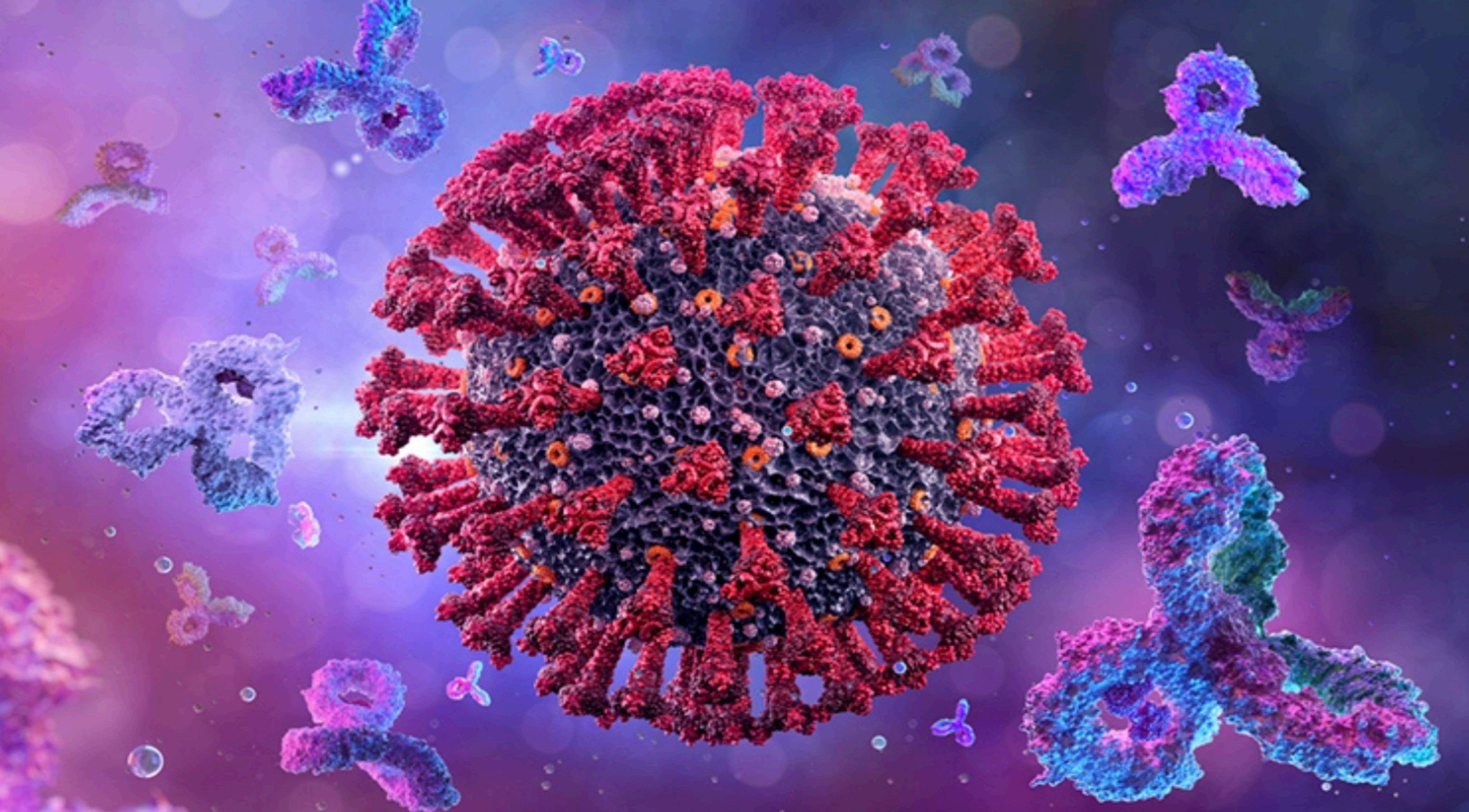




CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Uso emergencial de Casirivimabe e Imdevimabe Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**



Fonte: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/148419/regen-cov-antibody-cocktail-reduces-hospitalisation-or-death-by-70-percent/>



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Descrição do Produto

Combinação de dois anticorpos monoclonais que têm como alvo a proteína espicular S do SARS-CoV-2.

O casirivimabe e o imdevimabe ligam-se aos epítomos não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína espicular viral bloqueando interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

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.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Indicação Terapêutica

- Produto não recomendado para pacientes graves.
 - Anticorpos monoclonais como casirivimabe e imdevimabe, 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.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Posologia

- O tratamento deve ser iniciado assim que possível após o teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 10 dias do início dos sintomas;
- A dose recomendada de casirivimabe e imdevimabe é de 600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe administrados juntos como uma infusão intravenosa única.
 - Posologia diferente daquela aprovada por FDA e EMA (1.200 mg de cada mAb), considerando a disponibilização de mais dados de eficácia do estudo fase 3.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

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.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Cenário Regulatório Internacional

- Aprovado para uso emergencial pela FDA, Canadá e Suíça;
- Recomendação de uso pela EMA.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Histórico do produto na Anvisa

- Solicitação de uso emergencial submetida em 01/04/2021.

Uso emergencial

- Os pedidos devem ser realizados de acordo com a RDC nº 475/2021.
- Atendimento de critérios mínimos para demonstração de qualidade, eficácia e segurança na população-alvo pretendida.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento Farmacêutico

- Dois anticorpos monoclonais IgG1 anti-proteína espicular S do SARS-CoV-2.
- Excipientes: histidina, monoclóridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80, sacarose e água para injeção.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Cadeia Produtiva

Razão Social	Operação	CBPF
Genentech, Inc. 1000 New Horizons Way Vacaville, California, 95688, EUA (Genentech VV)	Fabricação dos princípios ativos casirivimabe e imdevimabe, liberação do FDS (ativos formulados), IPC e testes de estabilidade do ativo.	CBPF válido publicado por meio da Resolução RE nº1.378 de 05/04/2021, DOU de 06/04/2021. Insumos farmacêuticos ativos biológicos: ocrelizumabe, pertuzumabe, rituximabe ,trastuzumabe, casirivimabe e imdevimabe
Genentech Inc. 4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon, 97124, EUA (Genentech HTO)	Fabricação do produto terminado a granel (até a embalagem primária)	CBPF válido publicado por meio da Resolução RE nº1.940 de 10/06/2020, DOU de 15/06/2020. Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.
F-Hoffmann La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Suíça	Embalagem secundária	CBPF válido publicado por meio da Resolução RE nº4.720 de 18/11/2020, DOU de 23/11/2020. Produtos estéreis (Cefalosporínicos): Pós com Preparação Asséptica; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal. Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.

* Cadeia produtiva diferente da aprovada para os EUA, mas semelhante à da Europa.



Principais Aspectos do Desenvolvimento Avaliados pela Anvisa

- 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.**
- Após aberto, o medicamento deve ser diluído e infundido imediatamente.
- Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 4 horas em temperatura ambiente (até 25 °C) ou refrigerada entre 2 °C a 8 °C por até 36 horas.
- Não congelar. Proteger da luz.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Estudos Não-Clínicos e Clínicos

Desenvolvimento não clínico

- Foram conduzidos os estudos não clínicos esperados para anticorpos monoclonais e conforme o mecanismo de ação do produto.
 - Não foram identificadas questões maiores de segurança que impedissem o prosseguimento da avaliação clínica dos anticorpos.
 - Não foram identificadas preocupações de segurança que ensejassem uma investigação específica.

Desenvolvimento clínico do produto

- Condução de 4 estudos clínicos:
 - COV-2066 (NCT04426695): estudo de fase 1/2/3 em andamento; **pacientes hospitalizados.**
 - COV-2069 (NCT04452318): estudo de fase 3 em andamento; **profilaxia.**
 - COV-20145 (NCT04666441): estudo de fase 2 em andamento na **população de interesse do uso emergencial.**
 - COV-2067 (NCT04425629): estudo de fase 1/2/3 (principal) em andamento.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Resultados principais de eficácia

- Desfecho primário de eficácia: Proporção de pacientes com o menos 1 hospitalização relacionada à COVID-19 ou morte por todas as causas até o dia 29.

- O benefício do tratamento foi **perceptível a partir do 2º dia da aplicação do combo**

Resultados principais de eficácia

REGN-COV2 1.200 mg IV: redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de **70,4% no número de pacientes com hospitalização relacionado a COVID-19 ou morte** por quaisquer causas quando comparado com placebo (REGN-COV2 1,0% vs placebo 3,2%; $p=0,0024$);

Resultado na dose de 2.400 mg de REGN-COV2 vs placebo foi consistente e similar ao observado no grupo de pacientes que recebeu 1.200 mg: **71,3% de redução no número de hospitalização relacionado a COVID-19 ou morte** por quaisquer causas (REGN-COV2 1,3% vs placebo 4,6%; $p<0,0001$).

Segurança

- REGN-COV2 foi bem tolerado, com um perfil de segurança aceitável.
- Os EAGs ocorreram mais frequentemente no grupo placebo quando comparado a qualquer grupo de tratamento que recebeu o REGN-COV.
- Baixas taxas (<0,3%) de reações hipersensibilidade ou relacionadas a infusão foram observadas entre os grupos que receberam REGN-COV2, sem achados de segurança relacionados às diferentes dosagens.

Conclusões

- Uma única dose IV de 1200 mg de REGN-COV2 (600 mg de cada mAb) reduziu substancial e significativamente o risco de hospitalização relacionada a COVID-19 ou morte por todas as causas e tempo para resolução dos sintomas de COVID-19 em pacientes ambulatoriais com COVID-19 sintomático e com um ou mais fatores de risco para doença grave; os efeitos foram semelhantes aos do grupo de dose IV de 2.400 mg.
- REGN-COV2 demonstrou capacidade de reduzir a carga viral rapidamente, com resultados consistentes nos grupos de dose de 1.200 mg e 2.400 mg. Este efeito foi impulsionado pelo subgrupo soronegativo; efeitos menores nos pacientes soropositivos podem ser devidos aos seus níveis virais basais mais baixos e à observação de que, mesmo no grupo placebo, há eliminação do vírus.



Conclusões

O tratamento com REGN-COV2 foi bem tolerado e teve um perfil de segurança aceitável em todas as doses avaliadas, sem novos sinais de segurança observados. Os dados da fase 3 do COV-2067 confirmam e estendem as descobertas da fase 1/2.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas, conclusões e termo de compromisso

Incertezas sobre a avaliação de qualidade

- Dados ainda estão sendo gerados para subsidiar o **processo de fabricação comercial** e a **total caracterização do produto** fabricado na planta a ser usada para fabricação do produto para o Brasil;
- Especificações propostas para o **controle de qualidade estão muito amplas** e há a necessidade de revisão quando do registro do produto;
- Necessidade de **confirmação do prazo de validade** do produto em escala comercial.

Incertezas sobre os benefícios e riscos

- **Não há dados** neste momento que suporte a eficácia e segurança de uso de casirivimabe e imdevimabe em pacientes **com menos de 18 anos de idade**.
 - Uso em crianças baseado em avaliações de farmacocinética.
- Não há dados de eficácia clínica do produto contra as novas variantes do vírus.
 - Há dados de avaliação *in vitro*, demonstrando boa capacidade de neutralização das novas variantes avaliadas, incluindo a P.1.

Incertezas sobre os benefícios e riscos

- Incerteza sobre o potencial de **indução de doença exacerbada (ADE)** em caso de falha de neutralização/neutralização parcial do vírus.
- O uso em mulheres grávidas deve ser feito com cautela, uma vez que há dados limitados do uso do produto nessa população.
 - Os estudos de toxicidade reprodutiva em animais não foram concluídos.
 - Em um estudo de reatividade cruzada de tecidos com casirivimabe e imdevimabe em tecidos fetais humanos, não foi detectada ligação que suscite preocupação clínica.

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**, embora questões sobre a caracterização da substância ativa fabricada no local proposto para o Brasil, sobre o prazo de validade e as especificações de qualidade devam ser revistas posteriormente para adequação.



Conclusão benefício-risco

- Os dados clínicos apresentados até o momento dão suporte ao uso emergencial do produto e não se vislumbra um risco à saúde relacionado aos dados faltantes no momento.

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**.
- São necessários ajustes na bula do produto.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa