

**VOTO Nº Nº 29/2022/SEI/DIRE2/ANVISA/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.908918/2021-82

Expediente nº 0361112/22-0

Analisa a solicitação de revogação da autorização temporária de uso emergencial, do medicamento banlanivimabe e etesevimabe da Eli Lilly.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se do pedido de suspensão da autorização temporária de uso emergencial do medicamento banlanivimabe e etesivimabe, solicitada pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda, sob o expediente datavisa número 0361112/22-0 na data de 28/01/2022.

O referido medicamento obteve a sua autorização de uso emergencial na data de 13 de maio de 2021, nos termos do Voto 75/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, na 8ª Reunião Extraordinária Pública de 2021 da Diretoria Colegiada da Anvisa.

O medicamento antivirótico banlanivimabe e etesevimabe, da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda, foi autorizado para uso emergencial com as seguintes especificações:

Fabricantes do IFA:

Banlanivimabe

- Eli Lilly Kinsale e Limited – Kinsale – Irlanda.
- Imclone Systems LLC – Branchburg – EUA
- Samsug Biologics – Yeonsu-gu – Coreia

Etesevimabe

Samsug Biologics – Yeonsu-gu – Coreia

Fabricantes dos Produtos Acabados:

Banlanivimabe

- BSP Pharmaceuticals S.p.A – Latina Scalo – Itália
- Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
- Jubilant HollisterStier LLC – Spokane – EUA
- Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Etesevimabe

- Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
- Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Os medicamentos foram autorizados para serem importados sob a forma de “produto acabado” dos fabricantes relacionados.

Indicação: Banlanivimabe e etesevimabe, administrados juntos, são indicados para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40 kg, e que estejam em alto risco de progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização.

Alto risco é definido como pacientes que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Ter índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 ;
- Ter doença renal crônica;
- Ter diabetes;
- Ter doença imunossupressora;
- Estar atualmente recebendo tratamento imunossupressor;
- Ter 65 anos de idade ou mais;
- Ter 55 anos de idade ou mais e ter:
 - Doença cardiovascular;
 - Hipertensão; ou
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.
- Ter entre 12 e 17 anos de idade e ter:
 - IMC ≥ 85 percentis para sua idade e sexo com base nos gráficos de crescimento do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm;
- Doença falciforme;
- Doença cardíaca congênita ou adquirida;
- Distúrbios de neurodesenvolvimento, por exemplo, paralisia cerebral;
- Dependência tecnológica relacionada à medicina, por exemplo, traqueostomia, gastrostomia;
- Ventilação com pressão positiva (não relacionada ao COVID-19); ou
- Asma, via aérea reativa ou outra doença respiratória crônica que requer medicação diária para controle.

É importante destacar que a associação banlanivimabe e etesevimabe não foi autorizada para ser usada em pacientes hospitalizados com doença respiratória grave por COVID-19.

Posologia: a dose de banlanivimabe e etesevimabe é:

- banlanivimabe 700 mg
- etesevimabe 1.400 mg.

Os medicamentos foram autorizados para serem administrados juntos, como uma solução de infusão intravenosa única, dentro de 3 dias do teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 10 dias após o início dos sintomas.

Apresentação: concentrados para solução para perfusão em frascos separados.

Via de administração: intravenosa

Prazo de validade e cuidados de conservação: 12 meses nas condições de 2°C a 8°C.

Restrições de uso: Os medicamentos são de USO RESTRITO A HOSPITAIS, USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO E USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS.

2. Análise

Inicialmente, relembro que durante essa emergência de saúde pública, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório importante para fomentar tempestivamente a oferta de opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19.

A decisão da Anvisa é subsidiada e sustentada em uma avaliação que se orienta pela ponderação dos potenciais benefícios para a saúde pública em comparação aos eventuais riscos decorrentes da atuação sanitária.

Os atributos técnicos requeridos pela Anvisa estão consubstanciados em disposições legais e regulatórias específicas, em que as evidências científicas são requeridas, consolidadas e organizadas, visando a materialização da verdade sanitária, qual seja, a capacidade alegada de prevenção, cura ou mitigação de enfermidade.

O banlanivimabe e etesevimabe são anticorpos monoclonais de imunoglobulina G-1 humana (variante IgG1). Os anticorpos monoclonais foram desenvolvidos com base no conhecimento do mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2. O banlanivimabe é constituído por 2 cadeias leves polipeptídicas idênticas, compostas por 214 aminoácidos cada e 2 cadeias pesadas polipeptídicas idênticas, compostas por 455 aminoácidos e o Etesevimabe é formado por 2 cadeias leves polipeptídicas idênticas, compostas por 216 aminoácidos cada, e, 2 cadeias pesadas polipeptídicas idênticas, compostas por 449 aminoácidos. Ambos são produzidos por uma linhagem de células de ovário hamster chinês (CHO) e como anticorpos neutralizantes contra a proteína spike do vírus SARS-CoV-2, bloqueiam a ligação dessa proteína aos receptores humanos da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), evitando assim, a entrada subsequente do vírus nas células humanas e a sua replicação.

Segundo o portal eletrônico da Lilly, até 03 de dezembro de 2021, mais de 700.000 pacientes foram tratados com bamlanivimab ou bamlanivimabe e etesevimabe [\[1\]](#).

Com o advento das novas variantes do Sars-Cov-2, como a variante Ômicron, por orientação da Segunda Diretoria, em 25/01/2022 a Gerência de Produtos Biológicos solicitou via ofício nº 0325412227 que a empresa apresentasse dados de eficácia que subsidiem a manutenção da Autorização de Uso Emergencial do medicamento para o tratamento da Covid-19.

Em resposta a esse ofício a empresa protocolou na data de 28/01/2022 o expediente datavisa número 0361112/22-0.

Assim, após avaliar a documentação recebida pela empresa, a Gerência de Produtos Biológicos procedeu a avaliação do expediente e emitiu o DESPACHO Nº 22/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, com as seguintes considerações à Segunda Diretoria:

“Em atenção ao Despacho 270 (1755913), que informa sobre o protocolo do expediente 0361112/22-0, no sistema Datavisa, junto ao processo 25351.256327/2021-18, da ELI LILLY DO BRASIL LTDA, referente ao assunto "1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento", informamos que a documentação apresentada foi avaliada pela GPBIO.

No referido expediente, a empresa solicita a revogação da autorização temporária de uso emergencial, aprovada em 13/05/2021, para a combinação dos produtos biológicos bamlanivimabe e etesevimabe, indicada para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos, com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40 kg, e que estejam em alto risco de progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização, pelos seguintes motivos:

“• Desde a aprovação da autorização temporária de uso emergencial em 13/05/2021, não houve interesse do governo local em adquirir e distribuir a combinação dos produtos.

• Além disso, a validação concorrente prospectiva é necessária para a apresentação de um pedido formal de registro, que era uma condição relacionada à concessão da autorização temporária de uso emergencial. Dada a demanda atual, a Lilly prevê que não serão necessárias campanhas adicionais/novas de fabricação de princípio ativo no futuro próximo. Portanto, neste momento, a Lilly não está em condições de gerar os dados adicionais necessários para avançar para um pedido formal de registro.”

Há que se ressaltar que a empresa solicitou a revogação da AUE como resposta ao ofício 0325412227/GGMED/ANVISA (1759825), o qual solicitava à empresa o envio de dados que subsidiassem a manutenção do uso de bamlanivimabe e etesevimabe no país, considerando a predominância da variante Ômicron. Tais dados não foram apresentados pela empresa em seu pedido de revogação da AUE. No entanto, conforme anúncio da FDA, o uso de bamlanivimabe e etesevimabe deveria se limitar apenas quando o paciente provavelmente foi infectado ou exposto a uma variante que é suscetível a esse tratamento. Como os dados mostram que é altamente improvável que bamlanivimabe e etesevimabe sejam ativos contra a variante ômicron, que circula em uma frequência muito alta nos Estados Unidos, esse tratamento não está mais autorizado para uso em nenhum estado, território e jurisdição dos EUA no momento. A FDA coloca ainda que, no futuro, se houver probabilidade de pacientes em determinadas regiões geográficas serem infectados ou expostos a uma variante suscetível a bamlanivimabe e etesevimabe, o seu uso poderá ser autorizado nessas regiões.

Após avaliação da documentação apresentada e consideração do cenário epidemiológico no Brasil, onde a variante ômicron é de fato predominante em todo o território nacional, a GPBIO concorda com a revogação da AUE de bamlanivimabe e etesevimabe e encaminha para consideração da Segunda Diretoria a solicitação de revogação da autorização temporária de uso emergencial do produto.

Informamos 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.”

No cenário internacional, no dia 24 de janeiro 2021, a Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA/EUA) emitiu um alerta limitando o uso desse medicamento apenas para pacientes que provavelmente tenham sido expostos à variantes suscetíveis do Sars-Cov-2, como os dados mostram que é altamente improvável que esses tratamentos sejam ativos contra a variante ômicron, que circula em uma frequência muito alta nos Estados Unidos, a FDA não autoriza o uso em nenhum estado, território e jurisdição dos EUA neste momento. Informa que, no futuro, se houver probabilidade de pacientes em determinadas regiões geográficas serem infectados ou expostos a uma variante suscetível a esses tratamentos, o uso desses tratamentos poderá ser autorizado nessas regiões [2].

No Brasil, a variante ômicron já é responsável por 96,16% das amostras sequenciadas, segundo Our World in Data [3].

Considerando o contexto epidemiológico do Brasil, visto a insuficiência de dados que comprovem a eficácia da terapia contra a variante ômicron do coronavírus, atualmente considerada dominante no Brasil, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) concordou com a revogação da Autorização de Uso Emergencial do medicamento solicitada pela empresa.

A questão envolvendo as variantes circulantes no território nacional é muito relevante e deve ser constantemente avaliada. O momento requer atitudes estratégicas para que a população brasileira tenha acesso ao maior número de terapias disponíveis eficazes contra as variantes circulantes do Sars-Cov-2.

Cabe destacar que existem outros medicamentos aprovados para uso no Brasil para o tratamento de pacientes com covid-19 leve a moderada, a exemplo do anticorpo monoclonal sotrovimabe, que até o momento aponta que mantém a eficácia contra a variante ômicron. Também permanecem autorizados medicamentos: rendesivir e baricitinibe.

Para lidar com a variante ômicron, os estudos iniciais apontam que para a manutenção da atividade neutralizante é importante ajustar alguns anticorpos monoclonais indicados para o tratamento da COVID-19. Embora as vacinas possam ser menos eficazes contra a variante ômicron, elas ainda são fortemente recomendadas, juntamente com as medidas de proteção não farmacológicas comumente aceitas contra o coronavírus.

Neste contexto, é altamente improvável que o uso dessa associação de anticorpos monoclonais seja eficaz no tratamento dos pacientes infectados com a variante ômicron que circula em alta frequência no Brasil. Assim, excepcionalmente, caso exista estoque remanescente no Brasil, o médico só deve prescrever a associação banlanivimabe + etesevimabe para os pacientes com variantes sabidamente suscetíveis a essas terapias.

A empresa Eli Lilly é responsável por fazer essa comunicação aos profissionais de saúde. Caso aprovada essa revogação a Gerência Geral de Serviços de Saúde deve fazer a divulgação aos hospitais da rede de contatos e a Assessoria do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária deve enviar para conhecimento das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, bem como solicitar a ampla divulgação.

A Eli Lilly deve continuar acompanhando a eficácia do medicamento frente as novas variantes do coronavírus e esta decisão poderá ser revista quando novos dados estiverem disponíveis.

Por fim, a Anvisa continua comprometida com o avanço da saúde pública do país e atuará diligente para avaliação de novas evidências.

Ressalto que até o momento, mesmo no contexto da circulação da variante ômicron, as vacinas continuam a oferecer proteção considerável contra óbitos, hospitalização e o desenvolvimento da COVID-19 nas formas graves, especialmente após uma dose de reforço.

Essa é a minha análise e sigo para voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, neste momento, voto pela **Revogação** da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento antivirótico banlanivimabe + etesevimabe, da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda.

Ficam autorizados, somente, o uso dos estoques remanescentes da pesquisa clínica ou importados antes desta revogação, exclusivamente para os pacientes contaminados com variantes do Sars-Cov-2 sabidamente suscetíveis a esses medicamentos, sob avaliação médica.

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

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

REFERÊNCIAS:

[1] Disponível em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-etesevimab-authorized-first-and-only>. Consultado em 03/02/2021.

[2] Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>. Consultado em 02/02/2021.

[3] Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-cases-omicron?country=GBR~FRA~BEL~DEU~ITA~ESP~USA~ZAF~BWA~AUS>. Consultado em 02/02/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 03/02/2022, às 14:16, 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 **1762454** e o código CRC **5DCF9328**.