

VOTO Nº 71/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.913779/2021-17

Expediente nº 0438558/22-7

Analisa a suspensão temporária da Autorização de uso emergencial do medicamento Regkirona (regdanvimabe).

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

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se dos aditamentos expedientes nº 0438558/22-7 e 0438472/22-5, aditados ao processo 25351.460809/2021-71 (Datavisa), da CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA, em resposta ao Ofício nº 0420781225, encaminhado pela GPBIO e recebido pela empresa em 02/02/2022, o qual solicitava o envio de dados que subsidiassem a manutenção do uso de Regkirona (regdanvimabe) no país, considerando a predominância da variante Ômicron.

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) procedeu a análise da documentação submetida e emitiu o DESPACHO Nº 28/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1769014), das junto ao processo SEI nº 25351.913779/2021-17.

Ante ao exposto, está em deliberação os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente eficácia do medicamento Regkirona (regdanvimabe). da empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA, frente à variante Ômicron do Sars-Cov-2, com as seguintes especificações atualmente aprovadas:

- Nome Comercial: Regkirona

- Fabricantes:

IFA:

- CELLTRION, Inc., Plant 1 (CLT1) 23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul;

Produto Acabado:

- CELLTRION, Inc., Plant 2 20, Academy-ro 51 Beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul;

- Samsung Biologics Co. Ltd. 300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon, 21987, Coreia do Sul

Embalagem Secundária:

- CELLTRION, Inc., Plant 2 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, Chungcheongbuk-do, 28117, Coreia do Sul

- Indicação proposta:

Regdanvimabe 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. Alto risco é definido como pacientes que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 ;
- doença renal crônica;
- diabetes;
- doença imunossupressora ou pacientes que estejam, no momento, recebendo tratamento imunossupressor;
- possuam 65 anos de idade ou mais;
- possuam 55 anos de idade ou mais e tenham: doença cardiovascular ou hipertensão; ou, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.

É importante ressaltar que também existem contraindicações, ou seja, existem limitações associadas ao REGKIRONA. Este medicamento não está indicado para uso em pacientes que:

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

Gravidez

Não foram realizados estudos reprodutivos e de desenvolvimento com regdanvimabe. Os anticorpos são conhecidos por cruzar a barreira placentária, portanto, regdanvimabe tem potencial para ser transferido da mãe para o feto, no entanto, é desconhecido se essa transferência fornece qualquer benefício ou risco. Tendo em vista o limitado conhecimento sobre o produto, seu uso na gravidez só deve ser considerado se o possível benefício para o paciente for superior a eventuais riscos para o feto.

Amamentação

Não há dados referentes à excreção do regdanvimabe no leite humano, tampouco sobre os efeitos nos amamentados ou na produção de leite.

Fertilidade

No estudo de toxicidade de dose repetida em primatas não humanos, nenhum efeito adverso foi observado nos órgãos reprodutivos de machos ou fêmeas, não obstante, não há estudos conclusivos quanto aos impactos na fertilidade.

- Posologia proposta:

A dose recomendada é uma dose única de 40 mg/kg. Este medicamento deve ser administrado após teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 7 dias após o início dos sintomas.

- Prazo de validade e cuidados de conservação:

15 (quinze) meses devendo ser armazenado em condições refrigeradas, entre 2°C e 8°C até o momento da utilização. Manter o frasco na caixa do produto para protegê-lo da luz.

- Restrições de uso

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, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

2. Análise

A Gerência de Produtos Biológicos procedeu a análise dos expedientes nº 0438558/22-7 e 0438472/22-5, – 1913 – PRODUTO BIOLÓGICO -Aditamento para o produto Regkirona (regdanvimabe) e emitiu o DESPACHO Nº 28/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1769014).

A Gerência de Produtos Biológicos tem solicitado que as empresas detentoras de medicamentos e vacinas contra a Covid-19 enviem periodicamente os dados de eficácia dos seus produtos contra as mais recentes variantes de preocupação do Sars-Cov-2, e assim o fez para o medicamento Regkirona (regdanvimabe), emitindo o Ofício nº 0420781225, que foi recebido pela empresa em 02/02/2022.

Em resposta à essa requisição a empresa encaminhou a documentação por meio dos expedientes nº 0438558/22-7 e 0438472/22-5 na data de 04/02/2022.

Na documentação enviada, a empresa apresentou dados demonstrando a falta de atividade do produto em ensaio in vitro de neutralização em pseudovírus representativo das mutações apresentadas pela variante Ômicron, a qual possui alta correlação com a sua atividade in vivo. Dessa forma, a empresa conclui que, apesar de os resultados do estudo in vivo ainda estarem pendentes, devido à grande redução da atividade neutralizante do produto contra a proteína spike do vírus SARS-CoV-2 e pseudovírus referentes à variante Ômicron (B.1.1.529, South African origin), é considerado improvável que regdanvimabe será ativo contra essa variante.

Posteriormente a empresa apresentou adicionalmente os expedientes 0633617/22-9 e 1191233/22-7, que também foram avaliados pela equipe técnica da Gerência de Produtos Biológicos, que emitiu o DESPACHO Nº 53/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1818485).

Na documentação enviada junto ao expediente 0633617/22-9 de 21/02/2022, a empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA, apresentou uma proposta para manutenção do uso emergencial de Regkirona (regdanvimabe) no país, ainda que o anticorpo tenha demonstrado não manter a atividade in vitro contra a variante Ômicron, conforme dados apresentados nos expedientes 0438558/22-7 e 0438472/22-5 (de 04/02/2022), sugerindo, no entanto, a alteração do texto de bula aprovado para o produto para incluir o seguinte trecho, caso a Anvisa considere

apropriado:

“Este produto é um tratamento com anticorpos monoclonais para neutralizar o vírus e a tolerância pode ocorrer dependendo dos tipos de variante do SARS-CoV-2, portanto, o uso deste produto deve ser considerado de acordo com as tendências nas variantes emergentes. Para variantes que reduziram muito a capacidade de neutralização do vírus, este produto deve ser injetado quando for considerado benéfico.”

De acordo com a empresa, o trecho acima foi sugerido em discussões com a MFDS, agência de medicamentos da Coreia do Sul. Destacou ainda que o produto está autorizado para uso na União Europeia (novembro de 2021) e que o resultado do estudo in vitro foi submetido à EMA (Agência Europeia de Medicamentos) em fevereiro de 2022, e encontra-se em revisão. A empresa se comprometeu a enviar documentos de suporte e status regulatório na MFDS e EMA no final de março de 2022.

A empresa alegou também que, embora os resultados do estudo in vivo estejam pendentes, devido à grande redução da atividade autêntica de neutralização do SARS-CoV-2 e do pseudovírus contra a proteína spike da variante Ômicron (B.1.1.529, origem sul-africana) in vitro, considera-se improvável que regdanvimabe estará ativo contra esta variante neste momento.

Por outro lado, a apresenta argumenta de forma geral que desde o lançamento do produto, acompanha centenas de casos clínicos com diagnóstico molecular confirmado de COVID-19 e esses pacientes usaram com sucesso o medicamento regdanvimabe. Alega que esses casos, coincidiram com as ondas das variantes Gamma, Delta e Ômicron, e não foi notada qualquer mudança no comportamento da resposta à infusão de anticorpos. Contudo, nenhum dado sobre a eficácia contra a variante Ômicron, além do estudo in vitro já submetido anteriormente, no qual a capacidade de neutralização não foi mantida, foi apresentado.

Complementarmente, no expediente 1191233/22-7 de 18/03/2022, a empresa apresentou um relato do Advisory Board Meeting (ABM) sobre regdanvimabe ocorrido em 15/03/2022, no qual um grupo de médicos infectologistas brasileiros (5 especialistas) deram seus depoimentos com relação aos resultados obtidos com o tratamento de pacientes com Regkirona (regdanvimabe) no Brasil, alguns deles, pelo menos considerando-se a situação epidemiológica atual do país, estariam infectados com a variante Ômicron. O relato foi bastante suscinto, sem informar de fato o número de pacientes tratados, dados demográficos, período do tratamento, identificação genômica da variante, dados estes essenciais para fazer qualquer inferência sobre a eficácia do medicamento frente à variante Ômicron.

Entretanto, considerando o cenário do Brasil com relação à frequência da variante Ômicron, conforme dados disponíveis na GISAID em consulta do dia 21/03/2022 (<https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>), a prevalência desta variante no Brasil é de 99,1%.

No momento não foram encontrados dados por unidade federativa. O Informe N° 03 REDE CORONA-ÔMICA.BR-MCTI (<http://redevirus.mcti.gov.br/novidades/rede-nacional-de-omicas-de-covid-19-2022/>), o qual detalha a porcentagem de amostras detectadas das unidades do Instituto Hermes Pardini nas 27 unidades federativas, mostrou que, em janeiro (dias 01-16), nos estados com maior número de testagem como GO, MG, RJ e SP, a variante dominante tem sido a ômicron, com uma porcentagem > 92% das amostras analisadas. Mesmo que exista certa sub-representatividade no processo de amostragem por estado, os dados disponíveis no momento indicam que a variante Ômicron é de fato altamente prevalente em todo o território nacional.

Considerando que as variantes de preocupação anteriores à ômicron estão em baixíssima prevalência no Brasil e a indisponibilidade de testes rápidos para identificação

dessas variantes, o uso do produto no Brasil, nesse momento epidemiológico, muito provavelmente não apresentaria a eficácia esperada e ainda com incremento de risco potencial.

Ressalto 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.

Além disso, não foram apresentados dados que justificassem a proposta de bula, sobretudo quanto à frase: “Para variantes que reduziram muito a capacidade de neutralização do vírus, este produto deve ser injetado quando for considerado benéfico”.

Nesse cenário, a Gerência de Produtos Biológicos manifestou sugerindo a suspensão da Autorização de Uso Emergencial para o produto Regkirona (regdanvimabe) devido a um potencial balanço benefício-risco negativo frente à prevalência da variante Ômicron, com a possibilidade de desenvolvimento de reações adversas, como reações de hipersensibilidade, sem que para tanto se tenha o benefício esperado do produto.

A COVID-19, que foi declarada como uma emergência em saúde pública de importância nacional no dia 03/02/2020, ainda se encontra em um momento preocupante e delicado, com mais de 28 milhões de casos confirmados e mais de 656 mil óbitos no Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde até 17/03/2022, o que o torna o segundo país com maior número absoluto de mortes causadas pela COVID-19 no mundo.

Apesar do advento e crescente disponibilidade das vacinas, o programa nacional de imunização ainda está em andamento. Além disso, existem indivíduos que não podem receber a vacina ou que historicamente não respondem satisfatoriamente às mesmas e, portanto, as terapias ambulatoriais para o tratamento de pacientes já infectados pelo SARS-CoV-2 são de fundamental importância neste cenário.

Os anticorpos monoclonais são proteínas fabricadas em laboratório que imitam a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos nocivos, como vírus, como o SARS-CoV-2. E, como outros organismos infecciosos, o SARS-CoV-2 pode sofrer mutações ao longo do tempo, impactando na eficácia de alguns tratamentos que não funcionam contra certas variantes, como a Ômicron. Este é o caso do medicamento Regkirona (regdanvimabe) que está em deliberação.

Embora seja fundamental que tenhamos maneiras de tratar os pacientes com a Covid-19, os tratamentos autorizados não substituem a vacinação em indivíduos para os quais a vacina contra a Covid-19 é recomendada. Os dados demonstraram que as vacinas disponíveis, permanecem seguras e eficazes podem reduzir o risco de desenvolver a Covid-19 e progredir para a doença grave associada, incluindo hospitalização e morte.

Essa é a análise desta relatoria, seguindo para o voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, voto pela **suspensão temporária da Autorização de Uso Emergencial do medicamento Regkirona (regdanvimabe)** até que sejam apresentados dados que comprovem a eficácia do medicamento contra a variante Ômicron do Sars-Cov-2 ou outra variante de preocupação que venha a se tornar predominante no Brasil.

Caso haja lotes do medicamento em território brasileiro a empresa deve fazer a devida comunicação aos profissionais de saúde quanto ineficácia do medicamento contra a variante Ômicron, no sentido de somente fazer uso do medicamento quando o paciente tiver sido infectado por alguma variante do Sars-Cov-2 suscetível à Regkirona (regdanvimabe).

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

Solicito a inclusão deste em Circuito Deliberativo para deliberação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/03/2022, às 13:43, 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 **1817439** e o código CRC **6B6D1FB0**.

Referência: Processo nº 25351.913779/2021-17

SEI nº 1817439