

VOTO Nº VOTO Nº 25 /2022/SEI/DIRE2/ANVISA/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.909293/2021-76

Expedientes nº 2361308/21-4 e 2844484/21-1

Alteração nas condições aprovadas da Autorização de uso emergencial do medicamento REGN-COV2 (casirivimabe e imdevimabe).

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

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se dos pedidos de alteração das condições aprovadas na Autorização de Uso Emergencial do medicamento REGN-COV2 (casirivimabe e imdevimabe) da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, que teve Autorização de Uso Emergencial aprovada pela Anvisa em 20/04/2021.

A empresa protocolou os expedientes nº 2361308/21-4 e 2844484/21-1 – Aditamento – Petição relacionada a COVID-19 para o produto REGN-COV2 (Casirivimabe e Imdevimabe), contendo as seguintes solicitações:

- Revisão do prazo de validade de 12 meses (exp. 2361308/21-4);

- Retirada da frase “Venda proibida ao comércio” e a substituição da frase de “Uso sob prescrição médica” por “Venda sob prescrição médica” das bulas (exp. 2844484/21-1).

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) procedeu a análise das solicitações e emitiu o Parecer SEI 1553473.

Ante ao exposto, está em deliberação os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente **às alterações de prazo de validade e frases bula do medicamento antivirótico REGN-COV2 (casirivimabe e imdevimabe)**, da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., com as seguintes especificações atualmente aprovadas:

- **Nome Comercial:** REGN-COV2

- **Fabricantes:**

Fabricante do IFA: Genentech, Inc. California, 95688, EUA;

Fabricante do Produto Acabado: Genentech Inc. Oregon, 97124, EUA;

Fabricante da etapa de Embalagem Secundária: F-Hoffmann La Roch, Kaiseraugst, Suíça.

A empresa Regeneron Pharmaceuticals, Inc é responsável pela liberação, controles em processo e testes de estabilidade do ativo.

As empresas Genentech, Inc. South San Francisco, California/EUA; Genentech,

Inc. Oceanside, California/EUA e Roche Diagnostics GmbH, Penzberg/Alemanha estão envolvidas nos testes de controle em processo do ativo.

- Indicação terapêutica:

Casirivimabe e imdevimabe são indicados para o **tratamento** da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos e pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais) 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 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, OU
 - Hipertensão, OU
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.
- Ter entre 12 e 17 anos de idade e ter:
 - IMC ≥ 85 percentil 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, OU
 - Doença falciforme, OU
 - Doença cardíaca congênita ou adquirida, OU
 - Distúrbios de neurodesenvolvimento, por exemplo, paralisia cerebral, OU
 - Dependência tecnológica relacionada à medicina, por exemplo, traqueostomia, gastrostomia OU
 - 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.

- Contraindicações: esse medicamento não está autorizado para uso em pacientes que:

- estão hospitalizados devido a Covid –19;
- necessitem de oxigenoterapia devido ao COVID-19; ou

- requerem um aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal devido a COVID-19, naqueles em tratamento crônico de oxigenoterapia devido à comorbidade subjacente não relacionada ao COVID-19.

- Posologia aprovada:

A dose recomendada de casirivimabe e imdevimabe é 600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe administrados como uma infusão intravenosa única.

- Prazo de validade e cuidados de conservação atualmente aprovados:

12 meses nas condições de 2°C a 8°C.

- Restrições de uso atualmente aprovadas:

O medicamento é 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

A Gerência de Produtos Biológicos procedeu a análise dos expedientes nº 2361308/21-4 e 2844484/21-1 – Aditamento – Petição relacionada a COVID-19 para o produto REGN-COV2 (Casirivimabe e Imdevimabe) e emitiu o Parecer SEI 1553473.

2.1 Da análise da revisão do prazo de validade (expediente nº 2361308/21-4):

A empresa solicitou a revisão do prazo de validade de 12 meses concedido para o medicamento Regn-Cov2 (casirivimabe + imdevimabe), pleiteando a extensão do prazo para 24 meses.

A empresa justifica o pedido, considerando uma maior complexidade operacional e logística para o fornecimento do medicamento com o prazo de validade de 12 meses, sendo que, para cada aquisição pelos entes públicos (a depender do contrato), poderá se traduzir em uma ordem de embalagem, sendo que a embalagem pandêmica da empresa possui o prazo de validade de 24 meses. Essa complexidade operacional poderá resultar em um acréscimo de até 4 semanas no prazo de fornecimento. O consumo do medicamento deverá ocorrer muito antes do fim do prazo de validade, dado ao número de casos ativos de COVID-19 no país.

A empresa apresentou dados de estabilidade atualmente disponíveis dos lotes de produto acabado fabricados em Genentech Inc., Hillsboro, (HTO), constando dados de 3 meses de estabilidade de longa duração a 2-8°C), dados de até 9 meses de lotes clínicos fabricados em Catalent e resultados de até 3 meses de lotes em escala industrial também fabricados em Catalent, para a reavaliação do prazo de validade. A empresa justifica que a situação de emergência em saúde pública devido a pandemia ainda é crítica e uma redução no tempo para o fornecimento do medicamento será benéfica aos pacientes, uma que há limitação de terapias disponíveis no país para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, com risco de progressão para COVID-19 grave.

Entretanto, a empresa informou que devido aos dados limitados disponíveis nas condições de armazenamento de longo prazo (2-8°C) e acelerada (25°C) para lotes fabricados em Hillsboro (HTO), a extrapolação do prazo de validade com base no Guia ICH

Q1E não é possível. Então, a empresa justifica seu pleito da seguinte forma:

- Estabilidade de armazenamento de longo prazo prevista de 2-8°C para formulações REGN10933 (casirivimabe) e REGN10987 (indevimabe) por meio de modelagem baseada nos dados de estabilidade acelerada e teoria de Arrhenius;
- Comparação de dados de estabilidade de estresse de casirivimabe e indevimabe com dados de estabilidade de estresse e de longo prazo de anticorpos monoclonais Regeneron IgG1 semelhantes em formulação de histidina de plataforma semelhante;
- Experiência e processo de fabricação da plataforma Regeneron;
- Sistema de qualidade Regeneron e controles de procedimento de estudo de estabilidade.

As justificativas foram avaliadas pela equipe técnica da GPBIO no momento do pedido inicial para autorização de uso emergencial deste produto.

Considerando as informações enviadas, os dados de estabilidade disponíveis ainda em andamento foram considerados insuficientes para suportar a ampliação do prazo de validade do produto de 12 para 24 meses do medicamento neste momento.

Para permitir a utilização da embalagem pandêmica com o prazo de validade de 24 meses e minimizar os problemas que poderiam ser causados devido à complexidade operacional e logística, a empresa deve criar mecanismos para garantir que o produto não seja utilizado além do prazo estabelecido de 12 meses. Entre outros mecanismos, a empresa deve fazer o controle dos lotes e informar aos compradores, seja mercado privado ou secretarias estaduais de saúde, que o prazo aprovado pela Anvisa e informado em bula em português é de 12 meses, diferentemente daquele informado na embalagem e rotulagem.

Importa destacar que tão logo os dados completos estejam disponíveis, a empresa pode fazer nova solicitação de ampliação do prazo de validade do medicamento.

2.2 Da análise da retirada da frase “Venda proibida ao comércio” e a substituição da frase de “Uso sob prescrição médica” por “Venda sob prescrição médica” das bulas (exp. 2844484/21-1).

A autorização de uso emergencial do medicamento REGN-COV2 (casirivimabe + indevimabe) foi concedida tendo a sua venda proibida ao comércio, pois inicialmente o uso do produto estaria voltado exclusivamente para o mercado público, de forma centralizada via Ministério da Saúde.

Entretanto, após isso foi publicada no D.O.U. de 12/07/2021, através da Portaria GM/MS nº 1.537 de 07/07/2021, o parecer desfavorável à incorporação do medicamento REGN-COV2 (casirivimabe + indevimabe) para pacientes ambulatoriais de alto risco infectados por SARS-CoV-2, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

Tal publicação inviabiliza a aquisição e utilização do produto em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde.

Todavia, 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 22 milhões de casos confirmados e mais de 672 mil óbitos no Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde até 27/01/2022, 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. Diante do exposto, uma terapia eficaz de uso ambulatorial, como casirivimabe + indevimabe, pode reduzir o risco de hospitalização e/ou morte em decorrência de complicações da COVID-19 em grupos específicos que apresentam fatores de risco para agravamento e progressão da infecção por SARS-CoV-2, proporcionando impactos positivos sobre o sistema de saúde e a sociedade brasileira.

Portanto, considerando o interesse na aquisição do produto pelo mercado privado (pessoas jurídicas como hospitais) e por secretarias de saúde em âmbito estadual/municipal, e pela importância de disponibilizar o medicamento REGN-COV2 (Casirivimabe + indevimabe) frente à atual situação da pandemia no Brasil, a empresa solicitou a retirada da frase “Venda proibida ao comércio” e a substituição da frase de “Uso sob prescrição médica” por “Venda sob prescrição médica” das bulas, a fim de permitir a comercialização e venda do produto por meio de distribuidoras com capilaridade no território nacional.

Dessa forma, a empresa encaminhou os textos da bula do profissional de saúde e do paciente contendo todas as alterações solicitadas no expediente 2361308/21-4, além da alteração solicitada no expediente 2844484/21-1.

Diante da não incorporação do medicamento pelo SUS, não se identifica impedimento para alteração da frase da bula e oferta dele ao mercado privado. Considerando os dados disponíveis até o momento conclui-se que o benefício-risco de uso do produto REGN-COV2 (Casirivimabe + indevimabe) permanece favorável, dentro das condições aprovadas.

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

3. Voto

Pelo exposto, voto pela **manutenção do prazo de validade de 12 meses** para o medicamento antivirótico REGN-COV2 (casirivimabe e imdevimabe) e pela retirada da frase “Venda proibida ao comércio” e a substituição da frase de “Uso sob prescrição médica” por “Venda sob prescrição médica” das bulas do medicamento.

Destaco a nova condição aprovada:

- Restrições de uso do medicamento REGN-COV2 (casirivimabe e imdevimabe):

O medicamento é de USO RESTRITO A HOSPITAIS, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA, USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 01/02/2022, às 11:52, 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 **1756197** e o código CRC **D4843103**.

Referência: Processo nº 25351.909293/2021-76

SEI nº 1756197