

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Erica Tatiane da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Mariá Gonçalves Pereira da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Milene Rangel da Costa - NECTES/Faculdade de Farmácia/UFRJ
Túlio Eduardo Nogueira - PEPTS/Fiocruz Brasília

REVISÃO INTERNA

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Leonard Galvão – Ministério da Saúde
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502
E-mail: mht.conitec@saude.gov.br
Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	8
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO.....	9
3.1 Estratégia de busca	9
3.2. Ensaios clínicos identificados	11
3.3. Resultados dos ensaios clínicos	15
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
REFERÊNCIAS	21
APÊNDICES.....	25

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

O AZD7442 ou Evusheld é uma combinação de dois anticorpos monoclonais humanos de ação longa denominados tixagevimab (AZD8895 ou COV2-2196) e cilgavimab (AZD1061 ou COV2-2130). Esses anticorpos foram clonados a partir de linfócitos B isolados de células mononucleares de sangue periférico de pacientes convalescentes de COVID-19 (1,2). Tixagevimab e cilgavimab se ligam a epítomos diferentes no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* do SARS-CoV-2, inibindo sua ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) do receptor do hospedeiro e a entrada do vírus na célula (1).

Ensaio pré-clínicos realizados com modelos *in vivo* de infecção por SARS-CoV-2 mostraram que a administração do AZD7442 reduziu a carga viral e a inflamação nos pulmões dos animais. Além disso, a combinação de dois anticorpos pode propiciar um sinergismo na atividade neutralizante viral e, potencialmente, reduzir a probabilidade de que mutações tornem o SARS-CoV-2 resistente à terapia (3). Em estudos *in vitro*, o AZD7442 foi capaz de neutralizar variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2, como a gamma e a beta (4–7).

Tixagevimab e cilgavimab foram descobertos pela *Vanderbilt University* e licenciados pela AstraZeneca em junho de 2020 (8). A empresa otimizou esses anticorpos por meio da modificação de suas regiões Fc, o que resultou na extensão do seu tempo de meia vida em até 130 dias após administração de dose única (9,10) e na redução do risco de amplificação dependente de anticorpo (do inglês, *antibody-dependent enhancement* ou ADE) que pode levar ao agravamento da doença (11). De acordo com a AstraZeneca, a extensão da meia vida do medicamento tem potencial de resultar em seis a 12 meses de proteção contra a COVID-19 após administração de dose única (12).

O desenvolvimento do AZD7442 conta com investimentos do governo dos Estados Unidos no âmbito da parceria público-privada ACTIV (*Accelerating*

COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines), anunciada em abril de 2020 pelo *National Institute of Health* (NIH) americano. Essa parceria consiste em uma estratégia coordenada para priorizar e acelerar a avaliação de tratamentos e vacinas promissoras para a COVID-19 (13). Um acordo do governo americano com a empresa AstraZeneca prevê o fornecimento de até 700 mil doses de AZD7442 em 2021, condicionado à concessão da autorização de uso emergencial pela agência reguladora dos Estados Unidos, o FDA (*Food and Drug Administration*) (12).

O AZD7442 não está disponível comercialmente, sendo seu uso restrito aos ensaios clínicos. Os anticorpos que compõem esse coquetel são envasados separadamente, ou seja, cada um em um frasco com concentrações de 150 mg ou 300 mg em volume final de 1,5 ml ou 3 ml, respectivamente. A administração dos anticorpos é realizada conjuntamente por via intravenosa ou intramuscular. AZD7442 deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 e 8°C (1).

Ensaio clínicos de fases 1 a 3 estão em andamento para avaliar a segurança e eficácia do AZD7442 tanto na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 quanto no tratamento de pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com COVID-19 em diferentes níveis de gravidade clínica (8).

1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o “novo coronavírus”. A doença foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020. Até 28 de outubro de 2021, estima-se que mais de 221 milhões de casos tenham ocorrido no mundo e que cerca de 4,5 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença (14). No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em fevereiro de 2020 (15). Até 28 de outubro de 2021, foram registrados aproximadamente 21 milhões de casos da doença e 583 mil óbitos por COVID-19 no país (14).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre pelo contato com gotículas ou aerossóis respiratórios gerados por pessoas infectadas (16). A COVID-19 é uma doença que afeta principalmente o trato respiratório e pode causar um amplo espectro de sintomas, incluindo febre ou calafrios, tosse, dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, anosmia, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais (17). Apesar de a maioria das pessoas infectadas apresentar apenas sintomas leves da doença, entre 15% e 20% dos infectados evoluem para quadros graves (18).

As abordagens terapêuticas atualmente estudadas para o tratamento da COVID-19 encontram fundamento nas fases da patogênese da doença, inicialmente caracterizada pela replicação viral e, mais tardiamente, marcada por uma resposta inflamatória que leva ao dano tecidual (19).

No Brasil, os capítulos 1 (Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica) e 2 (Tratamento Medicamentoso) das diretrizes para o tratamento hospitalar do paciente com COVID-19 foram aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (Conitec) em junho de 2021. No que se refere ao tratamento farmacológico, entre as doze tecnologias avaliadas, recomenda-se o uso de corticosteroides e anticoagulantes em situações específicas. Em outubro, a Conitec aprovou também os capítulos 3 (Controle da Dor, Sedação e *Delirium* em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva) e 4 (Assistência Hemodinâmica e Medicamentos Vasoativos), abordando o uso de analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica e o manejo de pacientes com disfunções cardiovasculares, respectivamente.

Até o momento, não há diretrizes aprovadas pelo Ministério da Saúde para o tratamento ambulatorial da COVID-19. Recentemente, em 21 de outubro de 2021, foi recomendado pela Conitec o encaminhamento para consulta pública das diretrizes brasileiras para o tratamento medicamentoso ambulatorial do paciente com COVID-19, que permanece em avaliação (21). Também não há recomendação de uso de medicamentos para prevenção da doença e nenhum medicamento possui registro no país para essa indicação.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O AZD7442 não possui registro no Brasil, bem como não consta na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) (22). Até a última data de consulta (28 de outubro de 2021), não foram identificados registros de comercialização, autorização de uso emergencial ou recomendação de aprovação acelerada para o medicamento em nenhum dos países pesquisados, a saber: Argentina, Canadá, Chile, Colômbia, Cuba, Estados Unidos, Japão e México, além da Europa.

Em nota à imprensa divulgada em 05 de outubro de 2021, a empresa AstraZeneca anunciou que já submeteu ao FDA solicitação de uso emergencial do medicamento para a prevenção da COVID-19 (23). Ademais, o *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* da *European Medicines Agency (EMA)* iniciou uma revisão contínua (*rolling review*) sobre o AZD7442 até que as evidências sejam suficientes para que a empresa solicite a autorização de introdução no mercado (24). As consultas foram realizadas em sítios eletrônicos de instituições oficiais de cada país, listadas no Apêndice 1.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do AZD7442 na prevenção e no tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada no dia 15 de julho de 2021 e atualizada em 28 de outubro de 2021, incluiu as instituições listadas no Apêndice 2. Não foram encontradas avaliações sobre o uso do AZD7442 na prevenção ou tratamento de pacientes com COVID-19.

Foram identificados dois relatórios de monitoramento do horizonte (*horizon scanning*) sobre medicamentos e vacinas para COVID-19: um deles publicado pela agência de ATS canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*), em dezembro de 2020, e o outro publicado pela agência austríaca (*Austrian Institute for Health Technology Assessment – AIHTA*), em setembro de 2021. Ambos os documentos incluem o AZD7442 e abordam os ensaios clínicos atualmente em andamento (26,27).

O AZD7442 é um dos medicamentos monitorados pela RAPID C-19 (*Research to access pathway for investigational drugs for COVID-19*), iniciativa que reúne diferentes agências de saúde do Reino Unido, cujo objetivo é subsidiar os sistemas de saúde com informações a respeito dos tratamentos para COVID-19 sob investigação, de forma a acelerar o acesso a medicamentos que demonstrem segurança e eficácia (28).

No momento, o AZD7442 não está incluído nas diretrizes de manejo da COVID-19 do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra, atualizada em 28 de outubro de 2021 (29), bem como do *National Institute of Health (NIH)* dos Estados Unidos, atualizada em 27 de outubro de 2021 (30).

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos registrados sobre o uso do AZD7442 para prevenção ou tratamento da COVID-19. Para isso, foram consultadas as seguintes bases de dados em 7 de julho de 2021: *ClinicalTrials.gov* (31), *WHO International Clinical Trials Registry* (32), *EU Clinical Trials Register* (33), *Cochrane COVID-19 Study Register* (34), Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (35), *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* (36), *Clinical Research*

Information Service (37), *Thai Clinical Trials Registry* (38), *Clinical Trials Registry-India* (39), *Registro Peruano de Ensayos Clínicos en el Perú* (40), *Sri Lanka Clinical Trials Registry* (41) e a *Integrity™* (42). As buscas foram atualizadas em 28 de outubro de 2021. Também foi consultada a base *Cortellis™* (8) em 30 de julho de 2021.

Como palavras-chave da busca, foram utilizados o código de pesquisa do medicamento (AZD7442) e os nomes e sinônimos dos anticorpos que compõem a combinação, a saber: tixagevimab ou AZD8895 ou COV2-2196, e cilgavimab ou AZD1061 ou COV2-2130. Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 ou superior que avaliaram o uso de AZD7442 para a prevenção ou para o tratamento de pacientes com COVID-19, com qualquer tipo de desenho e sem restrição de idioma.

A segunda etapa da busca objetivou identificar na literatura os resultados referentes aos ensaios clínicos sobre o AZD7442 para prevenção ou tratamento da COVID-19. Para tal, foram realizadas, em 16 de julho de 2021, buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase (via Portal Periódicos Capes), utilizando-se termos controlados e seus respectivos sinônimos, conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 3. Com o objetivo de ampliar as buscas e, também, incluir literatura cinzenta, foi realizada busca na base *Cortellis™* e no Google. As bases de registro de ensaios clínicos citadas anteriormente também foram consultadas, bem como os sítios eletrônicos de bases de *pre-print*, a exemplo do medRxiv. As buscas foram atualizadas em 28 de outubro de 2021.

3.2. Ensaios clínicos identificados

Foram identificados seis ensaios clínicos que atenderam aos critérios de inclusão, todos randomizados, com cegamento, controlados por placebo e multicêntricos. O detalhamento das características desses estudos está apresentado no Quadro 1.

Entre os estudos incluídos, dois são de fase 3 (PROVENT e STORM-CHASER), que avaliam o uso do AZD7442 para prevenção da COVID-19 em adultos com idade a partir de 18 anos, tendo como desfecho primário a incidência da primeira infecção sintomática por SARS-CoV-2.

Os demais quatro estudos são ensaios clínicos de fases 2/3 ou 3 que avaliam a eficácia do AZD7442 no tratamento de pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado. Os estudos ACTIV-2 e TACKEL incluem apenas pacientes ambulatoriais, enquanto os estudos ACTIV-3 e DisCoVeRy incluem pacientes hospitalizados com diferentes níveis de gravidade da doença. Os desfechos analisados nesses estudos são diversos e incluem duração dos sintomas, agravamento da doença e óbito, além de desfechos relacionados à segurança do medicamento.

Os seis ensaios clínicos encontravam-se com *status* ativo no momento da consulta. Além disso, em todos, mulheres em idade fértil e homens companheiros de mulheres susceptíveis à gravidez deveriam obrigatoriamente utilizar métodos contraceptivos. A posologia empregada nos estudos variou, consistindo na administração de dose única de AZD7442 contendo 300 mg (150 mg AZD8895 + 150 mg AZD1061) ou 600 mg (300 mg AZD8895 + 300 mg AZD1061), por via intravenosa ou intramuscular.

Adicionalmente, foram identificados dois ensaios clínicos de fase 1 em andamento (NCT04507256 e NCT04896541) para avaliação da segurança, tolerabilidade e farmacocinética do AZD7442 que estão sendo desenvolvidos no Reino Unido e Japão, respectivamente.

Quadro 1. Ensaios clínicos de fase 2 ou superior para avaliação do AZD7442 na prevenção ou tratamento da COVID-19.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início, previsão de término e status
<i>Ensaios sobre a eficácia do AZD7442 na prevenção da COVID-19</i>					
NCT04625725 / 2020-004356-16 / PROVENT Estados Unidos, Bélgica, Espanha, França, Reino Unido	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥ 18 anos) clinicamente estáveis, com sorologia negativa para COVID-19, que não tenham recebido vacina ou anticorpo monoclonal contra a doença, e que poderiam se beneficiar da imunização passiva N = 5.197	<u>Braço 1</u> : 300 mg AZD7442 IM, dose única* <u>Braço 2</u> : placebo	- Incidência de primeira infecção sintomática por SARS-CoV-2, confirmada por RT-PCR antes do dia 183 - Ocorrência de eventos adversos até o dia 457	Início: novembro 2020 Previsão de término: junho 2022 Status: Ativo, não recrutando
NCT04625972 / STORM CHASER Estados Unidos, Reino Unido	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥ 18 anos) contactantes de casos confirmados de COVID-19 nos últimos 8 dias, com sorologia negativa para COVID-19 e que não tenham recebido vacina ou anticorpo monoclonal contra a doença N = 1.121	<u>Braço 1</u> : 300 mg AZD7442 IM, dose única* <u>Braço 2</u> : placebo	- Incidência de primeira infecção sintomática por SARS-CoV-2, confirmada por RT-PCR até o dia 183 - Ocorrência de eventos adversos até o dia 457	Início: dezembro 2020 Previsão de término: junho 2022 Status: Ativo, não recrutando

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início, previsão de término e status
<i>Ensaios sobre a eficácia do AZD7442 no tratamento de pacientes com COVID-19</i>					
NCT04518410 / ACTIV-2 Estados Unidos, África do Sul, Argentina, Brasil, Canadá, Filipinas, México, Porto Rico	Fase 2/3 Ensaio clínico randomizado adaptativo, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥18 anos) com diagnóstico laboratorial de COVID-19, não hospitalizados e com até 7 dias do início dos sintomas N = 8.797	Múltiplos braços com diferentes tratamentos, dos quais, 2 com AZD7442: <u>Braço 1:</u> 300 mg AZD7442 (150 mg AZD8895 + 150 mg AZD1061) IV, dose única <u>Braço 2:</u> 600 mg AZD7442 (300 mg AZD8895 + 300 mg AZD1061) IM, administrados em injeções separadas sequenciais, dose única <u>Comparador:</u> placebo	- Duração dos sintomas de COVID-19 até o dia 28 - Quantificação de RNA viral nos dias 3, 7 e 14 - Óbito ou hospitalização no dia 28 - Ocorrência de eventos adversos até o dia 28	Início: julho 2020 Previsão de término: dezembro 2023 Status: Ativo, recrutamento para AZD7442 encerrado
NCT04723394 / 2020-005315-44 / TACKLE Estados Unidos, Alemanha, Argentina, Brasil, Bulgária, Espanha, Hungria, Itália, Japão, México, Peru, Polônia, Reino Unido, República Tcheca, Rússia, Ucrânia	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥18 anos) não vacinados contra a COVID-19, com diagnóstico da doença confirmado por teste molecular em até 3 dias anteriores à intervenção, não hospitalizados, com início dos sintomas em até 7 dias e com escore da escala de progressão da doença da OMS** > 1 e < 4 N = 1.700	<u>Braço 1:</u> 600 mg AZD7442 IM, dose única* <u>Braço 2:</u> placebo	- Evolução para COVID-19 grave ou óbito por qualquer causa até o dia 29 - Ocorrência de eventos adversos graves ou de interesse especial até o dia 457	Início: janeiro 2021 Previsão de término: outubro 2022 Status: Ativo, não recrutando
NCT04501978 / 2020-003278-37 / ACTIV-3/TICO Estados Unidos, Argentina, Dinamarca, Espanha, Geórgia,	Fase 3 Ensaio clínico randomizado adaptativo, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥18 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19, hospitalizados e com até 12 dias de duração dos sintomas N = 10.000	Múltiplos braços com diferentes tratamentos, sendo um com AZD7442: <u>Braço 1:</u> 600 mg AZD7442 (300 mg AZD8895 + 300 mg AZD1061) IV, dose única	- Tempo até a recuperação, definida como permanecer vivo 14 dias consecutivos após alta hospitalar até o dia 90	Início: agosto 2020 Previsão de término: julho 2022 Status: Ativo, recrutando

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Início, previsão de término e status
Grécia, Índia, Moçambique, Nigéria, Polónia, Reino Unido, Singapura, Suíça, Uganda			<u>Comparador:</u> placebo		
NCT04315948 / 2020-000936-23 / DisCoVeRy Áustria, Bélgica, França, Luxemburgo, Noruega, Portugal	Fase 3 Ensaio clínico randomizado adaptativo, triplo-cego, multicêntrico, desenho paralelo	Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR em até 5 dias antes da randomização e sintomatologia em até 11 dias, hospitalizados, com alterações na ausculta pulmonar ou saturação de $O_2 \leq 94\%$ ou necessidade de oxigênio suplementar (oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva) N = 2.416	Múltiplos braços com diferentes tratamentos, sendo um com AZD7442: <u>Braço 1:</u> 600 mg AZD7442 (300 mg AZD8895 + 300 mg AZD1061) IV, dose única <u>Comparador:</u> placebo	- Porcentagem dos participantes em cada escore de gravidade de acordo com a escala de progressão da doença de 7 pontos*** no dia 15	Início: março 2020 Previsão de término: março 2023 Status: Ativo, recrutando

IM: intramuscular. IV: intravenoso. VO: via oral.

* Os anticorpos que compõem o AZD7442 foram administrados em duas injeções separadas e sequenciais.

** Composição da escala da Organização Mundial da Saúde (OMS): (0) o paciente não foi infectado, não houve detecção do vírus Sars-CoV-2; (1) paciente encontra-se assintomático apesar da detecção do vírus; (2) paciente sintomático e independente; (3) paciente sintomático, necessitando de cuidados; (4) paciente hospitalizado, sem oxigenioterapia; (5) paciente hospitalizado, necessitando de oxigênio por máscaras ou cânula nasal; (6) paciente hospitalizado, necessitando de ventilação mecânica não invasiva ou uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; (7) intubação e ventilação mecânica, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$; (8) ventilação mecânica com $pO_2/FiO_2 < 200$ ou vasopressores; (9) ventilação mecânica com $pO_2/FiO_2 < 150$ e vasopressores, diálise ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); (10) morte. pO_2 é a pressão parcial de oxigênio, FiO_2 é a fração de oxigênio inspirado e SpO_2 é a saturação de oxigênio.

*** Composição da escala de 7 pontos: (1) Não hospitalizado, sem limitação de atividades; (2) Não hospitalizado, com limitação de atividades; (3) Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; (4) Hospitalizado, requerendo oxigênio suplementar; (5) Hospitalizado, em ventilação não invasiva ou dispositivos de oxigênio de alto fluxo; (6) Hospitalizado, em ventilação mecânica invasiva ou ECMO; (7) Morte.

3.3. Resultados dos ensaios clínicos

Não foram identificados resultados de ensaios clínicos sobre o uso do AZD7442 para tratamento ou prevenção da COVID-19 publicados em periódicos científicos. No entanto, a empresa AstraZeneca apresentou, por meio de notas à imprensa, os resultados preliminares dos ensaios STORM CHASER (NCT04625972) (43), PROVENT (NCT04625725) (44) e TACKLE (NCT04723394) (45), os quais serão apresentados a seguir.

STORM CHASER

Os resultados do ensaio STORM CHASER, que avaliou o AZD7442 na prevenção da COVID-19, foram divulgados em 15 de junho de 2021 (43), com foco no desfecho primário do estudo, referente à redução da incidência de COVID-19 sintomática. Verificou-se que, até o dia 183 após a intervenção, o desfecho primário não foi alcançado para a população geral do estudo.

Esse ensaio incluiu adultos não vacinados e histórico de contato prévio com casos confirmados da doença nos últimos oito dias. Um total de 1.121 participantes foram randomizados na razão de 2:1 para receber AZD7442 (n=749) ou placebo (n=372). Todos os participantes tiveram sorologia negativa para SARS-CoV-2 no dia de dosagem (para exclusão de casos com infecção prévia), além da coleta de *swab* nasofaríngeo para subsequente teste de detecção do vírus por RT-PCR. Os indivíduos do grupo intervenção receberam dose única de 300 mg de AZD7442 por via intramuscular.

Conforme a nota divulgada, houve 23 casos de COVID-19 sintomática acumulados no grupo intervenção (23/749) e 17 casos no grupo placebo (17/372). A redução do risco de desenvolvimento de sintomas da doença no grupo tratado com AZD7442, comparativamente ao placebo, foi de 33%. Porém, esse resultado não foi estatisticamente significativo (IC95%: -26 a 65).

Por outro lado, as análises de subgrupo previstas em protocolo mostraram que, no subgrupo com teste de RT-PCR negativo para COVID-19 no momento da administração do medicamento, houve uma redução de 73% (IC95%: 27 a 90) no risco de desenvolver sintomas da doença entre os

participantes que receberam o AZD7442 quando comparados ao grupo placebo. Análises *post hoc* mostraram que essa redução de risco foi de 51% (IC95%: -71 a 86) em até sete dias após a administração dos anticorpos, aumentando para 92% (IC95%: 32 a 99) após esse período. No entanto, o protocolo e o plano de análise estatística desse estudo não foram localizados, de forma que não foi possível confirmar quais análises de subgrupo estavam previstas e se foi realizado controle do erro tipo I.

Ademais, foi reportado que o AZD7442 apresentou boa tolerabilidade, sendo que as análises preliminares não mostraram diferença na ocorrência de eventos adversos entre os grupos de comparação. Os participantes continuarão em acompanhamento por 15 meses.

PROVENT

A nota à imprensa do estudo PROVENT, que avaliou o uso de AZD7442 na prevenção da COVID-19, foi divulgada pela AstraZeneca em 20 de agosto de 2021 (44). O ensaio incluiu adultos que poderiam se beneficiar do tratamento preventivo com AZD7442, seja por apresentarem risco aumentado de resposta inadequada à vacinação ou por estarem sujeitos a um risco considerável de exposição ao vírus SARS-CoV-2. Todos os participantes eram indivíduos não vacinados e com sorologia negativa para SARS-CoV-2 no momento da triagem. Para o grupo intervenção, foi administrada por via intramuscular uma dose única de 300 mg de AZD7442. Como desfecho primário de eficácia, considerou-se a redução da incidência de COVID-19 sintomática, confirmada por RT-PCR, ocorrida antes do dia 183.

Um total de 5.197 indivíduos foram randomizados na razão de 2:1 entre os grupos intervenção (n=3.460) e placebo (n=1.737). Os resultados apresentados nessa nota referem-se à análise primária com os 5.172 participantes que não apresentaram infecção por SARS-CoV-2 na linha de base. Cerca de 43% dos participantes eram idosos a partir de 60 anos e mais de 75% apresentavam comorbidades, incluindo condições associadas à redução da resposta imunológica à vacinação.

Segundo os resultados preliminares apresentados, o AZD7442 reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de COVID-19 sintomática em 77% (IC95%: 46 a 90) quando comparado ao placebo. Foi destacado que não ocorreram casos graves da doença ou óbitos entre aqueles que receberam o AZD7442, enquanto no grupo placebo três participantes apresentaram doença grave, dos quais, dois foram a óbito.

Em relação aos eventos adversos, foi reportado que a ocorrência se deu de modo similar em ambos os grupos de estudo. Além disso, assim como no ensaio STORM CHASER, os participantes serão acompanhados por 15 meses.

TACKLE

A nota à imprensa do estudo TACKLE, que avaliou o uso do AZD7442 no tratamento de pacientes com COVID-19, foi divulgada pela AstraZeneca em 11 de outubro de 2021 (45). O estudo incluiu 903 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados, com início dos sintomas em até sete dias. Os participantes foram randomizados na razão 1:1 entre os grupos intervenção (n=452) e placebo (n=451). O desfecho primário compreendeu a evolução para COVID-19 grave ou óbito por qualquer causa até o dia 29.

Os resultados da análise primária divulgada incluíram 822 pacientes, dos quais, 13% possuíam 65 anos ou mais e 90% apresentavam alto risco de agravamento da doença, incluindo pacientes com comorbidades. A administração de 600 mg de AZD7442 por via intramuscular reduziu em 50% o risco de desenvolvimento de COVID-19 grave ou morte por qualquer causa comparativamente ao placebo em pacientes ambulatoriais com sintomas em até sete dias [18 eventos no grupo de intervenção (n=407) *versus* 37 no grupo placebo (n=415)]. A nota reporta que essa redução foi significativa, porém, não apresenta o intervalo de confiança nem o valor p. Além disso, foi destacado que a redução do risco de agravamento da doença ou morte por qualquer causa no subgrupo de pacientes com início dos sintomas em até cinco dias foi de 67% no grupo tratado em relação ao placebo. No que se refere à segurança, o

medicamento foi bem tolerado pelos pacientes durante o ensaio clínico, os quais serão acompanhados por 15 meses.

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 2. Forças e fraquezas do AZD7442 para prevenção ou tratamento da COVID-19.

Forças	Fraquezas
<p>Os anticorpos da combinação AZD7442 possuem alvos específicos no domínio RDB da proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2. Por se ligarem a epítomos diferentes, os anticorpos agem de maneira sinérgica na neutralização viral e, potencialmente, reduzem a possibilidade de que mutações tornem o vírus resistente à terapia.</p> <p>Estudos pré-clínicos demonstraram que o AZD7442 reduziu a carga viral e a inflamação dos pulmões causada pela COVID-19 (<i>in-vivo</i>) e foi capaz de neutralizar variantes emergentes do vírus (<i>in-vitro</i>).</p> <p>O tempo de meia-vida longa dos anticorpos tem potencial de possibilitar a utilização com objetivo profilático contra a infecção pelo SARS-CoV-2.</p> <p>Caso seja comprovada eficácia e segurança, o medicamento pode vir a ser útil na prevenção da COVID-19 em indivíduos que não podem ser vacinados ou que não apresentam resposta imunológica adequada à vacinação.</p>	<p>Ainda não há publicações científicas com revisão por pares compreendendo os resultados de ensaios clínicos de fase 2 ou superior sobre a eficácia do AZD7442 na prevenção e tratamento da COVID-19. Foram encontradas apenas três notas à imprensa referentes a três estudos em andamento, as quais são insuficientes para a avaliação do risco de viés e da qualidade das evidências.</p> <p>De acordo com a AstraZeneca, a administração de dose única do AZD7442 fornece até 12 meses de proteção contra a COVID-19. Contudo, os resultados preliminares sobre sua eficácia na prevenção da COVID-19 compreendem os desfechos observados até 183 dias, não havendo evidências disponíveis para além desse período.</p> <p>O medicamento é administrado por via parenteral. Além disso, como os anticorpos do coquetel são formulados separadamente, no caso de administração intramuscular, será necessário realizar duas injeções sequenciais no paciente, o que pode gerar maior desconforto.</p>

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes anticorpos monoclonais que possuem como alvo a proteína *spike* do SARS-CoV-2 vêm sendo estudados com o objetivo de prevenir a infecção pelo vírus, aliviar sintomas ou impedir a progressão da COVID-19, principalmente em indivíduos que ainda não desenvolveram anticorpos endógenos (46). O presente alerta trata do AZD7442, uma combinação de dois anticorpos monoclonais que, de acordo com resultados de ensaios pré-clínicos, é uma alternativa potencial para o tratamento da COVID-19. Além disso, apresenta potencial de utilização profilática contra a infecção por SARS-CoV-2, tendo em vista seu tempo de meia-vida longo.

Um total de seis ensaios clínicos sobre o medicamento foram identificados, sendo dois deles sobre a eficácia do AZD7442 na prevenção da COVID-19 sintomática e quatro sobre o seu uso no tratamento de pacientes com COVID-19.

Resultados conclusivos desses estudos ainda não foram publicados em artigos científicos, porém, os resultados preliminares de dois ensaios clínicos sobre o uso do AZD7442 na prevenção da COVID-19 e um ensaio clínico sobre sua eficácia no tratamento da doença foram divulgados pela AstraZeneca. Um deles, o estudo STORM CHASER, não atingiu o desfecho primário de redução da incidência de COVID-19 sintomática. No entanto, análises de subgrupo sugeriram um possível efeito favorável do medicamento em participantes com teste de RT-PCR negativo para COVID-19 no momento da administração do medicamento. Já no estudo PROVENT, o uso do AZD7442 reduziu significativamente o risco de desenvolver sintomas da COVID-19 em adultos não vacinados, com sorologia negativa para a doença e que poderiam se beneficiar do tratamento preventivo com AZD7442. Finalmente, no estudo TACKLE, o uso do AZD7442 em pacientes infectados com até sete dias do início dos sintomas reduziu o risco de agravamento da COVID-19 ou de morte por qualquer causa.

Destaca-se que tais resultados foram divulgados apenas por notas à imprensa, sendo insuficientes para avaliar o risco de viés e a qualidade das evidências devido ao pouco detalhamento dos aspectos metodológicos e dos

resultados encontrados. Por isso, devem ser interpretados com cautela até que sejam divulgados na íntegra, por meio de publicação científica revisada por pares. Além disso, os resultados preliminares sobre a eficácia do AZD7442 na prevenção da COVID-19 compreendem os desfechos verificados até 183 dias da intervenção, sendo necessárias evidências para além desse período.

Portanto, ainda não existem evidências substanciais para concluir sobre a eficácia e segurança do uso do AZD7442 no tratamento ou profilaxia de COVID-19. Além disso, para que ocorra a oferta do medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. ACTIV-2/A5401. Adaptive Platform Treatment Trial for Outpatients with COVID-19 (Adapt Out COVID). A Multicenter Trial of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) [Internet]. 2021. Disponível em: https://fnih.org/sites/default/files/2021-04/Protocol%20ACTIV-2-A5401%20Version%204%20dated%2031March2021_0.pdf
2. European Medicines Agency. EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab) [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-evusheld-tixagevimab-cilgavimab>
3. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):443–9.
4. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2 [Internet]. *Microbiology*; 2021. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.12.435194>
5. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;27(4):717–26.
6. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130–5.
7. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-2361.e6.
8. Clarivate Analytics. AZD7442 Cortellis. 2021.
9. Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A Novel Investigational Fc-Modified Humanized Monoclonal Antibody, Motavizumab-YTE, Has an Extended Half-Life in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147–53.
10. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(9):886–92.
11. Van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:548.
12. AstraZeneca Websites. AstraZeneca to supply the US with up to half a million additional doses of the potential COVID-19 antibody treatment AZD7442 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/us-supply-agreement-for-additional-azd7442-doses.html>

13. National Institutes of Health. ACCELERATING COVID-19 THERAPEUTIC INTERVENTIONS AND VACCINES (ACTIV) [Internet]. Disponível em: <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ>
14. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial - Doença pelo Coronavírus COVID-19. 2021. Report No.: 58.
16. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
17. USA.gov. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
18. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020;58(4):711–2.
19. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020;7(4):365–72.
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Tecnologias e Diretrizes para tratamento e prevenção da Covid-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>
21. Agência Brasil. Conitec recomenda consulta pública sobre tratamento de covid-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-10/conitec-recomenda-consulta-publica-sobre-tratamento-de-covid-19>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Denominações Comuns Brasileiras [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>
23. INPI. Revista da Propriedade Industrial - Resolução nº 22/2013 de 18 de março de 2013 [Internet]. Disponível em: <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>
24. AstraZeneca Websites. AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-request-for-emergency-use-authorization-for-covid-19-prophylaxis-filed-in-us.html>
25. European Medicines Agency. EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab) [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-evusheld-tixagevimab-cilgavimab>
26. AIHTA Policy Brief N.:002_V16 2021: COVID-19, HSS/Horizon Sacanning, Living Document [Internet]. Austria; 2021. Disponível em: https://eprints.aihta.at/1234/140/Policy_Brief_002_Update_09.2021.pdf
27. CADTH Emerging Health Technology for COVID-19: Virus-Neutralizing Monoclonal Antibodies Against SARS-CoV-2 [Internet]. Canada; 2020. Disponível em: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/eh0092-hs-biologics-against-sars-cov-2.pdf>

28. National Institute for Health and Care Excellence. Research to access pathway for investigational drugs for COVID-19 (RAPID C-19) [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/covid-19/rapid-c19>
29. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NG191) [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
30. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2021. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
31. Clinical Trials [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
32. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/ictrp/en/>
33. EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
34. Cochrane COVID-19 Study Register [Internet]. Disponível em: <https://covid-19.cochrane.org/>
35. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/>
36. Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) [Internet]. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Default.aspx>
37. Clinical Research Information Service (CRIS) [Internet]. Disponível em: <https://cris.nih.go.kr/cris/info/introduce.do>
38. Thai Clinical Trials Registry (TCTR) [Internet]. Disponível em: <https://www.thaiclinicaltrials.org/>
39. Clinical Trials Registry-India (CTRI) [Internet]. Disponível em: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/login.php>
40. Registro Peruano de Ensayos Clínicos en el Perú (REPEC) [Internet]. Disponível em: <https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/>
41. Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR) [Internet]. Disponível em: <https://slctr.lk/trials>
42. Integrity. [Internet]. Disponível em: <https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/>
43. AstraZeneca Websites. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>
44. AstraZeneca Websites. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em:

<https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>

45. AstraZeneca Websites. AZD7442 is the only long-acting antibody combination shown to both prevent and treat COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html#:~:text=Positive%20high%2Dlevel%20results%20from,%2Dmoderate%20symptomatic%20COVID%2D19>
46. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):382–93.

APÊNDICES

Apêndice 1

As consultas por registros do medicamento foram realizadas no dia 27 de julho de 2021 e atualizadas em 28 de outubro de 2021 em sítios eletrônicos das instituições oficiais de cada país, a saber:

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Brasil;
- *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) – Argentina;
- *Health Canada* – Canadá;
- *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos* – Chile;
- *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA) – Colômbia;
- *Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos* (CECMED) – Cuba;
- *Food and Drug Administration* (FDA) – Estados Unidos;
- *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) – Japão;
- *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* – México;
- *European Medicines Agency* (EMA) – Europa.

Apêndice 2

A pesquisa por documentos de agências e outras instituições que realizam ATS foi realizada no dia 15 de julho de 2021 e atualizada no dia 28 de outubro de 2021 e incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Inglaterra;
- *National Institute of Health (NIH)* - Estados Unidos;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Escócia;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)* – Áustria;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto De Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*.



Apêndice 3

Estratégia de busca utilizada na base de dados Medline (via Pubmed)

Data: 16/07/2021 (data de atualização: 28/10/2021)

N= 4

(AZD7442[Text Word]) OR (AZD8895[Text Word]) OR (AZD1061[Text Word]) OR
(TIXAGEVIMAB[Text Word]) OR (CILGAVIMAB[Text Word]) OR (COV2-2196[Text Word])
OR (COV2-2130[Text Word]) OR (Evusheld [Text Word])

Estratégia de busca utilizada na base de dados Embase (via Portal Periódicos
Capes)

Data: 03/08/2021 (data de atualização: 28/10/2021)

N= 1

('AZD7442':ti,ab OR 'AZD8895':ti,ab OR 'AZD1061':ti,ab OR 'tixagevimab':ti,ab OR
'cilgavimab':ti,ab OR 'Evusheld':ti,ab)