



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

**PARECER TÉCNICO**

**Regkirona<sup>®</sup> (regdamvimabe)**



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## PARECER TÉCNICO

### Regkirona® (regdanvimabe)

#### I – Tipo de autorização para comercialização:

- ( ) Registro sanitário pelas vias ordinárias
- ( ) Registro sanitário via submissão contínua
- ( X ) Autorização para uso emergencial

#### II – Informações fornecidas pela empresa:

- 1) Produto/Empresa: Regkirona® (regdanvimabe) / CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA
- 2) Classe Terapêutica: anticorpo monoclonal contra proteína espicular S do vírus SARS-CoV-2.
- 3) Indicação proposta: Este medicamento 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.

#### III – Análise:

No formulário de petição (FP), a empresa informa como fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) a empresa Celltrion, Inc (Plant I), localizada no endereço 23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul. Como fabricante do medicamento acabado, foram informadas as 3 empresas listadas a seguir:



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

- Celltrion, Inc. (Plant II) - 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, 28117, Coreia do Sul
- Samsung Biologics Co. Ltd. - 300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Coreia do Sul

A empresa informa que o IFA é fabricado na empresa Celltrion, Inc (Plant I), enquanto o medicamento é fabricado na empresa Celltrion, Inc. (Plant II) ou Samsung Biologics Co. Ltd. A embalagem secundária do medicamento pode ser realizada na empresa Celltrion Pharm, Inc. ou na Celltrion, Inc. (Plant II).

Entretanto, no mesmo arquivo mencionado anteriormente, onde a empresa informa sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPFs), foi informado que a Celltrion, Inc. (Plant II) seria responsável também pela produção do IFA, e não a planta I como mencionado no FP e no fluxograma. Em que pese esta unidade estar certificada pela Anvisa para a produção de outros IFAs biológicos, **ela deverá ser avaliada separadamente caso queira fornecer o IFA regdanvimabe.**

Seguem os dados relativos à certificação de cada unidade fabril:

Empresa	Responsabilidade/etapas fabris	Inspeção/certificação/documentos relacionados
CELLTRION, Inc., Plant 1  23, Academy-ro 51 Beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea	Fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA) - CT-P59 <i>drug substance</i>	- Relatório de Inspeção da autoridade coreana (MFDS – PIC/S) em 01/2021 para IFA regdanvimabe; Inspeção USFDA em 10/2019 para IFAs biológicos;  VALIDAÇÃO DE PROCESSO: CTD Section 3.2.S.2.5
CELLTRION, Inc., Plant 2 (A.0975)  20, Academy-ro 51 Beon-gil, Yeonsu-gu,	Fabricação do produto acabado	- Inspeção Anvisa em 08/04/2016  - CBPF RE no 3.433 para monoclonais (DOU 09/12/2019);



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incheon, 22014, Republic of Korea	(incluindo rotulagem e embalagem secundária)	e - CBPF RE 3430 para produtos estéreis (09/12/2019)  - Process Validation; CTD Section 3.2.P.3.5 Process Validation  Sterile Filtration; CTD Section 3.2.P.3.5 Process Validation
Samsung Biologics Co. Ltd. (A.1327)  300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Republic of Korea	Produção do produto acabado (CT-P59 drug product)	- Inspeção Anvisa 22/02/2019  -CBPF RE nº 1917 (17/05/2019)  - CBPF MFDS 2021-D1-1066 (26/04/2021);  - Process Validation; CTD Section 3.2.P.3.5 Process Validation  Sterile Filtration; CTD Section 3.2.P.3.5 Process Validation
CELLTRION Pharm, Inc. (A.1425)  82, 2 Sandan-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, 28117, Republic of Korea	Embalagem secundária (rotulagem e embalagem)	- Inspeção Autoridade Inglesa (MHRA - PIC/S),  -CBPF Anvisa RE no 1.940 (15/06/2020);

Inicialmente, a empresa não apresentou documentação relativa aos subitens a, b e d do Guia nº 42/2020 item XIV do Guia nº 42/2020, a saber:

*XIV - Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:*



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

- a) *Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);*
- b) *Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;*
- c) *Validação de processo;*
- d) *Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha.*

Apenas o item c (*Validação de processo*) foi apresentado.

Contudo, para as empresas Celltrion, Inc. (Plant II), Samsung Biologics Co. Ltd. e Celltrion Pharm, Inc, a documentação relativa ao subitem "a" do item XIV já foi localizada nos processos de certificação de BPF submetidos à Anvisa e a documentação relativa ao subitem "b" pode ser substituída pelas informações constantes no banco de dados da Anvisa, uma vez que as empresas fabricantes já foram anteriormente inspecionadas por esta Agência. Todavia, a documentação relativa ao subitem "d" não foi localizada nos documentos apresentados até o momento.

Já com relação à empresa Celltrion, Inc (Plant I), como a última inspeção da Anvisa nesta empresa ocorreu em 2013 e não há certificação vigente para esta planta emitida pela Anvisa, os seguintes documentos foram solicitados:

- a) *Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);*
- b) *Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;*
- d) *Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha.*

O processo de fabricação juntamente com os parâmetros e controles em processo do IFA está descrito na documentação apresentada. O perfil de qualidade-alvo do produto (QTPP - *Quality Target Product Profile*) está apropriadamente descrito na documentação apresentada. Os atributos críticos de qualidade (CQAs - *Critical Quality Attributes*) foram adequadamente identificados e justificados utilizando uma combinação de análise de risco, gerenciamento do conhecimento do ciclo de vida, dados do desenvolvimento, estudos de caracterização do produto e requerimentos regulatórios.

Os parâmetros críticos de processo (CPPs - *Critical Process Parameters*) foram definidos inicialmente com base em análise de risco e árvore de decisão. Os resultados dos estudos de caracterização do processo e experiência de fabricação foram utilizados para confirmar os CPPs. Os CPPs estão adequadamente justificados na documentação apresentada. Os testes de controle em processos críticos estão descritos e justificados. A estratégia de controle apresentada na documentação foi considerada adequada para a fabricação do anticorpo monoclonal regdanvimabe.



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

A validação do processo de fabricação do IFA foi apresentada na documentação. Os desvios ocorridos durante a validação foram adequadamente investigados e os parâmetros de processo atenderam ao critério de aceitação demonstrando que a produção do IFA regdanvimabe em escala comercial é consistente e reprodutível e foi, portanto, considerada válida. O processo de purificação também foi avaliado por estudo de escala reduzida para avaliação da eliminação viral e de impurezas. Além disso, foi realizado estudo de tempo de uso das resinas em escala reduzida que será confirmado em escala comercial. Foi realizado também estudo de estabilidade dos intermediários, meios e soluções utilizados no processo de fabricação.

A descrição detalhada de todo o processo de fabricação do medicamento foi apresentada na documentação. O produto acabado pode ser fabricado na Celltrion, Inc Plant II (CLT2) ou na Samsung Biologics (SBL), ambas localizadas na cidade de Incheon na Coreia do Sul. Os CPPs e CQAs foram adequadamente estabelecidos e encontram-se justificados na documentação apresentada. A estratégia de controle descrita foi considerada adequada para o produto. A validação do processo de fabricação do medicamento estéril está descrita na documentação apresentada. A validação foi realizada com 3 lotes consecutivos de escala comercial em cada empresa fabricante (CLT2 e SBL). A validação de processo confirmou que o processo de fabricação do medicamento é robusto e consistente. Todos os desvios foram adequadamente investigados.

A empresa também apresentou um resumo da validação da filtração esterilizante específica para o produto (incluindo a avaliação de lixiviáveis, compatibilidade química e retenção microbiana), resumo das últimas validações do processo asséptico (*Media Fills*) realizados, resumo da validação da esterilização dos componentes (frascos e tampas), resumo da validação do processo de recravação, inspeção visual e avaliação toxicológica de potenciais extraíveis dos componentes descartáveis.

Em resposta aos questionamentos feitos pelas áreas técnicas da GGFIS e Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), no que diz respeito à fabricante do IFA, Celltrion, Inc (plant I), foram apresentados vários documentos, como o Arquivo Mestre da Planta (SMF), de 28/04/2021. As informações deste documento e seus anexos descrevem a obtenção de anticorpos monoclonais em plataforma de cultivo de células animais, incluindo o presente regdanvimabe. Foram apresentados também o CBPF emitido pela ANR local com base em inspeção de 01/2020 (IFAs infliximabe e rituximabe); e o relatório de inspeção pelo US FDA em 10/2019, que foi concluído sem não conformidades para a produção de IFAs biológicos.

Com relação à planta I da Celltrion, Inc, foram apresentados documentos gerais e da política de gerenciamento do risco de contaminação cruzada ou troca de produtos (“mix-up”) na empresa, como a Análise de Risco de 08/10/2020 e a reavaliação periódica



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

dos procedimentos existentes. De forma similar para a planta 2 da Celltrion, Inc, foram apresentados o formulário de gerenciamento de risco de projeto de 04/01/2021, formulário de avaliação do risco de 30/12/2020 e Análise de Risco. São citados oito produtos no escopo desta avaliação, dentre os quais há validação de limpeza apenas para 4 produtos, excluindo o monoclonal regdanvimabe.

Por fim, a documentação apresentada para a Samsung Biologics Co. Ltd. compreende o “relatório de ação de mudança” de 20/05/2021 e seu anexo. Eles se referem à introdução do produto na linha DP1 após controle de mudança, frente à atual análise de risco quanto à contaminação cruzada. Esta avaliação disparou a necessidade de nova validação de limpeza seguindo o Plano de Validação de Limpeza.

O relatório da inspeção realizada pelo *Ministry of Food and Drug Safety* (MFDS) - Autoridade Regulatória da República da Coreia e membro do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S). Tal inspeção foi realizada entre 05-07/01/2021 e teve resultado satisfatório para a produção e controle do anticorpo monoclonal regdanvimabe, insumo ativo do produto biológico Regkirona®. O documento esclarece ainda que, em 04/2019, a planta “single-use” foi estabelecida no 3º andar da Planta 1, visando a obtenção de IFAs para lotes clínicos, bem como bancos de células mestre e de trabalho.

## IV – Conclusão:

Considerando a documentação apresentada no presente expediente nº 1823799/21-1, em conjunto com as certificações concedidas pela Anvisa ou parceiros PIC/S para as plantas envolvidas, é parecer desta GGFIS que as informações prestadas sugerem um cumprimento aceitável das BPF para justificar o uso emergencial do medicamento **Regkirona® (regdanvimabe)**, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.

Em complementação aos documentos previamente apresentados, é importante o 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 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, bem como a possível necessidade por revalidação de limpeza; eventuais estratégias de produção em campanha, uso de partes de contato dedicadas ou de uso único.



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

A possível inclusão de outras plantas na cadeia fabril deverá ser objeto de novo pedido de uso emergencial, especificamente para o *site*/etapas incluídas, tal como uma fabricação alternativa do IFA biológico na Celltrion, Inc. plant II.

Brasília, 10 de agosto de 2021.

**Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária**