

**VOTO Nº Nº 159/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.920551/2021-75

Expediente nº 2806752215

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Sotrovimabe da empresa GlaxoSmithkline Brasil.

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).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

No dia 19 de julho de 2021, por meio do sistema DATAVISA, expediente nº 2806752215, foi protocolada pela empresa GlaxoSmithkline Brasil Ltda a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental para o medicamento Sotrovimabe.

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 nos autos do processo administrativo.

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, 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 publicado 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 anti-infeccioso de uso sistêmico Sotrovimabe, da empresa GlaxoSmithkline Brasil Ltda, com as seguintes especificações:

- **Nome do princípio ativo:** Sotrovimabe

- **Fabricantes:**

IFA:

- WuXi Biologics Co., Ltd. (Endereço 108 Mei Liang Road, Mashan, Binhu District, Wuxi, 214092, China)

Formulação e Embalagem do Produto Acabado:

- GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. (Endereço Strada Provinciale Asolana, 90 – 43056 S. Polo di Torrile - Parma, Itália)

- **Indicação proposta:**

Sotrovimabe é indicado para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40kg, com resultado positivo de teste viral para SARS-CoV-2 e que estão em risco de progressão para COVID-19 grave.

As seguintes condições médicas e fatores podem colocar adultos e adolescentes em alto risco de progressão para COVID-19 grave:

- idade avançada (≥ 65 anos de idade);
- obesidade ou excesso de peso (por exemplo, adultos com IMC > 25 kg/m², ou se 12 a 17 anos de idade, com IMC ≥ 85 percentis para sua idade e sexo com base nas tabelas de crescimento do *Center of Disease Control (CDC)* (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm);
- gravidez;
- doença renal crônica;
- diabetes;
- doença imunossupressora ou tratamento imunossupressor;
- doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão;
- doenças pulmonares crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma [moderada a grave], doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar);
- anemia falciforme;
- distúrbios do neurodesenvolvimento (paralisia cerebral) ou outras condições que conferem complexidade médica (por exemplo, síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves); ou
- ter uma dependência relacionada a cuidado médico (traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva [não relacionado ao COVID-19]).

- **Contra-indicação**

Este medicamento não está indicado para uso em pacientes que:

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

- **Gravidez, Amamentação e Fertilidade**

Nenhuma gravidez foi relatada nos estudos clínicos submetidos. Não existem dados sobre a presença de sotrovimabe no leite humano, no entanto, as imunoglobulinas humanas G podem potencialmente atravessar a barreira placentária e alcançar o feto. A administração do medicamento em grávidas requer avaliação do benefício/risco para o feto e para a mãe.

Mulheres com COVID-19 que estão amamentando devem seguir as orientações das diretrizes clínicas para evitar a exposição do bebê à COVID-19.

Não existem dados sobre os efeitos de sotrovimabe na fertilidade humana.

Dos 430 participantes em tratamento com sotrovimabe, 20% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham mais de 70 anos. Os dados em idosos são limitados e as diferenças na farmacocinética entre os mais jovens e os idosos não foram avaliadas. Todavia, nenhuma preocupação teórica particular foi identificada, portanto o uso em idosos é aceitável e um ajuste de dose não é considerado necessário.

- **Posologia proposta:**

A dose recomendada é uma dose única de 500 mg administrada por infusão intravenosa, em adultos e adolescentes acima de 12 anos, pesando no mínimo 40 kg.

- Prazo de validade e cuidados de conservação:

12 (doze) meses, devendo ser armazenado em condições refrigeradas, entre 2°C e 8°C, na embalagem original, sob proteção da luz e não congelar.

A condição ideal é que a solução de sotrovimabe seja usada imediatamente após a diluição.

Se a administração imediata não for possível, a solução diluída pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura até 25°C ou refrigerada (2°C a 8°C) por até 24 horas.

- Restrições de uso

O sotrovimabe é um 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 E VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

- Texto de Bula e Rotulagem

A empresa disponibilizará na rotulagem um mecanismo digital, QR code, que irá direcionar o profissional de saúde diretamente para a bula traduzida no idioma português no portal da empresa.

2. **Análise**

No contexto da pandemia, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório importante para ampliar a oferta de opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19.

Neste processo, os pareceres técnicos foram emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de três áreas da Anvisa. A avaliação da autorização de uso emergencial deste medicamento envolveu uma rigorosa avaliação das condições de boas práticas de fabricação, dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como os dados adicionais sobre segurança, eficácia, qualidade e o plano de gerenciamento de riscos.

O sotrovimabe é um anticorpo monoclonal feito em laboratório que imita a capacidade do sistema imunológico de combater o vírus. Esse “mabe”, atua especificamente direcionado contra a proteína spike do SARS-CoV-2 e é projetado para bloquear a ligação do vírus e a sua entrada nas células humanas.

O sotrovimabe é um anticorpo anti-SARS-CoV-2 neutralizante humano, que contém modificação projetada para melhorar a biodisponibilidade na mucosa respiratória e aumentar a sua meia-vida.

A biotecnologia farmacêutica envolvida no desenvolvimento desse mabe cria uma barreira para a seleção de variantes resistentes in vitro e permite que o sotrovimabe mantenha a atividade in vitro contra cepas mutantes do SARS-CoV-2.

A terapia experimental do anticorpo monoclonal sotrovimabe é indicada para o tratamento de COVID-19 leve a moderado em pacientes adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais e pesando no mínimo 40 kg), com resultados positivos do teste viral para SARS-CoV-2 e que apresentam alto risco de progressão para COVID-19 grave, incluindo hospitalização ou morte. Isso inclui, por exemplo, indivíduos com 65 anos de idade ou mais ou indivíduos com determinadas condições médicas.

O sotrovimabe deve ser administrado seguindo as orientações da bula, por profissional de saúde, em dose única de 500 miligramas, pela via intravenosa. É importante que todos os envolvidos estejam informados sobre o uso de sotrovimabe no tratamento da COVID-19, nas interações medicamentosas e nos potenciais efeitos adversos, os quais incluem anafilaxia e reações relacionadas à infusão, tais como, calafrios, tontura, dispneia, prurido e erupção na pele.

O sotrovimabe deve ser administrado sob supervisão, em ambientes em que os profissionais de saúde tenham acesso imediato a medicamentos para tratar uma reação grave à infusão, como anafilaxia, e com capacidade de ativar o sistema médico de emergência, se necessário.

O sotrovimabe não é indicado para pacientes hospitalizados devido ao COVID-19 ou que necessitem de oxigenoterapia devido a essa doença. Este tratamento não demonstrou benefício em pacientes hospitalizados devido a COVID-19, os anticorpos monoclonais podem estar associados a piores desfechos clínicos quando administrados a pacientes hospitalizados que requerem oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica.

Espera-se que o uso desse medicamento reduza a necessidade de hospitalização em pacientes com COVID-19 leve a moderado.

No cenário internacional, em 20 de maio de 2021 a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA) emitiu parecer científico apoiando o uso do Sotrovimabe como uma opção de tratamento para pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos, com pelo menos 40 kg, acometidos com Covid-19 (confirmado por exame laboratorial), que não requerem suplementação de oxigênio e com alto risco de progredir para COVID-19 grave.

Importante destacar que o parecer científico da EMA não se trata de Autorização de Uso ou Registro sanitário. Ele fornece uma opinião harmonizada a nível da União Europeia sobre a eficácia, qualidade e segurança do Sotrovimabe 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.

Segundo a EMA, o sotrovimabe foi avaliado em relação ao placebo em um estudo clínico de fase 3 (COMET-ICE) como monoterapia para o tratamento precoce de COVID-19 e os resultados foram de grande relevância e sua aplicação no ambiente clínico para os pacientes que não requerem suplementação de oxigênio e apresentam alto risco de progredir para COVID-19 grave, antes de uma autorização formal, foi considerada importante, tendo em vista o cenário da pandemia.

Em breve síntese, o relatório (EMEA/H/A-5(3)/1508), emitido pela EMA em 20 de maio de 2021, trouxe que:

- a maioria dos estudos não clínicos foram realizados na China e, portanto, não foram certificados pelas inspeções regulares realizadas pela União Europeia (UE) ou Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Entretanto, as autoridades belgas e a FDA apoiaram a validade dos dados;
- o sotrovimabe manteve a eficácia contra as variantes do Reino Unido B.1.1.7, África do Sul B.1.351, Brasil P.1 e Califórnia CAL.20C, mas algumas mutações (E340A, E340K, bem como P337R e D614G) foram encontradas e demonstraram ser resistentes a anticorpos monoclonais;
- o dossiê do estudo de toxicidade foi considerado pequeno, mas suficiente no contexto da avaliação, uma vez que o produto é um mabe humano contra um alvo não endógeno e sem reatividade cruzada;
- com base em dados de suscetibilidade in vitro e considerando que sotrovimabe é administrado uma vez aos pacientes com doença leve no início do estudo, as concentrações séricas foram projetadas para serem suficientes para exercer um efeito antiviral contra a maioria das variantes, atualmente em circulação até a recuperação do paciente quanto ao quadro agudo da doença;
- os dados de segurança não apontaram para nenhuma preocupação importante para o uso do sotrovimabe na população alvo. Reações relacionadas à infusão podem ocorrer com anticorpos monoclonais humanizados, algumas podem ser graves, de modo que é necessária vigilância durante e após um tempo da infusão. Os pacientes foram observados por 2 horas

após o término da infusão. Não foi identificado nenhum aumento no risco de infusão relacionado a reações ou anafilaxia em comparação com a infusão de outros anticorpos monoclonais, monitorados por 1 hora após a aplicação;

- a eficácia e segurança em indivíduos previamente vacinados contra COVID-19 não estavam disponíveis quando da avaliação da EMA; e
- no geral, a monoterapia com sotrovimabe forneceu benefício clínico relevante, reduzindo o risco de hospitalização ou óbito na população-alvo de adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais e pesando pelo menos 40 kg) com COVID-19, que não requerem oxigênio de suplementação e em risco de progredir para COVID-19 grave, quando administrado de acordo com as condições de uso.

Em 26 de maio de 2021, a Agência Reguladora Norte Americana (United States Food and Drug Administration – US FDA) emitiu uma autorização de uso emergencial para a terapia experimental, com sotrovimabe.

Em abril, a Health Canada deu início a uma revisão do sotrovimabe. Em 30 de julho de 2021, o sotrovimabe recebeu autorização excepcional e em 05 de agosto de 2021, a autoridade de saúde do Canadá adicionou o sotrovimabe na Lista de Medicamentos Prescritos (PDL).

As autorizações emitidas pela EMA, FDA e Health Canada se basearam nos mesmos estudos clínicos submetidos à Anvisa, bem como, foram emitidas sob as mesmas condições, destacadamente, uso no ambiente hospitalar, para os pacientes que não requerem suplementação de oxigênio e apresentam alto risco de progredir para COVID-19 grave.

O estudo COMET-ICE forneceu os principais subsídios de segurança e eficácia para a solicitação em apreciação. Este estudo avaliou a segurança e eficácia de uma única infusão IV de sotrovimabe (500 mg) ou placebo em participantes não hospitalizados em todo o mundo. A segurança do sotrovimabe é baseada principalmente em uma análise provisória de 868 pacientes (430 pacientes no grupo de tratamento e 438 no grupo de placebo) até o décimo quinto dia. Entre os estudados, 63% eram latinos e 7% eram negros ou afro-americanos. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que apresentam progressão de COVID-19, conforme definido pela necessidade de hospitalização por mais de 24 horas para tratamento agudo de doença ou morte.

Importante informar que além do estudo clínico COMET-ICE, cujos resultados subsidiaram o pedido ora em avaliação, estudos complementares estão em andamento:

- COMET-PEAK: Um estudo de Fase 2 em andamento com duas partes: para comparar a segurança e a cinética viral da administração de 500mg do sotrovimabe pela via intramuscular (IM) de sotrovimabe em relação a administração de 500mg do sotrovimabe pela via intravenosa, em adultos com COVID-19 leve a moderado, e para avaliar a similaridade na farmacocinética entre o sotrovimabe fabricado por diferentes processos;
- COMET-TAIL: um ensaio de Fase 3 com início previsto para o primeiro semestre de 2022 como um tratamento precoce para COVID-19 em adultos de alto risco não hospitalizados, para avaliar se o sotrovimabe administrado por via IM pode reduzir a hospitalização ou morte devido ao COVID-19; e
- COMET-STAR: Um ensaio de Fase 3 com início previsto para a segunda metade de 2021 em adultos não infectados com alto risco para determinar se o sotrovimabe administrado por via IM pode prevenir a infecção sintomática.

Assim, alerto que todos os estudos clínicos adicionais devem ser apresentados à Anvisa tão breve os resultados sejam compilados.

Considerando o exposto, reitero que esse pedido de autorização de uso emergencial foi extensivamente avaliado pelas áreas técnicas da Anvisa e, conforme relatado, a análise também 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.

Convergente com outras autoridades regulatórias e alinhado às ações de promoção para ampliar o acesso a medicamentos para o combate da Covid-19, foram realizadas reuniões prévias com a empresa antes da submissão de todos os dados e estudos para fins dessa autorização. Neste contexto, destaco as avaliações realizadas pelas autoridades (EMA, FDA e Health Canada) e 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.

Neste voto cito 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 ou por parceiros membros do Sistema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica -PIC/S, o que permitiu a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitir o **PARECER Nº 12/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA** que concluiu que as informações prestadas, por meio do expediente nº 2806752/21-5 sugerem um cumprimento aceitável das BPF para justificar o uso emergencial do medicamento sotrovimabe, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.

A empresa fabricante do medicamento (*Glaxosmithkline Manufacturing S.P.A. Endereço: Strada Provinciale Asolana nº 90 - Loc. San Polo-, 43056 Torrile (PR) - País: Itália - Código Único: A.0276*) está certificada pela Anvisa pela RE 1.023, de 08 de abril de 2020 para Produtos Estéreis (Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal), expediente 1829169/19-4.

Salienta-se que a empresa enviou relatório de inspeção realizada pela agência reguladora italiana, o qual atesta o acompanhamento e monitoramento da fábrica produtora do produto acabado (inclusive para liberação da produção), bem como já relatado, a GGFIS emitiu parecer satisfatório quanto ao cumprimento das BPF para o site localizado em Parma.

Quanto à **avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco**, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o **PARECER Nº 11/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA SEI Nº 1590577** emitido pela Gerência de Farmacovigilância-GFARM, concluiu que o Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 2, do medicamento sotrovimabe, 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.

Ademais, por meio de ofício, a GGMON solicitou a inclusão na bula proposta para o Brasil, os seguintes dizeres:

“O sotrovimabe só pode ser administrado em ambientes em que os profissionais de saúde tenham acesso imediato a medicamentos para tratar uma reação grave à infusão, como anafilaxia, e a capacidade de ativar o sistema médico de emergência, conforme necessário”

“Monitore clinicamente os pacientes durante a infusão e observe os pacientes por pelo menos 1 hora após a conclusão da infusão”.

No campo do monitoramento, essa relatoria ressalta que 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. Essas medidas são fundamentais para proteger a saúde pública e garantir a confiança no sistema regulatório de vigilância.

Quanto à **avaliação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento**, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu o **PARECER Nº 12 /2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**.

Inicialmente, para a avaliação da substância ativa, a GPBIO considerou que a ausência de dados de validação do processo de fabricação da substância ativa não possibilitou avaliar a consistência de produção, assim como também não foi possível avaliar se os controles em processo possuem a faixa de aceitação estabelecida de forma adequada. Entretanto, a empresa apresentou estudos de comparabilidade robustos entre os produtos obtidos pelos processos Gen1, Gen2 e Gen2 (6x2000L), indicando a capacidade de produzir moléculas altamente similares. Também, há limites estabelecidos para todas as etapas críticas do processo, assegurando minimamente a consistência de produção.

Sobre os estudos de caracterização, é importante ressaltar que diversas variações do produto foram observadas. Estas variações diferem de forma predominante com respeito ao tamanho, carga ou glicosilação. Neste estágio do desenvolvimento, a segurança relativa e a atividade de variações do produto não foram determinadas. Desta forma, a empresa ainda precisa definir um perfil de impurezas aceitável para o seu produto, bem como estabelecer a segurança das variações encontradas no produto.

Apesar destes apontamentos, a GPBIO concluiu que a substância ativa demonstra ter estudos essenciais à produção e manutenção da qualidade do produto já finalizados ou em andamento. Segundo a GPBIO a abordagem apresentada pela empresa é considerada aceitável no contexto do uso emergencial e demonstra que, apesar de não possuir todos os estudos finalizados, há controles implementados que asseguram uma produção consistente do medicamento. Além disso, o estudo de comparabilidade demonstrou que os processos utilizados ao longo do desenvolvimento resultaram em produtos comparáveis, incluindo o seu respectivo perfil de estabilidade. Diante do exposto, a GPBIO considerou que a substância ativa sotrovimabe possui padrões de qualidade satisfatórios e aceitáveis no cenário da pandemia.

Destaca-se que o estudo de fotossensibilidade está em andamento para o sotrovimabe, no entanto a indicação na bula é que o produto deve ser protegido da luz.

Estudos de compatibilidade também foram realizados, comprovando que o tempo de armazenamento da solução preparada para o uso (24 horas em refrigeração e 4 horas em temperatura ambiente até 25°C) é viável e seguro.

A validação do processo não foi apresentada, no entanto a tecnologia envolvida para a fabricação do produto acabado é bem conhecida, sendo o controle das etapas críticas bastante padronizado. Considerando os estudos que foram executados durante o desenvolvimento do produto, a tecnologia envolvida e os controles em processo das etapas críticas realizados durante a fabricação, a GPBIO entendeu que o risco envolvido para a produção de um medicamento para uso emergencial está mitigado, sendo aceitável que a conclusão da validação do processo fabril seja realizada posteriormente.

Os dados de estabilidade apresentados são limitados, sendo que para alguns lotes, foram realizados parte do estudo, apresentando apenas os dados para o tempo zero de liberação. Todos os dados apresentados estavam dentro dos critérios de aceitação. Assim, considerando se tratar de um medicamento de uso emergencial, os dados promissores gerados para os lotes de desenvolvimento, e o compromisso da empresa de investigar qualquer resultado fora de especificação que porventura ocorra, é aceitável que os estudos de estabilidade estejam em andamento, uma vez que o risco está sendo gerenciado.

Assim, considerando que a empresa possui dados de estabilidade até o tempo de 12 meses, somente, para um único lote piloto (Gen1/Wuxi), a GPBIO recomendou a aprovação do prazo de validade de 12 meses, não sendo aceitável, a aprovação do prazo de validade de 18 meses solicitado pela empresa.

Dessa forma, quanto à qualidade do produto acabado, a GPBIO entendeu que a não conclusão da validação de processo e dos estudos de estabilidade foi mitigada por outras medidas apresentadas, portanto, ao que tange o conceito de produto para uso emergencial, ficou comprovado que a relação benefício-risco é favorável com relação à qualidade do medicamento.

A partir dessas avaliações, essa relatoria entende que 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 medicamento. Entretanto, novos dados poderão ser necessários na ocasião da análise do pedido de registro sanitário deste medicamento.

Os estudos não-clínicos apresentados foram capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia deste anticorpo monoclonal. Com base nos dados disponíveis atualmente, o perfil de segurança do medicamento parece ser bem tolerado e permitiu uma avaliação segura de uso em humanos.

Com relação aos aspectos clínicos, os resultados de eficácia a demonstraram que o tratamento com uma dose única de 500mg de sotrovimabe resultou em uma redução clínica com significância estatística significativa na proporção de voluntários com COVID-19 leve a moderada que participaram do estudo clínico.

Assim, os dados disponíveis de eficácia do vigésimo nono dia do estudo clínico COMET-ICE, além dos dados que demonstraram o efeito de neutralização das variantes testadas, apoiam o benefício clínico do sotrovimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 que não requerem suplementação de oxigênio e que estão em risco de progredir para uma doença grave.

Quanto aos efeitos desfavoráveis, temos que a empresa realizou uma revisão de segurança, a qual foi complementada pelos dados de segurança de outros estudos em que o sotrovimabe foi utilizado em diferentes populações e/ou em combinação com outros mabes. Na revisão da totalidade dos dados de segurança, as reações de hipersensibilidade foram consideradas como um risco identificado (reação adversa ao medicamento). Especificamente, quanto à segurança avaliada no estudo COMET-ICE concluiu que não há preocupações de segurança que afetam o perfil favorável de benefício / risco para sotrovimabe administrado por via intravenosa.

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.

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, possibilitamos a adição de mais um medicamento no portfólio dos procedimentos médicos para combater essa pandemia.

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, conclui que o sotrovimabe é potencialmente eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 nas condições anteriormente informadas.

Contudo, alerta que:

- 1 - a Anvisa não está autorizando o uso de sotrovimabe 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 contra a Covid 19, em pessoas que receberam anticorpos monoclonais como parte do tratamento da COVID-19. Portanto, antes de 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 sotrovimabe 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.

Baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, a empresa Glaxosmithkline Brasil LTDA 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.

A empresa GlaxoSmithkline Brasil 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;

monitorar o perfil de segurança e eficácia do medicamento frente às novas cepas variantes do novo coronavírus; e

3 - adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança do medicamento.

Ainda que seja implícito a todo produto na condição de autorização de uso emergencial, o sotrovimabe só pode ser disponibilizado para uso obedecendo as condições da AUE, qualquer alteração nas condições autorizadas deve ser submetido à Anvisa, antes da importação, distribuição e uso.

O sotrovimabe é um medicamento que continua sendo estudado. Portanto, neste momento, nem todos os riscos são conhecidos. Como os demais anticorpos monoclonais já autorizados pela via da AUE, é possível que o sotrovimabe possa interferir na capacidade do organismo responder contra uma futura infecção por SARS-CoV-2. Da mesma forma, o sotrovimabe pode reduzir a resposta imunológica do paciente a uma vacina para SARSCoV-2.

Alerto que os pacientes tratados com sotrovimabe devem continuar a se isolar e usar as medidas de controle de infecção (por exemplo, usar máscara, manter o distanciamento social, não compartilhar itens pessoais, limpar e desinfetar as superfícies de “alto contato” e higienizar com frequência as mãos), de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil.

Destaco que o tratamento tempestivo dos pacientes com COVID-19, que apresentam sintomas leves e moderados, com medicamentos adequados e autorizados, pode reduzir o número de pacientes que progridem para sintomas mais graves da doença e requeiram hospitalização ou admissão em UTI. Deste modo, é oportuno que o sistema de saúde e os médicos contem com o sotrovimabe, um anticorpo monoclonal de ação dupla associado a uma redução de 85% em hospitalização ou morte.

Apesar do avanço da campanha de vacinação em curso no Brasil, ainda existe uma necessidade médica por medicamentos eficazes e seguros para o tratamento de COVID-19, especialmente, em indivíduos que, por várias razões, estão em alto risco de desenvolver as formas graves da COVID-19. Quando administrado de acordo com as condições de uso propostas, o sotrovimabe se apresenta como um mabe altamente específico, atuante contra o SARSCoV-2, com os aspectos gerais da qualidade e segurança considerados aceitáveis no contexto deste procedimento e da pandemia de COVID-19.

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

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.

Reitero que a ferramenta regulatória da autorização de uso emergencial é diferente da concessão do registro sanitário. Na AUE, a Anvisa avalia a totalidade das evidências científicas disponíveis e equilibra cuidadosamente os riscos conhecidos ou potenciais com os benefícios do medicamento para uso durante essa emergência de saúde pública.

Com base nessa avaliação e considerando:

- o atual contexto da pandemia;
- a necessidade de ampliar as ferramentas terapêuticas;
- que a infecção com o SARS-CoV-2 pode causar doença grave, inclusive, colocando em risco a vida dos pacientes;
- que o medicamento é indicado para pessoas com alto risco de progressão para COVID-19 grave, incluindo hospitalização ou morte;
- as análises realizadas pelas áreas técnicas da Anvisa; e
- as autorizações já emitidas por outras autoridades regulatórias.

Entendo razoável acreditar que o sotrovimabe pode ser eficaz no tratamento de adultos e adolescentes com COVID-19 leve a moderado. Assim, os benefícios do uso do sotrovimabe para tratar a COVID-19 na população indicada superam os riscos conhecidos e potenciais deste medicamento.

A Anvisa deve continuar atenta ao monitoramento das variantes virais circulantes no Brasil e sua sensibilidade aos anticorpos monoclonais autorizados para o tratamento de COVID-19, incluindo o sotrovimabe. Segundo a avaliação realizada, os testes de laboratório mostraram que o sotrovimabe mantém atividade contra as variantes circulantes relatadas pela primeira vez no Reino Unido, África do Sul, Brasil, Califórnia, Nova York e Índia.

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.

Mesmo no cenário da adoção de medidas preventivas e da vacinação, acredito por todos os pontos avaliados até o momento, que os anticorpos monoclonais como o sotrovimabe são ferramentas potenciais para combater os agravos da COVID-19, sendo uma opção de tratamento importante para aqueles que adoecem e estão em alto risco de serem hospitalizados ou de óbito.

Antes de proferir meu voto, entendo oportuno reiterar que todos nós temos atuado, desde o início de 2020, para a superação dos desafios sem precedentes dessa pandemia. Além das responsabilidades centrais, a necessidade de respostas à pandemia vem definindo muito as nossas ações.

Importante lembrar que a Anvisa trabalha em estreita colaboração com as partes interessadas, parceiros governamentais para compreender e enfrentar os desafios do sistema de saúde e da sociedade em todo o país.

Os servidores da Anvisa são altamente qualificados, profissionais dedicados à missão da saúde pública. Estamos enfrentando questões inéditas e enormes cargas de trabalho, tudo isso mantendo

nossas conexões em um ambiente virtual. Agradeço sinceramente a todos pela extraordinária atuação, sob circunstâncias tão únicas e desafiadoras.

As ações de transparência reforçam a importância de sermos um regulador independente que baseia as decisões nos dados científicos, nas evidências, ao mesmo tempo em que é possível sermos flexíveis e ágeis para responder à crise de saúde pública que enfrentamos.

Nos deparamos com o interesse da sociedade em saber detalhes dos processos de avaliação, das competências e experiência da equipe técnica, dos volumes de dados analisados antes da tomada de decisões e do papel crítico de equilibrar benefícios, riscos e incertezas.

Para cumprir essa missão e atender os interesses da sociedade, além dos 22 anos de experiência da Anvisa, as ações de cooperação e colaboração internacional foram trazidas à tona como essenciais para enfrentar os mais diversos temas dessa pandemia global.

Tudo isso para garantir que as pessoas tivessem confiança no papel do regulador e pudessem ter a certeza que os especialistas da Anvisa, que orientam a tomada das decisões, são competentes para as avaliações técnicas e atuam em prol da saúde pública.

Por fim, apesar dos esforços para ampliar a vacinação, ainda há necessidade de disponibilizar mais medicamentos capazes de evitar que os pacientes infectados desenvolvam complicações. Assim a autorização de mais um tratamento com anticorpo monoclonal, possibilita a ampliação de mais uma opção terapêutica, evitando a internação dos pacientes de alto risco com COVID-19. Mais uma vez, destaco que é importante ampliar o arsenal das terapias medicamentosas, em especial, aquelas capazes de atuar contra as variantes do novo coronavírus que circulam no Brasil.

Faço mais uns destaques, caso essa autorização de uso emergencial seja concedida, esse medicamento se tornará o quinto aprovado pela Anvisa, com indicações de uso especificamente contra a Covid-19, junto com o Rendesevir, a associação de casirivimabe/imdevimabe, a associação de banlanihimabe/etesevimabe e regdanhimabe, recentemente aprovados por essa Anvisa.

3. Voto

Pelo exposto, voto pela **Aprovação** da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento Sotrovimabe, da empresa Glaxosmithkline Brasil LTDA.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/09/2021, às 10:53, 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 **1592333** e o código CRC **79C74498**.