêmeas, não obstante, não há estudos conclusivos quanto aos impactos na fertilidade.

- Posologia proposta:

A dose recomendada é uma dose única de 40 mg/kg. Este medicamento deve ser administrado após teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 7 dias após o início dos sintomas.

- Prazo de validade e cuidados de conservação:

12 (doze) meses devendo ser armazenado em condições refrigeradas, entre 2°C e 8°C até o momento da utilização. Manter o frasco na caixa do produto para protegê-lo da luz.

- Restrições de uso

Medicamento com destinação institucional e comercial, preferencialmente para uso em programas de saúde pública no combate ao coronavírus Sars-Cov-2. USO RESTRITO A HOSPITAIS, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O medicamento, não poderá ser vendido em farmácias ou drogarias.

2. ANÁLISE

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 subsidiada e sustentada em uma avaliação que se orienta pela ponderação dos potenciais benefícios para a saúde pública em comparação aos eventuais riscos sanitários, decorrentes da autorização de uso de um medicamento na condição emergencial.

Os pareceres técnicos foram emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa. Especificamente, a avaliação da autorização de uso emergencial deste medicamento envolveu uma rigorosa avaliação dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como dados adicionais sobre segurança, eficácia, qualidade e do plano de gerenciamento de riscos.

O Regdanvimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina humana recombinante G), com atividade contra o SARS-CoV-2. Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína que foi projetada para se ligar a uma estrutura específica (chamada antígeno). O regdanvimabe foi desenvolvido para se ligar à proteína spike do SARS-CoV-2 e bloquear a ligação dessa proteína viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), prevenindo assim a entrada viral e a infecção de células humanas. Espera-se que isso reduza a necessidade de hospitalização em pacientes com COVID-19 leve a moderado.

No cenário internacional, em 05 de fevereiro de 2021, o Ministério de Segurança de Alimentos e Medicamentos Sul-coreano (South Korean Ministry of Food and Drug Safety - MFDS) aprovou condicionalmente o Regdanvimabe para uso emergencial em pacientes com quadro leve da doença, com mais de 60 anos de idade e com condições médicas subjacentes (diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas) e para pacientes com mais de 18 anos com COVID-19 moderada, sujeitos à apresentação de resultados de ensaios clínicos de fase II/III.

Em março de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA) emitiu parecer científico apoiando o uso do Regdanvimabe como uma opção de tratamento para pacientes com COVID-19 confirmada que não requerem suplementação de oxigênio e com alto risco de progredir para COVID-19 grave. Importante destacar que esse parecer científico não se trata de Autorização de Uso ou Registro sanitário. Assim,

ele fornece uma opinião harmonizada a nível da União Europeia sobre a eficácia, qualidade e segurança do Regdanvimabe e pode ser considerada pelos Estados-Membros em sua tomada de decisão quanto à utilização a nível nacional, antes da aprovação do registro do medicamento. A análise ocorreu sob o mecanismo de revisão contínua da EMA, para acelerar a avaliação formal de registro de medicamentos promissores durante uma emergência de saúde pública. O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) avaliou os dados e recomendou o seu uso nos países europeus de forma emergencial.

Em julho de 2021, a autoridade reguladora da indonésia aprovou o uso emergencial do Regdanvimabe para covid-19. Neste mesmo mês, a Agência Canadense (Health Canada) iniciou o processo de revisão continuada pela via prioritária para regdanvimabe, para o tratamento de Covid-19.

Até o momento, não há registro sanitário definitivo aprovado de Regdanvimabe em nenhuma autoridade regulatória.

Esse pedido de autorização de uso emergencial foi extensivamente avaliado e contou com estratégias de reliance, em que a Anvisa, para fins de tomada de decisão, reconhece e dá o devido peso às decisões já exaradas por outras Agências regulatórias, equivalentes à Anvisa. Possibilitando, uma atuação ágil, transparente e comprometida com o enfrentamento da Pandemia.

Convergente com outras autoridades regulatórias e alinhado às ações de promoção para ampliar o acesso a medicamentos para o combate da Covid-19, foi realizada reunião prévia com a empresa antes da submissão de todos os dados e estudos para fins dessa autorização. Neste contexto, novamente incorporo na integralidade os pareceres técnicos constantes no processo da autorização temporária de uso emergencial, bem como as apresentações aqui realizadas pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária - GGFIS e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMon.

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 empresa apresentou, neste pedido de uso emergencial, a documentação exigida no Guia nº 49/2021, juntamente com as certificações de boas práticas de fabricação concedidas pela Anvisa, o que permitiu a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitir o PARECER Nº 9/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA que concluiu que as informações prestadas apontam um cumprimento aceitável das BPF's para justificar o uso emergencial do medicamento Regkirona® (regdanvimabe), no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.

Contudo, a GGFIS manifestou que tal aprovação deve ficar condicionada ao fortalecimento da avaliação, análise de risco e implementação de estratégias de mitigação quanto à prevenção da contaminação cruzada entre Regdanvimabe e outros produtos fabricados nas empresas envolvidas (Celltrion. Inc plantas I e II, Samsung Biologics Co. Ltd). Tais ações devem incluir, minimamente, a avaliação de Regdanvimabe como eventual novo pior caso frente aos procedimentos de limpeza, em função de seus dados toxicológicos e de solubilidade.

Destacou ainda que a inclusão de outras plantas na cadeia fabril deverá ser objeto de novo pedido de uso emergencial, especificamente para os locais e etapas de fabricação a serem incluídas, tal como uma fabricação alternativa do IFA biológico na Celltrion, Inc. plant II.

Quanto à **avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco**, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o PARECER SEI Nº 1552024/ANVISA, emitido pela Gerência de Farmacovigilância-GFARM, concluiu que o Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 1.0, do medicamento Regkirona® (regdanvimabe), no âmbito dos requisitos de farmacovigilância, se apresenta em conformidade com a RDC nº 475/2021, a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento indicam ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

No campo do monitoramento, essa relatoria apresenta uma breve consideração. Durante a fase de desenvolvimento de qualquer medicamento, um número limitado de voluntários selecionados é incluído nos ensaios clínicos e acompanhados por um período relativamente curto e em condições controladas. Como resultado, certos efeitos colaterais, particularmente raros ou muito raros, só surgem durante o uso na vida real, quando se amplia o uso a diferentes pessoas. Portanto, é esperado aumento do volume de notificações de suspeitas de reações adversas e outros dados de segurança. Assim, é essencial monitorar de perto a segurança e a manutenção da eficácia de qualquer medicamento depois de autorizado. Para tanto, é preciso estarmos alertas para a detecção imediata e avaliação de novas informações sobre a relação benefício-risco desse medicamento, deve ser ampliada a comunicação e adotado um alto nível de transparência. Essas medidas são fundamentais para proteger a saúde pública e garantir a confiança do público nos medicamentos autorizados e no sistema regulatório de vigilância.

Quanto à **avaliação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento**, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu dois pareceres:

- PARECER Nº 10/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA
- PARECER Nº 11/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA

Para a avaliação da substância ativa, a GPBIO considerou que o ativo foi desenvolvido a partir de estratégia diferenciada para antecipar o acesso deste tratamento aos pacientes. No contexto atual da pandemia, a abordagem apresentada parece ser substanciada de forma adequada, sem ser esperado impacto adverso na qualidade ou na segurança deste produto. Os resultados de caracterização e de comparabilidade serviram de subsídios para este entendimento. Novos dados poderão ser necessários na ocasião da análise do pedido de registro sanitário deste medicamento.

O insumo farmacêutico ativo é controlado, em termos de segurança quanto a agentes adventícios, e se mostra estável nas condições preconizadas. Alguns estudos ainda estão em andamento, devendo ser fornecidos no pedido do registro de Regkirona no Brasil.

É possível observar que o ativo Regdanvimabe possui padrões de qualidade satisfatórios no cenário corrente da pandemia.

O desenvolvimento do processo de fabricação e formulação do produto acabado foi baseado na experiência da empresa com outros anticorpos monoclonais já desenvolvidos e comercializados.

Por ser um medicamento para uso emergencial, existem alguns estudos ainda em andamento, como por exemplo estudos de estabilidade e qualificação de transporte. Para dar maior respaldo técnico e mitigar o risco da ausência desses dados, a empresa realizou vários estudos complementares durante o desenvolvimento do produto.

A GPBIO/GGMED conclui que a incompletude dos estudos de estabilidade e qualificação de transporte foram mitigadas por outras medidas apresentadas. Portanto, no que tange o conceito de medicamento para uso emergencial, aquela gerência entendeu que a relação benefício-risco é favorável para a qualidade do produto.

No contexto do uso emergencial, a GPBIO considerou que a documentação da qualidade avaliada foi satisfatória quanto aos aspectos de produção e de controle de qualidade, sendo adequado a concessão de prazo de validade de 12 meses para o medicamento quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.

Os estudos não-clínicos apresentados foram capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia desse anticorpo monoclonal. Os locais de ação propostos compreendem sítios diferentes da proteína spike do vírus, que possuem alguns epítomos em comum entre os anticorpos. Estudos não-clínicos in vitro e in vivo também indicam não haver sinais de aumento de infecção dependente de anticorpos (ADE).

Acerca do programa clínico, o estudo principal apresentado utilizou como desfecho primário a proporção de pacientes com hospitalização relacionada à COVID-19 (definida como maior ou

igual a 24 horas de atendimento agudo), suplementação de oxigênio ou óbito por qualquer causa até o vigésimo oitavo dia. Os dados clínicos do estudo de fase 2 e preliminares de fase 3 mostraram uma redução significativa deste desfecho com o uso do medicamento Regdanvimabe, quando comparado ao placebo.

Com base nos dados disponíveis atualmente, o perfil de segurança do medicamento parece ser bem tolerado. No grupo de tratamento combinado da Parte 3, os eventos adversos de maior frequência (relatados em 3 ou mais pacientes) foram erupção cutânea, náusea, tontura, doença do refluxo gastroesofágico, prurido e infecção do trato urinário.

Não existem dados, até o momento, sobre o uso do medicamento em grávidas, lactantes, pacientes com doença hepática moderada ou grave e pacientes com doença renal grave. Além disso, existe um risco teórico de que a administração de anticorpos possa atenuar a resposta imune endógena ao SARS-CoV-2 e tornar os pacientes mais suscetíveis à reinfeção.

Com relação aos aspectos clínicos, os resultados de eficácia apresentados demonstram a relevância clínica do tratamento proposto, o qual foi capaz de diminuir o risco de hospitalização de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de Covid-19 na forma grave. No entanto, estes resultados clínicos refletem o estudo que foi desenvolvido a partir de cepas e sequências do Sars-Cov-2 predominantes na Coreia do Sul.

Inicialmente a GPBIO se manifestou no Parecer 10/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, opinando desfavoravelmente à autorização de uso emergencial deste medicamento, uma vez que os dados apresentados na submissão não demonstravam precisamente uma capacidade do Regdanvimabe em neutralizar a variante gama (P.1). Os especialistas da GPBIO indicaram este dado como de extrema relevância, considerando que esta cepa constitui variante dominante no Brasil atualmente, de acordo com os dados de monitoramento epidemiológico.

Na data de 29 de julho de 2021, a CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DO BRASIL LTDA apresentou aditamento, expediente nº 2965387/21-8, relativo ao produto Regkirona® (regdanvimabe), apresentando novos dados de estudos não-clínicos in vivo, acerca da variante P.1 (gama) e da variante B.1.617.2(delta). Apresentou dados atualizados do estudo clínico (CT-P59 3.2 Parte 1 e Parte 2). Por consequência, a empresa também apresentou um novo modelo de texto de bula para o medicamento.

Os novos dados apresentados, estudos in vivo adicionais em furões e camundongos transgênicos hACE demonstraram ação neutralizante do medicamento Regdanvimabe contra as variantes: beta (B.1.351), gama (P.1) e a delta (B.1.617.2) do Sars-Cov-2, com doses semelhantes à proposta clinicamente utilizada.

Os dados clínicos atualizados dizem respeito aos dados de segurança, imunogenicidade e desfechos secundários de eficácia do Estudo CT-P59 3.2: Parte 1 e Parte 2. De forma geral, os novos dados de segurança e imunogenicidade são semelhantes aos já apresentados na petição inicial e apontam que Regdanvimabe possui um perfil de segurança bem tolerado.

Quanto ao desfecho de eficácia primário, em pacientes com alto risco de progredir para COVID-19 grave, a proporção de óbitos e de pacientes com sintomas clínicos que necessitaram de hospitalização e oxigenoterapia devido à infecção por SARS-CoV-2 até o vigésimo oitavo dia, foi significativamente menor no grupo que utilizou o Regdanvimabe (40 mg/kg) em comparação com o grupo placebo, o que correspondeu a uma redução de 72% do risco de progressão da Covid-19.

Os resultados dos desfechos secundários atualizados corroboraram a eficácia já identificada nos desfechos primários, ou seja, a diminuição de hospitalização de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de Covid-19 grave. O tratamento com Regdanvimabe também foi capaz de prevenir que os pacientes progredissem para sintomas mais graves. Ademais, o tratamento com Regdanvimabe reduziu o tempo de recuperação clínica para todos os pacientes.

Os novos dados não-clínicos demonstraram a potência neutralizante in vivo de Regdanvimabe contra as variantes beta, gama e delta. Contudo, ainda permanece certo grau de incerteza acerca da eficácia clínica em humanos na infecção por estas variantes. A magnitude da redução na suscetibilidade in vitro foi relativamente alta (redução de 137 vezes utilizando teste de microneutralização com vírus autêntico e redução de 35 vezes utilizando teste com pseudovírus para a variante P1).

Entretanto, é importante também ponderar que, na época da execução do estudo clínico de eficácia e segurança (fase 3), as variantes gama, beta e delta não circulavam nos locais onde os estudos foram realizados. Assim, a eficácia clínica inicialmente confirmada ainda não pode ser indubitavelmente extrapolada às variantes supracitadas.

No caso de uma eventual aprovação do uso emergencial deste medicamento por essa Diretoria Colegiada, **há necessidade de adequação do texto de bula com relação à:**

- Alteração do item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR da bula do profissional de saúde para: "o uso deste medicamento deve ser administrado assim que possível após teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 7 dias após o início dos sintomas".

Por todo o exposto, a GPBIO concluiu, com base na totalidade das evidências apresentadas e considerando os dados complementares pré-clínicos e clínicos, que os benefícios do uso do medicamento podem potencialmente superar os seus riscos no contexto de uso emergencial devido à pandemia de Sars-Cov-2.

Nesta mesma direção, baseado na totalidade das evidências apresentadas e nos dados complementares pré-clínicos e clínicos, entende-se que os benefícios do uso do medicamento podem potencialmente superar os seus riscos no contexto de uso emergencial devido à pandemia de Sars-Cov-2. Os dados complementares in vivo reduzem a incerteza acerca da eficácia do medicamento contra as variantes gama e delta, por serem mais preditivos de resposta clínica, se comparados aos dados in vitro.

Desta maneira, 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 corrobora com a avaliação dos especialistas, a qual conclui que esse anticorpo monoclonal atende às expectativas desta Agência quanto aos requisitos mínimos de qualidade, segurança e eficácia no contexto do uso emergencial. Assim, se autorizada hoje, iremos adicionar mais um medicamento no portfólio dos procedimentos médicos para combater essa pandemia.

Espero que essa autorização possa ajudar a aliviar a carga em nosso sistema de saúde. A Agência deve usar de todas as vias possíveis para fazer com que novos tratamentos estejam disponíveis para os pacientes o mais rápido possível, enquanto continua a estudar a segurança e eficácia desses tratamentos para que seja permitido o registro sanitário.

Assim, destaco a essa colegiada que uma autorização de uso emergencial desse anticorpo monoclonal oferece aos profissionais de saúde mais uma ferramenta no combate à pandemia.

Reitero 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, concluo que o Regdanvimabe é potencialmente eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 nas condições preteritamente informadas.

Contudo, alerto que:

- 1 - a Anvisa não está autorizando o uso de Regdanvimabe para prevenir COVID-19; e
- 2 - o paciente deve aguardar um período de 90 dias após a administração do medicamento para receber a vacina para SARS-CoV-2.

Atualmente, não há dados sobre a segurança e eficácia das vacinas em pessoas que receberam anticorpos monoclonais como parte do tratamento contra a COVID-19. Portanto, antes de se

vacinar, o paciente deve ser avaliado por um médico.

Como já realizado para todas as vacinas e medicamentos autorizados, a Anvisa deve continuar monitorando de perto a segurança do medicamento Regdanvimabe no Brasil e trabalhando em estreita colaboração com outras autoridades e com a empresa detentora da autorização.

Quando o medicamento estiver em uso, a empresa é legalmente obrigada a enviar relatórios de eventos adversos à Anvisa. A empresa deve acompanhar os participantes do ensaio clínico, submeter o relatório final e comunicar quaisquer alertas de qualidade, segurança e eficácia à Anvisa, garantindo que os benefícios do medicamento continuem a superar os riscos. Essas ações contribuem com o monitoramento a que este medicamento está sujeito, permitindo que novas informações de segurança sejam rapidamente identificadas. Destaco também, a importância da atuação dos profissionais de saúde para a realização da notificação de quaisquer suspeitas de reações adversas.

Importante lembrar que a Anvisa pode estabelecer novas condições ou exigências sanitárias a qualquer momento, como, por exemplo, que a empresa adote outras medidas de mitigação de riscos e o envio de informações adicionais de segurança. A Anvisa continuará revisando os dados de segurança assim que estiverem disponíveis, e, se necessário, adotará medidas protetivas de natureza cautelar para salvaguardar a saúde pública.

Ressalvadas algumas incertezas ainda existentes pelo estágio de desenvolvimento, essa relatoria entende que os benefícios conhecidos e potenciais do medicamento superam os riscos, atendendo a critérios mínimos de qualidade, segurança e eficácia para ser autorizado e permitido o uso emergencial no Brasil.

Nesta mesma linha, também foi considerado nesta avaliação:

- que a epidemia da síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, aumentou a conscientização sobre a necessidade de agir mais rapidamente para lidarmos com o novo coronavírus;
- que a exposição a um patógeno emergente gera uma resposta de anticorpos que pode ser usada para prevenir e tratar a infecção. Esses anticorpos podem ter uma alta especificidade para um alvo, ter poucos efeitos colaterais e serem úteis para ampliar o arsenal terapêutico. Assim, o Regdanvimabe, pode se juntar aos anticorpos monoclonais já aprovados contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína de pico viral do SARS-CoV-2 (por exemplo, bamlanivimabe/etesevimabe e casirivimabe/imdevimabe) que foram selecionados a partir do repertório de anticorpos de células B de pacientes convalescentes;
- que a imunoterapia passiva empregando anticorpos monoclonais (“mabes”) é mais específica, precisa e segura;
- que a tempestade de citocinas, um evento imunológico observado nas complicações da COVID-19, também indicam um alvo para a atuação farmacológicas dos mabes;
- que é promissor o uso dos anticorpos monoclonais, sendo necessário ampliar a investigação dos aspectos clínicos e desenvolver estratégias para implantá-los efetivamente na prática clínica;
- os resultados preliminares, a autorização concedida pela EMA, a avaliação da Coreia do Sul e o aceite para revisão do Heath Canada;
- as avaliações quanto às boas práticas de fabricação, à qualidade, segurança e eficácia;
- o plano de minimização de riscos e o programa de monitoramento;
- que a variante delta é uma cepa do SARS-CoV-2 emergente no Brasil, com potencial de ser altamente transmissível e contagiosa, podendo levar a novas ondas de infecção em todo o mundo; e

- que é importante expandir o arsenal de terapias com anticorpos monoclonais e que estes devem permanecer eficazes contra as variantes emergentes do novo coronavírus.

Reitera-se que, baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, a empresa Celltrion deve ainda continuar a gerar dados para obter o registro sanitário junto à Anvisa, ocasião em que se avaliará dados adicionais clínicos e de qualidade.

Engajamento e colaboração com as partes interessadas, incluindo os pacientes, profissionais de saúde, empresa e parceiros internacionais facilitam a comunicação rápida e efetiva, aprimorando a adoção de medidas pelos processos de farmacovigilância.

Novamente, recomenda-se que o acompanhamento dos participantes do estudo clínico deve ser contínuo. Além disso, a empresa Celltrion Ltda deve:

1. garantir que todo o ciclo de vida do medicamento esteja em conformidade sanitária, e que os lotes sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação;
2. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
3. monitorar o perfil de segurança e eficácia do medicamento frente às novas cepas variantes do novo coronavírus; e
4. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança do produto.

Ressalta-se que esta autorização, caso aprovada pela DICOL, será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

Antes de proferir meu voto, faço mais uns destaques, caso essa autorização de uso emergencial seja concedida, esse medicamento se tornará o quarto aprovado pela Anvisa, com indicações de uso especificamente contra a Covid-19, junto com o Remdesivir, a associação de casirivimabe e imdevimabe e a associação de banlanivimabe e etesevimabe, recentemente aprovados por essa Anvisa.

Importante ponderar que a COVID-19 ainda é uma grande ameaça à saúde da população mundial, embora as vacinas já estejam disponíveis. O risco tem correlação com o atraso em se alcançar uma ampla cobertura vacinal, aliado com a patogenicidade agressiva nos casos mais graves da infecção por SARS-CoV-2, que ainda estão se espalhando pelo mundo. Sabemos que os anticorpos monoclonais (mabes) são uma abordagem farmacológica importante para o tratamento de pacientes em risco de desenvolver consequências graves da COVID-19. Os resultados dos ensaios clínicos mostraram uma redução dos danos pulmonares, diminuição da viremia e do risco de hospitalização, o que levou agências reguladoras como FDA, EMA e ANVISA a aprovar esse tipo de medicamento para o uso emergencial em casos específicos. Neste cenário, entendo que este medicamento poderá reforçar o arsenal terapêutico a ser disponibilizado à sociedade para o enfrentamento dessa pandemia, fazendo coro com as cinco vacinas e os três medicamentos já autorizados pela Agência brasileira.

Os anticorpos monoclonais (“mabes”) representam uma classe terapêutica promissora para o tratamento da COVID-19, e, em linhas gerais, tem como alvo a proteína spike, que é crítica para a infecção celular na fase aguda da doença. O uso de mabes como estratégia terapêutica deve buscar equilibrar as vantagens e desvantagens, destacadamente, a relação quanto ao alvo terapêutico, a meia-vida plasmática longa, o alto custo dessa classe e as reações adversas.

Novamente, chamo atenção para a extrema especificidade de interação dos mabes com o alvo terapêutico, que implica em necessidade de contínuo monitoramento quanto à eficácia terapêutica frente às novas cepas virais.

Repiso que a vacinação massiva e o desenvolvimento de intervenções eficazes oferecem a esperança de acabar com o dano global da pandemia de COVID-19. No entanto, as variantes de SARS-CoV-2 de crescimento rápido podem comprometer as vacinas existentes e as terapias com anticorpos

monoclonais (mabes). As ameaças potenciais de mutações que ocorrem com frequência no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike SARS-CoV-2, para muitos mabes são, em ensaios clínicos, desconhecidas. Assim, a vigilância e a reavaliação devem ser permanentes por parte das empresas e das autoridades reguladoras por todo mundo.

Por fim, destaco que, embora a resposta da Anvisa à emergência de saúde pública da COVID-19 seja uma prioridade, a Agência também está comprometida em fortalecer as ações de saúde pública e construir resiliência, respondendo as demandas segundo os interesses da sociedade.

Reitero que a autonomia, a busca pelo conhecimento e a dedicação da atuação da vigilância sanitária mantêm o tom da luta pela saúde pública e pela superação dessa pandemia.

3. VOTO

Pelo exposto, voto pela **Aprovação** da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento antivirótico Regkirona (regdanvimabe), da empresa CELLTRION HEALTHCARE.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 11/08/2021, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1559268** e o código CRC **79E18073**.