

**VOTO Nº Nº 176 /2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.925221/2021-76

Expediente nº 3469461/21-7

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Levilimabe da empresa Biocadbrasil Farmacêutica Ltda.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON).

Relatora: **Meiruze Sousa Freitas**

1. Relatório

No dia 03 de setembro de 2021, por meio do sistema DATAVISA, expediente nº 3469461/21-7, foi protocolada pela empresa Biocadbrasil Farmacêutica Ltda a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental para o medicamento Levilimab.

No mesmo dia do protocolo, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON iniciaram suas avaliações, simultaneamente, com a urgência que a solicitação requer. As avaliações dessas Gerências Gerais estão presentes nas manifestações constantes nos autos do processo administrativo.

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, 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 publicado o Guia nº 49/2021, que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

Ante ao exposto, está em deliberação nesta Diretoria Colegiada os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente ao medicamento anti-infeccioso de uso sistêmico Levilimabe, da empresa Biocadbrasil Farmacêutica Ltda, com as seguintes especificações:

- **Nome do princípio ativo: Levilimabe**

- **Nome comercial: Ilsira**

- **Fabricantes:**

- **Biocad #34-A**

Atividades: administrativo / controle de qualidade / R&D (endereço legal)

- **Biocad #38-A (Production Building – PB1)**

Atividades: produção de IFAs biológicos.

- Biocad #38-1 (Production Building – PB2)

Atividades: produção de IFAs biológicos e **fabricação de produtos estéreis terminados.**

- **Indicação proposta:** não foi apresentada a proposta de texto de bula do medicamento, apenas essa indicação extraída do documento nomeado como “sumário das características do produto”, que traz a indicação de Síndrome do desconforto respiratório agudo com risco de vida com aumento da liberação de citocinas.

Na data de 06/09/2021, a empresa protocolou adicionalmente dois aditamentos, expedientes nº 3516991/21-5 e 3536502/21-1 (Processo Datavisa nº 25351.221767/2021-54, que também foram avaliados pela área técnica com a celeridade requerida.

2. **Análise**

No mesmo dia do protocolo, 03/09/2021, as áreas técnicas, Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), iniciaram as avaliações e procederam a devida triagem documental a fim de verificar se toda a documentação requerida pela legislação vigente foi devidamente instruída no processo.

No mesmo dia 03/09/2021 a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) se manifestou sobre a documentação apresentada por meio do DESPACHO Nº 218/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA. Neste documento a GPBIO informa que:

- não houve reunião de pré-submissão do produto junto à GPBIO ou à GGMED nem consta histórico de interações com a Agência sobre o produto, em descumprimento ao Art. 6º da RDC nº 475/2021 e ao Guia nº 49/2021, Guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19; e

- não foi apresentada qualquer documentação técnica, descumprindo o disposto no Guia nº 49/2021.

Ainda no dia 03/09/2021, a GGFIS se manifestou por meio do DESPACHO Nº 364/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informando que a documentação não está completa nos termos do GUIA 42/2020, sendo necessário o envio de relatório de inspeção emitido por qualquer autoridade PIC/S que tenha inspecionado as linhas fabris de frasco-ampolas e de seringas preenchidas para a planta da empresa Closed Joint Stock Company BIOCAD, localizada na Federação Russa, endereço: Lit. A, 34 Svyazi Street, Strelna, The Petrodvortsovy District, Saint Petersburg, 198515.

No dia 06/09/2021 a GGMON se manifestou por meio do DESPACHO Nº 180/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, informando que não foram apresentados pela empresa o Plano de Gerenciamento de Risco e a bula do medicamento, descumprindo o disposto no Guia 49/2021, o que implica na impossibilidade de continuidade de avaliação deste processo.

Desta forma, no dia 06/09/2021 foi emitido o Ofício nº 1887/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA, enviado para a empresa informando todas as pendências técnicas e documentais, o descumprimento da regulamentação vigente e a conclusão pelo indeferimento do processo.

Em resposta ao ofício recebido, a empresa enviou um email no dia 06/09/2021 informando que havia protocolado dois aditamentos ao processo complementando a documentação e solicitado reunião via sistema parlatório para o dia 15/09/2021.

A reunião aconteceu no dia 09/09/2021, na ocasião, a empresa informou que somente em novembro de 2021 apresentaria toda a documentação necessária para a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Levilimabe.

Diante disso, a Segunda Diretoria, solicitou por meio do DESPACHO Nº 1252/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, que a Gerência de Produtos Biológicos procedesse a avaliação dos

expedientes nº 3516991/21-5 e 3536502/21-1 (Processo Datavisa nº 25351.221767/2021-54), de modo a verificar os dados e documentos apresentados.

No dia 17/09/2021 a GPBIO emitiu o DESPACHO Nº 234/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, informando que procedeu avaliação dos expedientes nº 3516991215 e 3536502211 e que parte significativa do dossiê requerido não foi apresentada, impossibilitando a análise do pedido pela área técnica e configurando o não atendimento ao disposto no Guia nº 49/2021.

Cabe citar os documentos ausentes no processo elencados pela GPBIO, além dos já citados anteriormente:

I. Índice.

III. Justificativa para a solicitação de AUE do medicamento. A justificativa apresentada foi considerada superficial e incompleta, sem informar os motivos técnicos para a solicitação de AUE ao invés do registro sanitário.

VI. Descrição do status de aprovação internacional do medicamento, com a apresentação do relatório/parecer técnico de avaliação do registro ou para autorização de uso emergencial emitido pela autoridade sanitária ou organismo internacional, se disponível. Não foi apresentado o “permanent marketing authorization” de dezembro de 2020, mencionado em reunião. Foi enviado apenas o documento de autorização (sob condições especiais) emitido pela autoridade russa em junho de 2020, com vencimento em janeiro de 2021. Dessa forma, não é possível atestar que o produto está regularizado no país de origem. Não foram fornecidos parecer nem relatório de avaliação por esta autoridade.

VIII. Informações sobre qualidade, para o insumo farmacêutico ativo (IFA) e o produto acabado, conforme seção 6.1:

c) histórico, qualificação e controle de qualidade de bancos de células e identificação de todos os materiais derivados de animais usados para cultura de células.

d) plano de mitigação referente a potenciais agentes adventícios.

e) caracterização da substância ativa.

f) descrição detalhada de todo o processo de fabricação utilizado para a fabricação de lotes destinados ao uso emergencial, desde a etapa inicial de fabricação da substância ativa até a etapa final de fabricação do produto terminado, acompanhado de fluxograma, identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo.

g) histórico de desenvolvimento do processo produtivo e da estratégia de controle de qualidade e alterações introduzidas nos lotes de desenvolvimento, clínicos e comerciais, assim como dados de avaliação de comparabilidade de lotes produzidos com os diferentes processos de fabricação. Também devem ser fornecidos dados de liberação e de caracterização suplementares para avaliação do impacto das alterações nos atributos de qualidade e estudos de investigação, avaliação e definição de limites das impurezas na substância ativa e no produto terminado.

h) lista tabular de todos os estudos clínicos e números de lotes de produto terminado usados em cada estudo, incluindo genealogia da substância ativa desde o banco mestre de células, processos de fabricação e local de fabricação, bem como os Certificados de Análise (CoAs) para todos os lotes usados em estudos clínicos.

k) especificações de qualidade acompanhadas de suas justificativas, com base no histórico de lotes produzidos, incluindo todos os lotes clínicos; Não foram apresentados dados para o ativo, sendo enviados apenas os referentes ao produto terminado (seções 3.2.P.5.1 e 3.2.P.5.6).

X. Lista dos locais onde o medicamento é ou será fabricado, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação. Foram enviadas cópias dos CBPFs emitidos pela autoridade russa para a Biocad, St Petersburg (plantas PB1 e PB2). O CBPF emitido pela ANVISA para a planta do fabricante do ativo não contempla o insumo levilimabe (inclusão solicitada). Certificação da linha de estéreis (produto terminado) também foi solicitada, conforme protocolos encaminhados. Foi observada diferença nos endereços no CBPF da Russia (Saint Petersburg,

Saint Petersburg Intracity Municipal Unit the Settlement of Strelna, ul.Svyazi, d.38, str.1) x Anvisa (Lit.A,34Svyazi Street, Strelna, The Petrodvortsov District, SaintPetersburg,198515).

XI. Informações sobre a previsão da quantidade de produto acabado disponível para importação ou disponibilização ao mercado brasileiro;

XII. Texto de bula e rotulagem. Não foi apresentado texto de bula em português para o produto nem os layouts das embalagens em português (em reunião foi informado que o produto seria embalado com layouts em português para o Brasil).

XIV. Discussão dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais do medicamento, incluindo as medidas para mitigar os riscos e potencializar os benefícios; as limitações, incertezas e lacunas dos dados; descrição das contraindicações, se houver; e até onde se saiba, informação sobre as ameaças postas pelo Sars-Cov2 (atuais e potenciais) e respostas antecipadas a considerações operacionais que possam ser relevantes para uma avaliação da relação benefício-risco.

IX. Informações sobre a segurança e a eficácia do medicamento proposto, conforme seção 6.2:

iii. visão geral da metodologia estatística que descreva:

- hipóteses estatísticas do estudo;

- racional que justifique o cálculo do tamanho amostral, incluindo o efeito do tratamento a ser detectado em relação ao desfecho primário e desfecho secundário relevante, erro tipo I, erro tipo II e taxas esperadas de dropout;

- ajustes de multiplicidade, manejo de dados faltantes e descontinuações, conjunto de dados considerados nas análises (exemplo: por intenção de tratar [ITT], por protocolo [PP], por intenção de tratar modificada [mITT]) e análises de subgrupo especificadas;

- no caso da finalização do estudo precocemente em razão da análise interina, as regras utilizadas para determinação do sucesso ou futilidade.

- não foi apresentado o plano de análise estatística do estudo de fase 3.

ix. declaração de que todas as avaliações dos desfechos foram conduzidas conforme definido no plano de análise estatística.

x. tempo médio de acompanhamento dos participantes após a administração do esquema completo de uso do medicamento para a população de análise de segurança e de eficácia.

v. avaliação de imunogenicidade para produtos biológicos.

A GPBIO esclareceu que durante a triagem não foi realizada análise de mérito dos dados apresentados e mantém o posicionamento anterior de encerramento ou indeferimento do pleito.

Desta forma, a falha extensa na instrução processual impede a continuidade da análise técnica desta Autorização de Uso Emergencial.

3. Voto

Pelo exposto, neste momento, voto pelo **INDEFERIMENTO** da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento **Levilimabe** da empresa Biocadbrasil Farmacêutica Ltda. Destaco que a empresa poderá submeter outro pedido de Autorização de Uso Emergencial em caráter experimental ou Registro deste medicamento quando estiver de posse do dossiê técnico completo, comprovando que medicamento atende aos padrões de qualidade, segurança e eficácia para ser utilizado na população brasileira.

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

Solicito a inclusão em pauta em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/09/2021, às 17:11, 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 **1615027** e o código CRC **27038EF4**.

Referência: Processo nº 25351.925221/2021-76

SEI nº 1615027