



Uso emergencial de sotrovimabe GlaxoSmithKline Brasil Ltda

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>



Descrição do Produto

Anticorpo monoclonal IgG1 humano, que têm a capacidade de se ligar a um domínio de ligação a receptor (RBD) da proteína da espícula (spike protein) do vírus SARS-CoV-2.

Bloqueia a ligação dessa proteína viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), prevenindo assim a entrada viral e a infecção de células humanas.



Indicação Terapêutica

- Tratamento da COVID-19 em adultos e pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais que pesem no mínimo 40 kg) 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.

* Fatores de alto risco: idade avançada, obesidade, doença cardiovascular, incluindo hipertensão, doença pulmonar crônica, incluindo asma, diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise, doença hepática crônica, imunossuprimido.



Indicação Terapêutica

- Produto não recomendado para pacientes graves.
 - Anticorpos monoclonais como sotrovimabe, podem estar associados a **piora nos desfechos clínicos quando administrados em pacientes hospitalizados** com COVID-19 que necessitam de suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica.



Posologia

- O tratamento deve ser iniciado assim que possível após o teste viral positivo para SARS-CoV-2 e preferencialmente dentro de 5 dias do início dos sintomas;
- A dose recomendada é de 500 mg de sotrovimabe como uma infusão intravenosa única.



Restrições de Uso

- Uso restrito a hospitais e sob prescrição médica;
- Venda proibida ao comércio;
- Uso adulto e pediátrico a partir de 12 anos e acima de 40kg.

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



Desenvolvimento Farmacêutico

O medicamento é uma solução para diluição para infusão, apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola de vidro de 8mL contendo 500 mg de sotrovimabe (62,5 mg/mL).

- Excipientes: histidina, monoclórato de histidina monoidratado, polissorbato 80, sacarose e água para injeção.



Principais Aspectos Avaliados Quanto ao Desenvolvimento

- Caracterização da substância ativa, processo de fabricação, estratégia de controle do processo, comparabilidade entre locais de fabricação, controle de qualidade, estabilidade, condições de transporte.



Estabilidade do Produto Terminado

- Prazo de validade considerado para aprovação: **12 meses quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.**
- Se a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura até 25 °C ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C) do momento da diluição até o final da administração.
- Não congelar. Proteger da luz.

Análise de Eficácia e Segurança



Estudos Não-Clínicos

- Os estudos não-clínicos apresentados foram **capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia** do sotrovimabe;
- Estudos não-clínicos *in vitro* e *in vivo* também indicam **não haver sinais de aumento de infecção dependente de anticorpos (ADE)**;



Estudos Clínicos

- Análise de eficácia baseada no estudo COMET-ICE: estudo de fase 2/3 para avaliar a eficácia e segurança do sotrovimabe em adultos com COVID-19 confirmada (doença inicial leve com menos de 5 dias de sintomas) em alto risco de progressão da doença.
- Análise de segurança incluiu dados de outros 3 estudos além do estudo de fase 2/3: COMET-PEAK (Parte A), ACTIV-3-TICO e BLAZE-4.



Estudos Clínicos

- O estudo de fase 2/3 incluiu 1.057 pacientes;
- A maioria dos participantes foi recrutada em locais na América do Norte.
 - EUA (953 [90%]), Canadá (52 [5%]), Espanha (29 [3%]), Brasil (22 [2%]) e Peru (1 [<1%]).



Estudo Clínico - Eficácia

- O tratamento resultou em uma **redução clínica e estatisticamente significativa** na proporção dos participantes com COVID-19 leve ou moderado progredindo para os eventos de:
 - i) hospitalização nas 24 horas ou
 - ii) morte de qualquer causa até o dia 29 quando comparado com o placebo
- Redução do risco relativo ajustado: 79% (IC 95%: 50%, 91%); $p < 0,001$.



Estudo Clínico - Segurança

- De acordo com os dados apresentados, 8 pacientes (2%) em cada grupo de tratamento tiveram um EA considerado relacionado ao tratamento;
- Nenhum desses eventos no grupo sotrovimabe foi considerado grave;
- Dados limitados.

Incertezas e conclusões



Incertezas sobre a avaliação de qualidade

- **A segurança relativa e atividade de variantes da substância ativa não foram determinadas.**
- **Necessidade de revisão dos ensaios e especificações de controle de qualidade para o registro do produto.**



Incertezas sobre a avaliação clínica

- Não há dados de eficácia e segurança do produto na população pediátrica a partir de 12 anos de idade;
- Há incertezas quanto à real eficácia do produto frente às variantes do vírus - no entanto, estudo in vitro não indicam perda de eficácia.
- A imunogenicidade continuará a ser avaliada no estudo COMET-ICE, **contudo o produto é de dose única;**
- **O uso em mulheres grávidas deve ser feito com cautela,** uma vez que há dados limitados do uso do produto nessa população.



Conclusão benefício-risco

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



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Conclusão benefício-risco

- Dada a atual situação de emergência, considera-se que as incertezas identificadas podem ser resolvidas após a autorização por meio da **continuação dos estudos clínicos em andamento e do monitoramento da eficácia do medicamento frente às novas variantes.**



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa