

VOTO Nº 122/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.912054/2022-84

Expediente nº 1172072/22-1

Analisa a solicitação de excepcionalidade referente à extensão do prazo de validade do medicamento Regkirona (regdanvimabe).

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se da solicitação encaminhada pela empresa Celltrion Healthcare referente à extensão de prazo de validade (de 15 para 18 meses) do medicamento Regkirona (regdanvimabe), com o objetivo de que o estoque remanescente no Brasil ainda possa ser utilizado até o fim de junho de 2022.

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) procedeu a análise da documentação submetida e emitiu o **DESPACHO Nº 94/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1897998)**, junto ao processo SEI nº 25351.912054/2022-84.

Está em deliberação os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente aos dados de estabilidade do medicamento Regkirona (regdanvimabe) da empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS 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: doença cardiovascular ou hipertensão; ou, 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:

15 (quinze) 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 foi autorizado para ser vendido em farmácias ou drogarias.

Atualmente o medicamento REGKIRONA (Rengdavimabe) encontra-se com a Autorização de Uso Emergencial suspensa, nos termos do VOTO N° 71/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (1817439), deliberado em 28/03/2022, que concluiu que:

*“...voto pela **suspensão temporária da Autorização de Uso Emergencial do medicamento Regkirona (regdanvimabe)** até que sejam apresentados dados que comprovem a eficácia do medicamento contra a variante Ômicron do Sars-Cov-2 ou outra variante de preocupação que venha a se tornar predominante no Brasil.*

Caso haja lotes do medicamento em território brasileiro a empresa deve fazer a devida comunicação aos profissionais de saúde quanto ineficácia do medicamento contra a variante Ômicron, no sentido de somente fazer uso do medicamento quando o paciente tiver sido infectado por alguma variante do Sars-Cov-2 susceptível à Regkirona (regdanvimabe).”

Esse é o relatório, passo à análise.

2. Análise

A Gerência de Produtos Biológicos procedeu a análise da documentação submetida junto à este pedido de excepcionalidade, 1888142, 1888145, 1888144 e 1888146 para o produto Regkirona (regdanvimabe) e se manifestou de forma favorável à ampliação do prazo de validade até 18 meses, de acordo com os dados de estabilidade do produto apresentados, emitindo o DESPACHO N° 94/2022/SEI/GPPIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1897998), com as seguintes considerações:

“...Anteriormente, quando a AUE do produto Regkirona (regdanvimabe) ainda estava vigente, a GPPIO avaliou e emitiu parecer favorável quanto à ampliação da validade de 12 para 15 meses. Na ocasião, fez as seguintes colocações:

Por ser um medicamento desenvolvido recentemente para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, só existem dados de estabilidade de longa duração que contemplam o período de até 15 meses armazenado entre 2 e 8°C (Processo 2). Para os lotes fabricados pelo Processo 3 (loais de fabricação CLT2 e SBL) – processo comercial, existem dados de 9 e 6 meses, respectivamente. Todos os resultados estão de acordo com as especificações e apresentam perfis de estabilidade satisfatórios. A empresa informou que continuará os estudos de estabilidade de longa duração conforme previsto no protocolo encaminhado na AUE, ou seja, até 48 meses. Os estudos acelerados e de estresse estão concluídos. (Documento 1710439)

Diante do exposto, o parecer da área técnica da GPBIO é favorável à aprovação do pleito objeto do expediente 4666771/21-2, considerando o contexto do uso emergencial. No entanto, devido à falta de uma normativa oficial que regulamente as alterações pós-aprovação de uso emergencial, encaminha-se esta petição para ciência e deliberação pela Diretoria Colegiada, sendo a recomendação da GPBIO para a sua aprovação, conforme o documento Relatório ampliação prazo de validade. (Documento 1711982)

No pleito ora apresentado, a empresa se vale da mesma estratégia aplicada anteriormente, mas com alguns dados complementares (1888142, 1888145, 1888144 e 1888146), ou seja, dados de estabilidade de longa duração (3 lotes) que contemplam o período de até 18 meses armazenado entre 2 e 8°C (Processo 2). Para os lotes fabricados pelo Processo 3 (locais de fabricação CLT2 e SBL) – processo comercial, existem dados de 12 (CTL2) e 9 meses (SBL), respectivamente. Todos os resultados estão de acordo com as especificações e apresentam perfis de estabilidade satisfatórios. A empresa informou que continuará os estudos de estabilidade de longa duração conforme previsto no protocolo encaminhado na AUE, ou seja, até 48 meses. Os estudos acelerados e de estresse estão concluídos.

Assim, diante do exposto, esta GPBIO entende não haver impedimentos técnicos, em termos de qualidade, para a ampliação do prazo de validade de 15 para 18 meses para o produto Regkirona (regdanvimabe).

Para concluir, esta GPBIO destaca que a empresa solicitou que este prazo seja aplicável aos lotes do estoque remanescente que estão no Brasil, com prazo de validade encerrado em 31.03.2022, assim entendemos tal pedido precisa ser avaliado pela GGFIS.”

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária também se manifestou a respeito desse pedido através da NOTA TÉCNICA N° 56/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1899998), que concluiu:

“....Considerando que a GPBIO aprovou o novo prazo, é aceitável afirmar que estes possuem a validade de 3 meses adicionais, a despeito da data impressa no material de embalagem.

*Quanto a estratégia de informação, apesar e não termos recebidos os detalhes, indicamos que o procedimento de se **afixar uma etiqueta atualizando os dados no material em estoque, trata-se de procedimento aceitável** para deixar a informação correta. Adicionalmente estes lotes devem ser **acompanhados de carta explicativa, referenciando a decisão da Anvisa que atualizou os prazos de validade.**”*

Cabe destacar aqui que este medicamento está com a sua Autorização de Uso Emergencial suspensa, devido à ineficácia do medicamento contra a variante ômicron do Sars-Cov-2. A autorização de uso emergencial do medicamento Regkirona foi suspensa em 28/03/2022 nos termos do VOTO N° 71/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (1817439), que em síntese

concluiu que:

*“...voto pela **suspensão temporária da Autorização de Uso Emergencial do medicamento Regkirona (regdanvimabe)** até que sejam apresentados dados que comprovem a eficácia do medicamento contra a variante Ômicron do Sars-Cov-2 ou outra variante de preocupação que venha a se tornar predominante no Brasil.*

Caso haja lotes do medicamento em território brasileiro a empresa deve fazer a devida comunicação aos profissionais de saúde quanto ineficácia do medicamento contra a variante Ômicron, no sentido de somente fazer uso do medicamento quando o paciente tiver sido infectado por alguma variante do Sars-Cov-2 susceptível à Regkirona (regdanvimabe).”

Considerando que as variantes de preocupação anteriores à ômicron estão em baixíssima prevalência no Brasil e a indisponibilidade de testes rápidos para identificação dessas variantes, o uso do produto no Brasil, nesse momento epidemiológico, o uso desse medicamento somente está indicado quando o paciente estiver infectado por alguma variante do Sars-Cov-2 susceptível à Regkirona (regdanvimabe).

Ressalto que há outros tratamentos aprovados para uso no Brasil para o tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, como o anticorpo monoclonal Sotrovimabe, que manteve atividade contra a variante ômicron, e o medicamento rendesivir.

A COVID-19, que foi declarada como Pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde, ainda se encontra em um momento preocupante e delicado, com mais de 30 milhões de casos confirmados e mais de 664 mil óbitos no Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde até 16/05/2022, o que o torna o segundo país com maior número absoluto de mortes causadas pela COVID-19 no mundo.

Apesar do advento e crescente disponibilidade das vacinas, o programa nacional de imunização ainda está em andamento. Além disso, existem indivíduos que não podem receber a vacina ou que historicamente não respondem satisfatoriamente às mesmas e, portanto, as terapias ambulatoriais para o tratamento de pacientes já infectados pelo SARS-CoV-2 são de fundamental importância neste cenário.

Os anticorpos monoclonais são proteínas fabricadas em laboratório que imitam a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos nocivos, como vírus, como o SARS-CoV-2. E, como outros organismos infecciosos, o SARS-CoV-2 pode sofrer mutações ao longo do tempo, impactando na eficácia de alguns tratamentos que não funcionam contra certas variantes, como a Ômicron. Este é o caso do medicamento Regkirona (regdanvimabe).

Embora seja fundamental que tenhamos maneiras de tratar os pacientes com a Covid-19, os tratamentos autorizados não substituem a vacinação em indivíduos para os quais a vacina contra a Covid-19 é recomendada. Os dados demonstraram que as vacinas disponíveis permanecem seguras e eficazes podem reduzir o risco de desenvolver a Covid-19 e progredir para a doença grave associada, incluindo hospitalização e morte.

Essa é a análise desta relatoria, seguindo para o voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, voto pela **ampliação do prazo de validade do medicamento**

Regkirona (rengdavimabe) para 18 meses, para os lotes que estão em território nacional, mesmo que estejam rotulados com prazo de validade menor, **desde que a empresa faça a devida comunicação aos profissionais de saúde quanto ineficácia do medicamento contra a variante Ômicron**, no sentido de somente fazer uso do medicamento quando o paciente tiver sido infectado por alguma variante do Sars-Cov-2 susceptível à Regkirona (regdanvimabe).

A empresa deve ainda, fazer a comunicação os profissionais da saúde e pacientes por meio de **carta explicativa referenciando a decisão da Anvisa que atualizou o prazo de validade do medicamento Regkirona (rengdavimabe) e afixar etiqueta na rotulagem do medicamento atualizando os dados de validade.**

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

Solicito a inclusão deste em Circuito Deliberativo para deliberação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/05/2022, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 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 **1902347** e o código CRC **4A68C3BD**.