

**VOTO Nº Nº 234/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.913779/2021-17

Expedientes nº 4666771/21-2 e 4872318/21-8

Alteração das condições da Autorização de Uso Emergencial do medicamento Regkirona (Regdanvimabe) da empresa Celltrion Healthcare, ampliação do prazo de validade.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

No dia 11 de agosto de 2021, na 14ª Reunião de Diretoria Colegiada da Anvisa, a Anvisa concedeu a autorização de uso emergencial para o medicamento Regkirona (regdanvimabe) da empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA, para o tratamento da 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, nos termos do Voto nº 140/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

O pleito em tela se refere ao **pedido de ampliação do prazo e validade para o produto REGKIRONA (Regdanvimabe) de 12 para 15 meses quando armazenado entre 2 e 8°C**, protocolado por meio dos expedientes 4666771/21-2 e 4872318/21-8.

No mesmo dia do protocolo, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) iniciou a avaliação, com a urgência que a solicitação requer. A avaliação desta Gerências está presente no pareceres emitido, constante no processo.

A previsão legal para autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Lei nº 14.124 de 10 de março de 2021, regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 475/2021 de 10 de março de 2021, que estabeleceu os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de **medicamentos** e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional, decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nessa estratégia regulatória, foi publicada o Guia nº 49/2021 que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

Considerando a ausência de uma regulamentação específica para alterações pós-aprovação de uso emergencial, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) estabeleceu um paralelo com a Instrução Normativa nº 65/2020, que trata da documentação necessária para a análise de petições pós-registro de produtos biológicos. Dessa forma, a alteração solicitada pelo expediente 4666771/21-2 se enquadra no assunto: 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado, envolvendo: a. Ampliação (inclui ampliação do prazo de validade do produto terminado em sua embalagem comercial, do tempo de armazenamento após aberto, após reconstituição ou diluição) – moderada.

Já o expediente 4872318/21-8 visa solicitar que, se aprovado o novo prazo de validade, este possa ser aplicado também aos lotes dos produtos já importados que se encontram no Brasil.

Lembramos aqui que o medicamento antivirótico Regdanvimabe (Regkirona), da empresa CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA., atualmente possui Autorização de Uso Emergencial concedida com as seguintes especificações:

- 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:

12 (doze) 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 poderá ser vendido em farmácias ou drogarias.

2. **Análise**

Novamente, relembro que durante essa emergência de saúde pública, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório para fomentar tempestivamente a oferta de opções terapêuticas.

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 sanitários, decorrentes da autorização de uso de um medicamento na condição emergencial.

Os pareceres técnicos foram emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa. Especificamente, essa ampliação de prazo de validade envolveu uma rigorosa avaliação dos dados de estabilidade e dados de qualidade do medicamento REGKIRONA (Regdanvimabe).

O regdanvimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina humana recombinante G), com atividade contra o SARS-CoV-2. Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína que foi projetada para se ligar a uma estrutura específica (chamada antígeno). O regdanvimabe foi desenvolvido para se ligar à proteína *spike* do SARS-CoV-2 e bloquear a ligação dessa proteína viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), prevenindo assim a entrada viral e a infecção de células humanas, reduzindo a necessidade de hospitalização em pacientes com COVID-19 leve a moderado.

Esse pedido de ampliação do prazo de validade foi extensivamente avaliado e o protocolo de estabilidade enviado na Autorização de Uso Emergencial (AUE) prevê a realização do estudo de longa duração por até 48 meses. Entretanto, com base nos dados apresentados na AUE, a Anvisa aprovou o prazo de validade de 12 meses. Portanto, a empresa enviou agora dados atualizados solicitando a ampliação do prazo de validade para 15 meses.

Neste contexto, incorporo na integralidade os pareceres técnicos constantes no processo da autorização temporária de uso emergencial.

Descrevo agora as conclusões apresentadas em cada um dos pareceres técnicos das áreas e, em seguida, também faço as considerações sob o ponto de vista desta Segunda Diretoria:

Quanto à avaliação de **qualidade, segurança e eficácia do medicamento**, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu o Relatório Técnico SEI nº 1711982, fazendo a seguinte avaliação risco-benefício:

“A empresa solicitou a ampliação do prazo de validade do produto terminado de 12 meses para 15 meses quando armazenado entre 2 e 8°C. Para tanto, encaminhou os

resultados atualizados dos estudos de estabilidade de longa duração, acelerado e de estresse.

Por ser um medicamento desenvolvido recentemente para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, só existem dados de estabilidade de longa duração que contemplam o período de até 15 meses armazenado entre 2 e 8°C (Processo 2). Para os lotes fabricados pelo Processo 3 (CLT2 e SBL) – processo comercial, existem dados de 9 e 6 meses, respectivamente. Todos os resultados estão de acordo com as especificações e apresentam perfis de estabilidade satisfatórios. A empresa informou que continuará os estudos de estabilidade de longa duração conforme previsto no protocolo encaminhado na AUE, ou seja, até 48 meses. Os estudos acelerados e de estresse estão concluídos.

Além disso, a empresa solicitou que este prazo fosse aplicável aos lotes que já estão no Brasil. Para isso, apresentou sua estratégia de informação do novo prazo de validade às instituições e profissionais de saúde. Levando em consideração que o produto é “restrito a hospitais”, de “venda sob prescrição médica”, para uso intravenoso após a diluição e que só pode ser aplicado por profissionais de saúde em ambientes controlados, a estratégia desenvolvida pela empresa de informar através de uma carta explicativa aos clientes e incluir uma etiqueta adesiva com esta observação parece ser satisfatória. No entanto, tal pedido precisa ser avaliado pela GGFIS, sendo que essa Gerência-Geral pode solicitar outros documentos para análise desse pedido, como a carta explicativa e o modelo da etiqueta proposta previamente à anuência.

Com base nos dados apresentados, o prazo de validade pode ser ampliado para 15 meses entre 2 e 8°C.

Considerando os dados disponíveis conclui-se que o benefício-risco é favorável.”

Em seu Relatório Técnico a GPBIO considerou que os dados apresentados para a ampliação do prazo de validade do produto Regkirona de 12 meses para 15 meses foram considerados satisfatórios no contexto de aprovação de uso emergencial.

É possível observar que o ativo regdanvimabe possui padrões de qualidade satisfatórios no cenário corrente da pandemia.

O desenvolvimento do processo de fabricação e formulação do produto acabado foi baseado na experiência da empresa com outros anticorpos monoclonais já desenvolvidos e comercializados.

Por ser um medicamento desenvolvido recentemente para tratamento de pacientes com Covid-19 leve a moderada, só existem dados de estabilidade de longa duração que contemplam o período de até 15 meses armazenado entre 2 e 8°C (Processo 2). Para os lotes fabricados pelo Processo 3 (loais de fabricação CLT2 e SBL) – processo comercial, existem dados de 9 e 6 meses, respectivamente. Todos os resultados estão de acordo com as especificações e apresentam perfis de estabilidade satisfatórios. A empresa informou que continuará os estudos de estabilidade de longa duração conforme previsto no protocolo encaminhado na AUE, ou seja, até 48 meses. Os estudos acelerados e de estresse estão concluídos.

Diante do exposto, o parecer da área técnica da GPBIO é favorável à aprovação do pleito objeto do expediente 4666771/21-2, considerando o contexto do uso emergencial.

Além disso, a empresa solicitou que este prazo fosse aplicável aos lotes que já estão no Brasil, por meio do expediente 4872318/21-8. Para isso, a empresa apresentou sua estratégia de informação do novo prazo de validade às instituições e profissionais de saúde. Levando em consideração que o produto é “restrito a hospitais”, de “venda sob prescrição médica”, para uso intravenoso após a diluição e que só pode ser aplicado por profissionais de saúde em ambientes controlados, a estratégia desenvolvida pela empresa de informar através de uma carta explicativa aos clientes e incluir uma etiqueta adesiva com esta observação foi considerada satisfatória.

No contexto do uso emergencial, a GPBIO considerou que a documentação da qualidade avaliada foi satisfatória quanto aos aspectos de produção e de controle de qualidade, sendo adequado a

concessão de prazo de validade de 15 meses para o medicamento quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.

Quanto ao **cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF)**, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 194/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, que concluiu que, considerando a manifestação favorável da GPBIO, ao novo prazo de validade, e os lotes 21004892A e 21004893A possuem o mesmo processo fabril, é aceitável afirmar que estes possuem a validade de 15 meses, a despeito da data impressa no material de embalagem.

Quanto ao procedimento de se afixar uma etiqueta atualizando os dados no material em estoque, a GGFIS considera que procedimento aceitável para deixar a informação correta. Adicionalmente estes lotes devem ser acompanhados de carta explicativa, referenciando a decisão da Anvisa que atualizou os prazos de validade.

Quanto às unidades já distribuídas é adequado que a empresa organize a afixação das etiquetas aprovadas, liberadas dentro do Sistema de Gerenciamento de Qualidade da empresa, junto aos parceiros distribuidores, de forma controlada, para garantir que cada unidade distribuída por estes parceiros estejam com a informação atualizada e carta de esclarecimento.

No caso de uma aprovação da ampliação do prazo de validade deste medicamento por essa Diretoria Colegiada, **há necessidade de adequação do prazo de validade impresso nos cartuchos e nas embalagens primárias dos lotes já importados do medicamento, conforme estratégia apresentada pela empresa.**

Por todo o exposto, a GPBIO concluiu, com base na totalidade das evidências apresentadas e considerando os dados complementares apresentados o prazo de validade do medicamento pode ser ampliado para 15 meses quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.

Desta maneira, após a avaliação das manifestações da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) e da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária - GGFIS, esta relatoria corrobora com a avaliação dos especialistas, a qual conclui que a ampliação do prazo de validade desse anticorpo monoclonal atende às expectativas desta Agência quanto aos requisitos de qualidade no contexto do uso emergencial.

Reitera-se que, baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, a empresa Celltrion deve ainda continuar a gerar dados para obter o registro sanitário junto à Anvisa, ocasião em que se avaliará dados adicionais clínicos e de qualidade.

3. Voto

Pelo exposto, voto pela **Aprovação** ampliação do prazo de validade do medicamento antivirótico Regkirona (regdanvimabe), da empresa CELLTRION HEALTHCARE, de 12 para 15 meses quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.

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

Solicito a inclusão em pauta de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 16/12/2021, às 16:32, 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 **1713731** e o código CRC **3575F8B9**.



Referência: Processo nº 25351.913779/2021-17

SEI nº 1713731