



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega- Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

### **REVISÃO INTERNA**

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos – Ministério da Saúde

### **PROJETO GRÁFICO**

Patrícia Gandara

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

Brasília, junho de 2022

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar à 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

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia .....	5
1.2 Condição clínica .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>7</b>
2.1 Informações sobre registro .....	7
2.2 Limitações de Uso da Tecnologia.....	8
2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais .....	9
<b>3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>10</b>
3.1 Estratégia de busca.....	10
3.2 Estudo identificado .....	11
3.3 Resultados do ensaio clínico .....	16
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>
<b>APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados .....</b>	<b>26</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

O bebtelovimab é um anticorpo monoclonal neutralizante humanizado IgG1 anti-SARS-CoV-2, com alvo na proteína *spike*. Por ser um medicamento ainda em desenvolvimento também pode ser denominado pelos códigos de pesquisa LY3853113 e LY-CoV1404. Sua ação bloqueia a ligação do vírus ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), impedindo sua entrada na célula. Essa ligação ocorre em um epítipo da proteína *spike* que é diferente das mutações já identificadas nas variantes de preocupação dos vírus que estão circulantes, indicando deste modo, que o LY-CoV1404 tem potencial para ser um medicamento eficaz para o tratamento da COVID-19, mesmo nos casos decorrentes de variantes de preocupação<sup>1,2,3</sup>.

O FDA concedeu autorização emergencial para o uso do bebtelovimab nos Estados Unidos da América (EUA) em 11 de fevereiro de 2022, para pacientes adultos ou pediátricos (com idade a partir de 12 anos e pesando no mínimo 40 Kg) com teste positivo para COVID-19, com sintomas leves a moderados e com alto risco de agravamento da doença<sup>2</sup>.

A dose de 175 mg de bebtelovimab é recomendada para essa população, com administração em uma única injeção intravenosa durante pelo menos 30 segundos. A autorização de uso emergencial recomenda que a administração seja o mais rápido possível após um teste viral positivo para SARS-CoV-2 e dentro de sete dias após o início dos sintomas<sup>1</sup>.

Nenhum ajuste de dose é recomendado para a população de idosos, gestantes ou lactantes, e indivíduos com insuficiência renal ou hepática leve. O monitoramento clínico do paciente quanto a possíveis reações adversas relacionadas ao medicamento é necessário por pelo menos uma hora após a infusão<sup>1</sup>. Não há dados suficientes para avaliar o risco associado ao medicamento para defeitos congênitos, aborto espontâneo ou desfechos adversos maternos ou fetais; ou sua presença no leite materno. Portanto, o bebtelovimab só deve ser usado durante a gravidez ou amamentação se o benefício potencial superar o risco potencial para a mãe e o feto<sup>1</sup>.

O produto não contém conservantes, de modo que, a solução diluída para infusão deve ser administrada imediatamente. Caso a administração imediata não seja possível, o armazenamento da solução diluída de bebtelovimab pode ser feita por até 7 horas em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C)<sup>1</sup>.

Os dados clínicos disponíveis para o bebtelovimab são limitados. A segurança do bebtelovimab baseia-se no estudo BLAZE-4, com pacientes ambulatoriais (não hospitalizados) que receberam doses de bebtelovimab, isoladamente ou em combinação com bamlanivimabe e etesevimabe<sup>1</sup>. Podem ocorrer eventos adversos graves e inesperados que não foram relatados anteriormente com o uso de bebtelovimabe. Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram observadas com a administração de outros anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 e podem ocorrer com a administração de bebtelovimab, como febre, dificuldade de respiração, redução da saturação de oxigênio, arritmia, entre outras. Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, é recomendado que se interrompa imediatamente a administração e inicie medicamentos apropriados e/ou cuidados de suporte<sup>1</sup>.

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa emergente que se apresenta como uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por meio de gotículas respiratórias durante o contato pessoal próximo<sup>4</sup>. A infecção pode ser disseminada tanto por portadores assintomáticos como sintomáticos e os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus<sup>5</sup>.

A apresentação clínica da doença é variada, desde sintomas leves ou assintomáticos até graves. Os sintomas da COVID-19 podem ser febre ou calafrio, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de paladar e olfato, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais. Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% daqueles já hospitalizados apresentam um agravamento da doença que

necessitam de cuidados médicos intensivos<sup>5,6,7,8</sup>.

Após 2 anos da declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020<sup>9</sup>, os números de casos e mortes diários devido a doença tem diminuído, principalmente devido ao avanço da vacinação contra COVID-19 em curto espaço de tempo no mundo. Até 18 de abril de 2022, foram aplicadas globalmente um total de 11.324.805.837 de doses de vacina<sup>10</sup>.

No mundo, até o dia 22 de abril de 2022, foram contabilizados 505.817.953 casos confirmados e 6.213.876 mortes<sup>10</sup>, sendo que no Brasil foram contabilizados 30.349.463 casos e 662.646 mortes<sup>11</sup>.

Paralelo ao avanço que houve no processo de desenvolvimento das vacinas, os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 desenvolvidos a partir de anticorpos neutralizantes de pacientes convalescentes tem demonstrado benefício potencial como agentes no combate inicial da doença.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O bebtelovimab é um medicamento em fase de desenvolvimento e não possui registro definitivo para comercialização em nenhum país. Entretanto, o FDA concedeu uma autorização emergencial para o uso nos Estados Unidos da América (EUA) em 11 de fevereiro de 2022<sup>2</sup>.

A autorização de uso emergencial é referente a utilização do bebtelovimab em pacientes adultos ou pediátricos (com idade a partir de 12 anos e pesando no mínimo 40 Kg) com teste positivo para COVID-19, com sintomas leves a moderados e com alto risco de agravamento da doença que inclua necessidade de hospitalização ou a ocorrência de morte<sup>2</sup>. A autorização de uso emergencial foi baseada nos resultados de um dos braços experimentais do ensaio clínico de fase 2, denominado BLAZE-4 (NCT04634409)<sup>12,13</sup>.

No Brasil e na Europa, o medicamento bebtelovimab não possui avaliação para uso emergencial, pelas agências Anvisa e EMA, até o momento da finalização

deste alerta. Cabe ressaltar que na submissão do pedido de autorização de uso emergencial a empresa deve seguir a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, RDC no. 475, de 10 de março de 2021, na qual se estabelecem os procedimentos e requisitos necessários para o uso de tecnologias em saúde em caráter emergencial<sup>14</sup>.

## 2.2 Limitações de Uso da Tecnologia

O uso do bebtelovimab está limitado à autorização emergencial concedida pela agência regulatória FDA<sup>1,2</sup>. A autorização se limita a pacientes adultos ou pediátricos, com idade igual ou superior a 12 anos, pesando no mínimo 40 Kg, com teste positivo para SARS-CoV-2, sintomas leves a moderados, alto risco de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização; e para aqueles pacientes na qual as opções alternativas de tratamento da COVID-19 aprovadas ou autorizadas pelo FDA não são acessíveis ou clinicamente apropriadas<sup>1</sup>.

O bebtelovimab está sendo estudado para uma população específica e seu uso não está autorizado em<sup>1</sup>:

- Pacientes que estejam hospitalizados por COVID-19;
- Pacientes que necessitam de terapia com oxigênio ou suporte respiratório devido à COVID-19;
- Pacientes que já estavam em oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19 e que necessitam de aumento na taxa de fluxo de oxigênio devido à COVID-19.
- Regiões geográficas onde a infecção por COVID-19 provavelmente foi causada por uma variante do SARS-CoV-2 não suscetível, ou seja, resistente a este medicamento e frequência da variante regional.

O benefício do tratamento com bebtelovimab não foi observado em pacientes hospitalizados devido a COVID-19. Assim como outros anticorpos monoclonais direcionados ao SARS-CoV-2, o bebtelovimab pode estar associado a piores desfechos clínicos quando administrados a pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica<sup>1</sup>.



## 2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS nas agências e instituições de saúde internacionais, para auxiliar na avaliação do uso do medicamento bebtelovimab no tratamento da COVID-19. A pesquisa foi realizada em 18 de março de 2022 e incluiu as seguintes instituições:

- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)* – Áustria
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)* – Inglaterra e país de Gales;
- *National Institute of Health* – Estados Unidos da América;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Escócia;

As informações identificadas são apresentadas no Quadro 1. Não foram identificados relatórios de ATS ou outros documentos relativos ao medicamento bebtelovimab para as demais instituições não contempladas no Quadro 1.

### Quadro 1: Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Agência / Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer / Recomendação
AIHTA <sup>15</sup>	fevereiro/ março de 2022	Relatório de Monitoramento do Horizonte Tecnológico	O documento relata a atualização das recomendações na diretriz de tratamento da COVID-19 com a inclusão do bebtelovimab como alternativa quando outras opções não estão disponíveis.
NICE <sup>16</sup>	18 de fevereiro de 2022	Alertas	Medicamento sendo monitorado.
NIH <sup>17</sup>	08 de abril de 2022	Diretriz	O painel recomenda o uso de bebtelovimab como um dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, para tratar pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada que apresentam alto risco de progressão clínica, conforme definido pelos critérios da autorização de uso emergencial, quando outras opções não estão disponíveis, não são viáveis ou não são clinicamente apropriadas. Nível de recomendação CIII, que significa recomendação opcional e nível de evidência por opinião de especialistas.

Legenda: AIHTA: *Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NIH: *National Institute of Health*.

## 3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

O ensaio clínico com o uso do bebtelovimab para o tratamento da COVID-19 foi identificado, inicialmente, na base de pesquisa clínica *clinicaltrials.gov* em 24 de fevereiro de 2022. Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes), Cochrane Library e o *Cortellis*, da *Clarivate Analytics*<sup>18</sup> em 24 de fevereiro de 2022.

As estratégias de busca foram elaboradas com os termos da doença e da tecnologia, assim como seus sinônimos e códigos de pesquisa, sem filtro para a fase de desenvolvimento. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento de todas as estratégias de busca utilizadas.

Adicionalmente, o nome da doença e da tecnologia emergente foram

pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>19</sup>, *European Medicine Agency (EMA)*<sup>20</sup> e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>21</sup>.

A seguir, são apresentadas as evidências científicas das tecnologias em desenvolvimento identificadas nas bases pesquisadas.

### 3.2 Estudo identificado

A busca por estudos com bebtelovimab (LY-CoV1404 ou LY3853113), nas bases pesquisadas, resultou na identificação de um ensaio clínico (BLAZE-4). A seguir serão descritas as características dos estudos e seus resultados publicados em *preprint* ou comunicados técnicos do laboratório farmacêutico (*press release*).

#### **NCT04634409 (BLAZE-4)**

O estudo BLAZE-4 é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 2, com as tecnologias: bamlanivimabe, etesevimabe, VIR-7831 e bebtelovimab. O objetivo do estudo foi avaliar o uso de anticorpos monoclonais em participantes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada. O estudo iniciou em outubro de 2020 e finalizou em outubro de 2021, com previsão de inclusão de 1.631 pacientes no total dos seis braços que avaliaram o medicamento bebtelovimb em monoterapia ou combinação, além do placebo<sup>12</sup>. O estudo também incluiu outros braços, os quais não avaliaram o medicamento bebtelovimab e, por isso, não foram descritos nesse alerta. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2.

A eficácia e a segurança do bebtelovimab em monoterapia e associado com bamlanivimabe e etesevimabe foi avaliada em participantes com idade a partir de 12 anos no momento da randomização, não hospitalizados, com baixo e alto risco de progressão para COVID-19 grave. Além disso, os pacientes deveriam concordar com métodos contraceptivos e coletas de *swab* nasofaríngeo e sangue venoso durante a condução do ensaio clínico<sup>12</sup>.

Os participantes foram distribuídos da seguinte maneira: com baixo risco de

progressão na parte randomizada com controle por placebo (braços 9, 10 e 11) e alto risco de progressão na parte aberta (braços 12, 13 e 14)<sup>1,12</sup>.

Os critérios de inclusão para os pacientes de baixo risco foram ter entre 18 e 65 anos de idade no momento da randomização e não possuírem os fatores de risco definidos para os pacientes de alto risco, conforme discriminado abaixo.

Para os pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos, o alto risco de agravamento da doença foi definido quando havia a presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco no momento da triagem<sup>1,12</sup>:

- ter idade  $\geq 65$  anos;
- ter índice de massa corporal (IMC)  $\geq 35$ ;
- ter doença renal crônica;
- ter diabetes tipo 1 ou 2;
- ter doença imunossupressora;
- estar em tratamento com medicamento imunossupressor;
- ter idade  $\geq 55$  anos e ter doença cardiovascular ou hipertensão ou doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença respiratória crônica.

Para os pacientes entre 12 e 17 anos, o alto risco de agravamento da doença foi definido quando havia a presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco no momento da triagem<sup>1,12</sup>:

- ter IMC  $\geq$  percentil 85 para idade e sexo com base nos gráficos de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>a</sup>.
- ter doença falciforme;
- ter doença cardíaca congênita ou adquirida;
- ter distúrbios de neurodesenvolvimento (por exemplo: paralisia cerebral);
- ter alguma dependência tecnológica relacionada à medicina (por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva), que não esteja relacionada ao COVID-19;
- ter asma ou outra doença respiratória crônica que requer medicamento diário para controle;
- ter diabetes tipo 1 ou 2;

---

<sup>a</sup> CDC. Disponível em:  
<[https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)>.

- ter doença renal crônica;
- ter doença imunossupressora;
- estar em tratamento com medicamento imunossupressor.

No braço 14, foram incluídos pacientes com alto risco de progressão da doença, a partir de 12 anos de idade com os fatores de risco no momento da triagem<sup>12</sup>:

- ter idade  $\geq 65$  anos;
- adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , ou se idade entre 12 e 17 anos, ter IMC  $\geq$  percentil 85 para idade e sexo com base nos gráficos de crescimento do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>b</sup>;
- ter doença renal crônica;
- ter diabetes tipo 1 ou 2;
- ter doença imunossupressora;
- estar em tratamento com medicamento imunossupressor;
- ter doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão;
- ter doenças pulmonares crônicas (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma [moderada a grave], doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar);
- ter doença falciforme;
- ter transtorno de neurodesenvolvimento (por exemplo, paralisia cerebral) ou outras condições que conferem complexidade médica como síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves;
- ter alguma dependência tecnológica relacionada à medicina (por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva), que não esteja relacionada ao COVID-19;
- não estar hospitalizado;
- ter um ou mais sintomas leves ou moderados de COVID-19: febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, sintomas gastrointestinais ou falta de ar com esforço, congestão nasal ou coriza, nova perda de olfato, calafrios;

---

<sup>b</sup> CDC. Disponível em:  
<[https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)>.

- ter amostra coletada para teste confirmando infecção viral no máximo 3 dias antes do início da infusão do medicamento;

Apesar do estudo ter finalizado em outubro de 2021, não houve publicação dos resultados no *clinicaltrials.gov*. Os resultados preliminares disponíveis são provenientes de plataformas *preprint* sem revisão por pares, da autorização emergencial de uso do FDA e da diretriz de tratamento da COVID-19 do *National Institutes of Health*<sup>17</sup>, referente ao protocolo de uso da autorização emergencial pelo FDA.

O estudo BLAZE-4 foi realizado antes do surgimento da variante Omicron. Assim, nenhum participante foi infectado com vírus da linhagem ou sublinhagens Omicron. A maioria dos participantes do estudo foi infectada com Delta (49,8%) e Alpha (28,6%)<sup>1</sup>.

Quadro 2: Características do ensaio clínico BLAZE-4 para os braços com bebtelovimab<sup>12</sup>.

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Fase e desenho do estudo	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
NCT04634409 (BLAZE-4)	141 locais em 3 países (Argentina, Estados Unidos da América e Porto Rico)	Completo Outubro/2021	Fase 2, etapa duplo cego, placebo-controlado, randomizado, paralelo	Adultos a partir de 18 anos de idade com COVID-19, não-hospitalizados, com baixo risco para doença grave (braços 9, 10 e 11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bebtelovimab 175 mg IV em monoterapia (N=125)</li> <li>- bebtelovimab 175 mg IV + bamlanivimabe 700 mg IV + etesevimabe 1.400 mg IV (N=127)</li> <li>- Placebo (N=128)</li> </ul>	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Porcentagem de participantes com carga viral SARS-CoV-2 maior que 5,27. Seguimento: até dia 7.</li> </ul> <p><u>Desfecho secundário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Porcentagem de participantes que sofreram hospitalização ou morte relacionada à COVID-19. Seguimento: até dia 29.</li> <li>- Mudança na carga viral. Seguimento: até dia 7.</li> <li>- Porcentagem de participantes demonstrando resolução de sintomas. Seguimento: até dia 7.</li> </ul>
			Fase 2, etapas em mascaramentos com randomização	Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos a partir de 18 anos de idade com COVID-19, não-hospitalizados, com alto risco para doença grave (braços 12 e 13)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bebtelovimab 175 mg IV em monoterapia (N=100);</li> <li>- bamlanivimabe 700 mg IV + etesevimabe 1.400 mg IV + bebtelovimabe 175 mg IV (N=50);</li> </ul>	
			Fase 2, etapa sem mascaramento e sem randomização	Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos a partir de 18 anos de idade com COVID-19, não-hospitalizados, com alto risco para doença grave (braço 14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bamlanivimabe 700 mg IV + etesevimabe 1.400 mg IV + bebtelovimab 175 mg (N=176)</li> </ul>	

### 3.3 Resultados do ensaio clínico

Os resultados de segurança do bebtelovimab baseiam-se principalmente na exposição de 602 indivíduos ambulatoriais (não hospitalizados) que receberam doses de bebtelovimab em monoterapia ou em combinação com bamlanivimab e etesevimab, nas porções de fase 1 e fase 2 de BLAZE-4. Os resultados preliminares de segurança são referentes ao uso da tecnologia na população total incluída sem diferenciar o risco de progressão para COVID-19 grave<sup>1</sup>. Foram observadas reações relacionadas à infusão (n=2; 0,3%), prurido (n=2; 0,3%) e erupção cutânea (n=5; 0,8%). Os eventos adversos emergentes ao tratamento mais comuns observados em indivíduos tratados com bebtelovimab, isoladamente ou em combinação com bamlanivimabe e etesevimabe, na dose autorizada ou superior, incluíram náuseas (0,8%) e vômitos (0,7%)<sup>1</sup>.

A seguir serão descritos os resultados preliminares disponíveis para cada população de participantes do estudo BLAZE-4.

#### A) Participantes com baixo risco para doença grave (braços 9, 10, 11)

Os pacientes com baixo risco de progressão da doença foram randomizados para receber infusão única em um desses três braços: bebtelovimabe 175 mg IV em monoterapia (N=125); bebtelovimabe 175 mg IV + bamlanivimabe 700 mg IV + etesevimabe 1.400 mg IV (N=127); ou placebo IV (N=128)<sup>1</sup>.

As características demográficas e da doença na linha de base foram bem balanceadas, com participantes com idade mediana de 35 anos e 56% mulheres. A duração média dos sintomas na inscrição do estudo foi de 3,6 dias. Entre as características dos sintomas da COVID-19, 74% apresentavam sintomas leves e 26% sintomas moderados. Os participantes inscritos nesta etapa do estudo não receberam vacina contra SARS-CoV-2 na linha de base<sup>1</sup>.

O desfecho primário avaliado foi a proporção de participantes que apresentavam carga viral alta persistente no dia 7 após o início do tratamento. Como desfechos secundários, foram avaliados a redução relativa da carga viral até o dia 7, hospitalizações relacionadas a COVID-19 ou mortes por qualquer causa até o dia 29, tempo médio para a resolução sustentada dos sintomas e farmacocinética. Os sintomas avaliados foram tosse, falta de ar, sensação de



febre, fadiga, dores no corpo, dor de garganta, calafrios e dor de cabeça. A resolução sustentada dos sintomas foi definida como ausência de qualquer um desses sintomas, exceto a tolerância de fadiga leve e tosse, em duas avaliações consecutivas<sup>1,17</sup>.

Resultados preliminares, apresentados na Tabela 1, indicam que a proporção de participantes com altas cargas virais foi similar entre os braços com os anticorpos monoclonais. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o bebtelovimabe em monoterapia e combinação quando comparado com placebo. A alteração média da carga viral desde a linha de base e nos dias três, cinco e onze diminuíram de modo similar entre os grupos em comparação<sup>1,17</sup>.

Houve poucas hospitalizações relacionadas a COVID-19 ou mortes por qualquer causa até o dia 29, de modo similar entre os grupos. Somente uma morte foi verificada no grupo com bebtelovimabe associado a bamlanivimabe e etesevimabe. Conclusões a respeito das hospitalizações e taxa de morte são limitadas até o momento<sup>1,17</sup>. Assim como no tempo para a resolução sustentada dos sintomas que se mostrou menor no grupo com os anticorpos monoclonais do que no grupo placebo, com diferença pequena de 1 a 2 dias (Tabela 1)<sup>1,17</sup>.

**Tabela 1: Resultados preliminares do estudo BLAZE-4 para a tecnologia bebtelovimab em pacientes com baixo risco para progressão de COVID-19 grave<sup>1,17</sup>.**

Desfechos	Bebtelovimab em monoterapia (N=125)	Bebtelovimab + bamlanivimabe + etesevimabe (N=127)	Controle com placebo (N=128)
Participantes com altas cargas virais persistente no 7º dia – N(%); p-valor comparado ao placebo <sup>1</sup>	17 (14) p= 0,147*	16 (13) p= 0,098*	26 (21)
Redução relativa da carga viral no 5º dia (%)	34 (IC 95%: -15 a 62)	38 (IC 95%: -9 a 65)	NR
Hospitalizações relacionadas a COVID-19 ou mortes por qualquer causa até o 29º dia – N(%)	2 (1,6)	3 (2,4) (1 morte no 5º dia)	2 (1,6)
Tempo médio para resolução sustentada dos sintomas – dias ;p-valor comparado ao placebo	6 (IC 95%: 5 a 7); p=0,003	7 (IC 95%: 6 a 8); p=0,289	8 (IC 95%: 7 a 9)

Legenda: IC = intervalo de confiança; NR = não relatado; \*p-valor em comparação com placebo.

## B) Participantes randomizados e com alto risco para doença grave (braços 12 e 13)

Os pacientes com alto risco para progressão da doença foram tratados em uma parte aberta do estudo BLAZE-4, sem controle. Os pacientes foram randomizados para receber infusão única de bebtelovimab 175 mg IV em monoterapia (N=100) ou a combinação de anticorpos monoclonais bamlanivimabe 700 mg IV + etesevimabe 1.400 mg IV + bebtelovimab 175 mg IV (N=50)<sup>1</sup>.

Na linha de base as características demográficas e da doença foram bem equilibradas entre os grupos, com idade mediana de 50 anos e 52% de mulheres. Com relação a gravidade dos sintomas da COVID-19, 75% tinham sintomas leves e 25% sintomas moderados. A duração média dos sintomas da COVID-19 no momento da inscrição foi de 4,7 dias. Sobre a vacinação contra a COVID-19, 20,7% dos participantes receberam pelo menos uma dose da vacina<sup>1</sup>.

O objetivo primário desta etapa do estudo foi caracterizar o perfil de segurança do bebtelovimab 175 mg IV, avaliando eventos adversos e eventos adversos graves. Outros desfechos avaliados foram a proporção de indivíduos com hospitalização ou morte relacionada a COVID-19 por qualquer causa no dia 29, alteração média na carga viral desde a linha de base até os dias três, cinco, sete e onze; e tempo para resolução sustentada dos sintomas<sup>1</sup>.

Não houve diferença entre os braços na proporção de pacientes que foram hospitalizados ou que morreram sendo de n=3 (3%) para o braço com bebtelovimabe em monoterapia e n=2 (4%) no braço com associação de anticorpos monoclonais. Houve um indivíduo tratado apenas com bebtelovimab 175 mg IV que morreu no dia 34. A diminuição da carga viral média para os grupos bebtelovimab em monoterapia e em combinação de anticorpos monoclonais foi similar ao longo do tempo chegando a uma redução de quatro vezes na carga viral, sem diferença estatística entre os grupos<sup>1,17</sup>. O tempo médio para a resolução sustentada dos sintomas foi de 7 dias para indivíduos tratados apenas com bebtelovimab 175 mg IV<sup>1</sup>.

## C) Participantes com alto risco para doença grave (braço 14)

Uma outra parcela dos participantes (N=176) com alto risco de progressão para doença grave receberam uma infusão única com bamlanivimabe 700 mg IV +

etesevimabe 1.400 mg IV + bebtelovimab 175 mg IV.

A idade mediana dos participantes era de 51 anos, havia 56% de mulheres e 37% apresentavam sintomas leves e 27% sintomas moderados da COVID-19<sup>1</sup>. A duração média dos sintomas na inscrição do estudo foi de 4 dias e 31% dos participantes receberam pelo menos 1 dose da vacina contra COVID-19<sup>1</sup>.

O objetivo primário desta etapa do estudo foi caracterizar o perfil de segurança da associação de anticorpo monoclonal avaliando eventos adversos e eventos adversos graves. Foram avaliados para este grupo os desfechos apresentados na Tabela 2<sup>1</sup>. Houve somente n=3 hospitalizações relacionadas a COVID-19 e nenhuma morte<sup>1</sup>.

**Tabela 2: Resultados preliminares do estudo BLAZE-4 para a tecnologia bebtelovimab em pacientes com alto risco para progressão de COVID-19 grave<sup>1</sup>.**

Desfechos	Bebtelovimab + bamlanivimabe + etesevimabe (N=176)
Hospitalizações relacionadas a COVID-19 ou mortes por qualquer causa até o dia 29 – N(%)	3 (1,7)
Tempo médio para resolução sustentada dos sintomas – Dias	8
Alterações na carga viral (média):	
Em 3 dias	-1,4
Em 5 dias	-3,1
Em 7 dias	-4,0
Em 11 dias	-5,4

### Comunicado da Eli Lilly

O comunicado do laboratório farmacêutico (Eli Lilly) responsável pelo desenvolvimento da tecnologia não apresenta resultados preliminares de eficácia e segurança, descrevendo apenas os resultados *in vitro* da atividade neutralizante do bebtelovimab frente as variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2 circulantes e sobre o protocolo da autorização de uso emergencial aprovada pelo FDA<sup>13</sup>.

Resultados *in vitro* indicaram que o bebtelovimab manteve a atividade neutralizante frente as variantes de preocupação. No estudo BLAZE-4 (fase 2) nos pacientes de baixo risco que foram infectados predominantemente com variantes

Delta (B.1.617.2) ou Alpha (B.1.1.7), o uso do bebtelovimab demonstrou atividade contra o vírus sem, no entanto, representar uma diferença significativa em comparação ao placebo para os desfechos de interesse. Para a população de alto risco de progressão para doença grave os dados clínicos são limitados, apesar desta ser a população com autorização de uso emergencial pelo FDA. Ensaios clínicos randomizados maiores são necessários para avaliar completamente a eficácia do bebtelovimab nessa população.<sup>1</sup>

Existe um risco potencial de falha devido ao surgimento de variantes virais para todos os anticorpos monoclonais em desenvolvimento. Estudos não clínicos com levedura exibindo a proteína *Spike* direcionada identificaram que as substituições nos resíduos K444, V445, G446 e P499 interfere na capacidade do bebtelovimab em bloquear a interação do domínio de ligação do receptor Spike (RBD – receptor-binding domains) com o receptor ECA2. Os ensaios de neutralização de partículas semelhantes a vírus (VLP – *virus-like particle*) confirmaram uma redução de 5 vezes ou mais na suscetibilidade ao bebtelovimab frente a variantes virais com as seguintes substituições: K444N (> 1.901 vezes), K444Q (208 vezes), K444T (> 1.814 vezes), V445A (111 vezes), V445F (369 vezes), V445G (> 730 vezes), G446D (69 vezes), G446R (7 vezes), G446V (8 vezes), P499H (> 1.606 vezes - vezes), P499R (> 1.870 vezes) e P499S (25 vezes). No contexto da proteína *Spike* da variante Delta, a substituição G446V reduziu a suscetibilidade em 16,4 vezes<sup>1</sup>.

Entretanto, até o momento, ensaios de neutralização com partículas semelhantes a vírus (VLP – *virus-like particle*) com o gene completo da proteína *Spike* em diferentes linhagens indicou que o bebtelovimab manteve a atividade neutralizante (redução menor que 5 vezes) para as seguintes linhagens<sup>1,3</sup>:

- Alpha (B.1.1.7 – origem no Reino Unido);
- Beta (B.1.351 – origem na África do Sul);
- Gama (P.1 – origem no Brasil);
- Delta (B.1.617.2, AY.1 e AY.2 – origem na Índia);
- Epsilon (B.1.427 e B.1.429 – origem Califórnia);
- Iota (B.1.526 – origem Nova Iorque);
- Kappa (B.1.617.1 – origem na Índia);
- Lambda (C.37 – origem no Peru);

- Omicron (B.1.1.529 e BA.1 – origem na África do Sul); e suas sublinhagens de variantes: Omicron BA.1.1 e BA.2.

Para a variante Mu (B.1.621, de origem Colombiana) o bebtelovimab apresentou uma redução de 5,3 vezes na sua atividade neutralizante<sup>1</sup>, indicando que pode haver alguma perda de eficácia do medicamento para esta subvariante específica<sup>1</sup>.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticorpos monoclonais neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 podem reduzir o risco de hospitalização quando administrados no início dos sintomas da COVID-19. No entanto, o surgimento de variantes de preocupação tem impactado negativamente o uso terapêutico de alguns anticorpos monoclonais neutralizantes já autorizados e o sucesso nos esforços de vacinação global.

O epítopo da proteína *Spike* de ligação exclusivo do bebtelovimab, juntamente com a baixa frequência de mutações observadas neste epítopo, indicam que esse anticorpo monoclonal pode fornecer uma opção terapêutica eficaz contra as variantes de preocupação atuais, como uma abordagem complementar às vacinações e outras terapias para o tratamento da COVID-19.

As evidências do benefício do anticorpo monoclonal bebtelovimab em relação a atividade neutralizante do vírus parece ser promissora, mas vêm em grande parte de estudos pré-clínicos ou de publicações *preprint* não revisadas por pares. Resultados *in vitro*, até o momento, indicaram que a atividade neutralizante do bebtelovimab foi mantida frente as principais variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2 já circulantes. Entretanto, modificações específicas no gene da proteína *Spike* podem representar redução na atividade neutralizante e consequente falha no tratamento. De modo que é necessário verificar a susceptibilidade das variantes infectantes do vírus ao bebtelovimab.

Resultados preliminares, até o momento indicam que em pacientes com baixo risco de progressão, não houve diferença entre o bebtelovimab em monoterapia e em combinação com bamlanivimabe e etesevimabe quando comparado com o placebo, para os desfechos redução da carga viral e tempo médio para a resolução sustentada dos sintomas, com exceção do bebtelovimab em monoterapia que apresentou menor tempo médio de resolução dos sintomas. Houve poucas hospitalizações relacionadas a COVID-19 ou mortes por qualquer causa até o 29º dia, de modo similar entre os grupos. Em pacientes com alto risco, os resultados foram similares entre bebtelovimab em monoterapia e combinação. Ensaios clínicos com um maior número de pacientes são necessários para

confirmar esse benefício.

Os resultados publicados de eficácia e segurança do estudo BLAZE-4, até o momento, são preliminares e limitados, não sendo possível identificar publicação revisada por pares até a finalização deste alerta. É necessário esperar que os resultados do ensaio clínico finalizado em 2021 sejam revisados e publicados em detalhes na sua metodologia para aumentar a confiança no benefício relacionado ao paciente que o medicamento pode trazer para o tratamento inicial da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for bebtelovimab. 2022. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/156152/download>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
2. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
3. Westendorf K, Wang L, Zentelis S, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potentially neutralizes SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2022;Preprint. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972947>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
4. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 21 mar. 2022.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793
6. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 24 jun. 2021.
7. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575.
8. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 22 mar. 2022.
9. World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: 22 mar. 2022.
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 25 abr. 2022.
11. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Covid-19: situação epidemiológica do Brasil – 24/04/2022. Disponível em:



- <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-diarios-covid-19/covid-19-situacao-epidemiologica-do-brasil-neste-domingo-24>>. Acesso em: 25 abr. 2022.
12. National Library of Medicine (U.S.). (2020, October – 2021, October). A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-4). Identifier NCT04634409. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634409>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
  13. Eli Lilly and Company. News Release. Lilly's bebtelovimab receives Emergency Use Authorization for the treatment of mild-to-moderate COVID-19. February 11, 2022. Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bebtelovimab-receives-emergency-use-authorization>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
  14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 475, de 10 de março de 2021. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE). Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>>. Acesso em: 22 mar. 2022.
  15. Wild, C and Wolf, S and Goetz, G and Walter, M and McEntee, J and Stanak, M and Ettinger, S and Strohmaier, C and Erdos, J and Huić, M (2020): Covid-19: HSS/ Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002. Disponível em: <[https://eprints.aihta.at/1234/158/Policy\\_Brief\\_002\\_Update\\_02.-03.2022.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/158/Policy_Brief_002_Update_02.-03.2022.pdf)>.
  16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/covid-19/rapid-c-19-treatments-currently-monitored>>. Acesso em: 25 abr. 2022.
  17. National Institute of Health. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-bebtelovimab/>>. Acesso em: 25 abr. 2022.
  18. Cortellis. CLARIVATE ANALYTICS. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do#>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
  19. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
  20. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
  21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.

## APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 24/02/2022

N= 1 artigo

("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS-CoV-2") AND ("bebtelovimab" OR "LY-CoV1404" OR "LY3853113")

### Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 24/02/2022

N= 1 artigo

('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR (severe AND acute AND respiratory AND ('syndrome'/exp OR syndrome) AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus) AND ('2'/exp OR 2)) OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (('coronavirus'/exp OR coronavirus) AND ('disease'/exp OR disease) AND 2019) OR 'sars cov 2'/exp OR 'sars cov 2') AND ('bebtelovimab' OR 'LY-CoV1404' OR 'LY3853113')

### Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov e International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Data: 24/02/2022

N= 1 ensaio clínico (o mesmo) em cada base - NCT04634409 (BLAZE-4)

"bebtelovimab" OR "LY-CoV1404" OR "LY3853113"

### Estratégia de busca na base Cochrane Library

Data: 24/02/2022

N= 0 registro

"bebtelovimab" OR "LY-CoV1404" OR "LY3853113"

### Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 24/02/2022

N= 1 registro

"bebtelovimab" OR "LY-CoV1404" OR "LY3853113"