

Relatório de **recomendação**

Nº 764

M E D I C A M E N T O

Agosto/ 2022

Cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição à Covid-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg).

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná

Astrid Wiens Souza

Aline de Fátima Bonetti

Ariane Gonçalves Silva de Araújo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	18
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.	20
Tabela 3. Dados basais do estudo PROVENT	25
Tabela 4. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)	27
Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)	27
Tabela 6. Resultados de segurança do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)	29
Tabela 7. Resultados de segurança do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)	29
Tabela 8. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.	33
Tabela 9 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS - resumo	34
Tabela 10. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats.	42
Tabela 11. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats (AIO).	46
Tabela 12. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 42/2022.	52
Tabela 13 - Avaliação do risco de viés de estudos observacionais – ROBINS-I	63
Tabela 14 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS – Jurdi et al. 2022.	64
Tabela 15. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 42/2022, de acordo com a origem.	72
Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 42 no formulário de experiência ou opinião.	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	17
Quadro 3. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	35
Quadro 4. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	43
Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.	53
Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	55
Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	65
Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	19
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats	22
Figura 3. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído no parecer do demandante (Rob.2)	30
Figura 4. Risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática do NATS (Rob.2)	31
Figura 5. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE do estudo PROVENT segundo o demandante	31
Figura 6. Estrutura do modelo.	38
Figura 7. Probabilidade de transição entre os estados.	39
Figura 8. Resultado da análise de custo-efetividade	40
Figura 9. Gráfico de tornado do modelo do demandante	41
Figura 10. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística	41
Figura 11. Estimativa da população alvo	44
Figura 12. Número de pacientes em cada cenário, sem AZD7442 ou com AZD7442 (caso base)	44
Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share	45
Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)	45
Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia	45
Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de rápida difusão da tecnologia	45

Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística	46
Figura 18. Probabilidades de transição entre os estados (antes da consulta pública).. ..	68
Figura 19. Probabilidades de transição entre os estados (após a consulta pública).	68
Figura 20. Razão de custo-utilidade incremental com o AZD7442.....	69
Figura 21. Gráfico de Tornado para AZD7442.	69
Figura 22. Plano de custo-utilidade AZD7442.....	69

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
	4.2 Tratamento recomendado	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde	20
	6.3. Detalhamento do estudo	23
	6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	26
	6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	28
	6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante.....	30
	6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	30
	6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante.....	31
	6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde	32
	6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	34
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
	7.1 Avaliação econômica.....	35
	7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica	35
	7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante	40
	7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante.....	40
	7.1.3 Análise adicional – pareceristas.....	42
	7.2 Impacto orçamentário.....	43
	7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário	43
	7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade	45
	7.2.3 Análise adicional – pareceristas.....	46
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	48

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	50
12. CONSULTA PÚBLICA.....	51
13. CONSIDERAÇÕES PÓS CONSULTA PÚBLICA.....	77
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	78
15. DECISÃO.....	78
16. REFERÊNCIAS.....	79
17. ANEXOS.....	82

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do anticorpo monoclonal para a profilaxia pré-exposição de COVID-19 demandada pela Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (GAB/SE) e refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 14/04/2022 pela AstraZeneca LTDA sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da associação de anticorpos monoclonais tixagevimabe/ cilgavimabe (AZD7442) para a profilaxia pré-exposição de COVID-19, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442)

Indicação: Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg) que não estejam infectados com SARS-CoV-2, que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e que apresentam algum comprometimento imunológico moderado a grave ou para aqueles em que a vacinação com qualquer vacina COVID-19 não esteja recomendada.

Demandante: Secretaria Executiva do Ministério da Saúde e Astrazeneca do Brasil LTDA.

Introdução: A vacinação contra a COVID-19 representa a melhor estratégia para o controle da pandemia, uma vez que contribuiu diretamente para a diminuição dos casos da doença, hospitalização e mortalidade. Contudo, alguns indivíduos, incluindo os imunocomprometidos ou aqueles que apresentam alguma contraindicação específica à vacinação, permanecem em risco. Dessa forma, medicamentos vêm sendo desenvolvidos e estudados com o intuito de promover a imunoprofilaxia, de modo a conferir uma proteção adicional a populações específicas. Destaca-se neste contexto a combinação de tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442), dois anticorpos monoclonais neutralizantes do vírus SARS-CoV-2, administrados em dose única (150 mg cada, via intramuscular), a qual demonstrou resultados promissores em estudos *in-vitro* e clínico de fase 1.

Pergunta: Uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia pré-exposição à COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou daqueles em que a vacinação não está recomendada?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline, via PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS para identificar ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas que avaliassem a eficácia, efetividade e segurança do AZD7442 na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Apenas um estudo atendeu aos critérios elegibilidade, sendo este um ECR multicêntrico de fase 3, ainda em andamento (PROVENT). Os resultados preliminares deste estudo (6 meses) revelaram eficácia superior do AZD7442 em relação ao placebo, considerando o desfecho “primeiro episódio de COVID-19 sintomático”, tanto na avaliação primária (mediana de 83 dias: RRR 76,7% [IC 95% 46,0 a 90,0]), quanto no 6º mês de acompanhamento (RRR 82,8% [IC 95% 65,8 a 91,4]). Os resultados globais para este desfecho foram consistentes com os principais subgrupos avaliados após seis meses: 1) participantes que apresentavam risco aumentado para resposta inadequada à vacina (RRR 80,7 [IC 95% 58,0 a 91,1]); 2) participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 (RRR 82,6 [IC 95% 51,8 a 93,7]). Adicionalmente, o perfil de segurança entre os grupos foi semelhante (avaliação primária: 35,3% AZD7442 vs 34,2% placebo; 6º mês: 45,6% AZD7442 vs 45,5% placebo), sendo a maioria considerada de intensidade leve a moderada. O risco de viés deste estudo foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane, o qual revelou baixo risco em todos os desfechos avaliados. Além disso, a qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos, de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o uso de AZD7442 (intervenção) versus ausência de tratamento profilático (comparador) em indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina. Foram considerados os custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos) ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise principal que o uso de AZD7442 resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 3.915,23/anos de vida ajustado a qualidade e a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 6.077,09/anos de vida. Além disso, o demandante indicou que os parâmetros de maior impacto no modelo são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise. Foi identificado que o resultado dessa análise de sensibilidade poderia variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil (menos favorável à incorporação). A principal variável de incerteza identificada pelos pareceristas do Nats foi em relação a incidência de COVID-19 sintomática nessa população. Em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, especificamente quanto a esta variável, foram identificadas razões de custo-efetividade incremental superiores a 1 milhão de reais por desfecho (anos de vida ou anos de vida ajusto a qualidade).

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, o cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de

respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977. Resultados nesta mesma direção foram obtidos nos cenários alternativos, variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais. Em uma análise complementar realizada pelos pareceristas do Nats, foi observado um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais).

Experiências internacionais: As diretrizes clínicas relacionadas à COVID-19 da Austrália recomendam o uso do tixagevimabe + cilgavimabe para profilaxia pré-exposição, porém apenas em circunstâncias excepcionais, como no caso de indivíduos gravemente imunocomprometidos. Por sua vez, o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), afirma que, apesar do alto rigor metodológico do estudo PROVENT, a efetividade do tixagevimabe + cilgavimabe para os pacientes do Canadá pode variar muita daquela observada no ensaio clínico, principalmente devido as variantes de maior preocupação do momento. Contudo, ressalta-se que no país, assim como nos Estados Unidos, Austrália e França, está autorizado o uso emergencial do medicamento em questão para profilaxia pré-exposição à COVID-19.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19. A busca foi realizada em maio de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ou *Health Canada* (HC). Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior registrados no ClinicalTrials para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão. Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência. Vale destacar que a combinação de anticorpos monoclonais carisivimabe e imdesivimabe possui aprovação na EMA para prevenção ao COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg. Entretanto, como o uso emergencial do medicamento para o *tratamento* de pessoas com COVID-19 foi suspenso pelo FDA e Anvisa em março de 2022 devido à queda na atividade frente à variante Ômicron, a tecnologia não foi considerada para o MHT.

Considerações finais: A evidência clínica sugere que a administração intramuscular de uma dose única da combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe 150mg + cilgavimabe 150mg (AZD7442) é eficaz e segura na profilaxia pré-exposição à COVID-19 para pacientes adultos. Esta consideração se fundamenta em um único estudo (PROVENT), o qual demonstrou menor número de casos sintomáticos de COVID-19 no grupo intervenção (AZD7442) em relação ao grupo controle (placebo), aliado a um perfil de eventos adversos semelhantes. Os resultados de eficácia foram mantidos nos principais subgrupos avaliados (população que apresentava risco aumentado para resposta inadequada à vacina ou para exposição ao vírus SARS-CoV-2). Adicionalmente, a confiabilidade desta evidência clínica foi considerada moderada. Contudo, a resposta a longo prazo da tecnologia em questão ainda é incerta, uma vez que o estudo ainda está em andamento e a extrapolação dos dados para o Brasil pode estar comprometida, considerando a ampla cobertura vacinal atualmente, bem como a predominância de novas variantes. Ressalta-se ainda que o estudo em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto dados para a população pediátrica ainda são escassos. Devido às incertezas atreladas a alguns parâmetros utilizados pelo demandante, especialmente em relação ao risco de infecção por COVID-19, a avaliação econômica identificou a possibilidade de AZD7442 estar atrelada a resultados elevados de razão de custo-efetividade incremental (superiores a 1 milhão de reais por desfecho). Da mesma forma, a incorporação da tecnologia está atrelada a incertezas podendo gerar um alto impacto financeiro ao SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação

preliminar desfavorável à incorporação do tixagevimabe + cilgavimabe para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação a incerteza da evidência clínica e a possibilidade de custos elevados na avaliação de diferentes cenários na avaliação de custo-efetividade e na avaliação de impacto orçamentário.

Consulta pública: A consulta pública nº 42/2022 ficou vigente no período entre 08/07/2022 e 27/07/2022. Foram recebidas 942 contribuições, sendo 164 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 778 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições (n= 884, 93,8%) foi discordante à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do tixagevimabe/cilgavimabe no SUS para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência. As contribuições técnico-científicas relacionadas à evidência clínica reforçaram os resultados de eficácia e segurança do estudo PROVENT, inicialmente descritos neste relatório. Outros estudos foram reportados, porém todos publicados em datas posteriores a realização da busca pelos pareceristas do NATS. Contudo, apenas um estudo atendeu aos critérios de elegibilidade; trata-se de uma coorte comparativa, realizada nos EUA quando havia maior predominância da variante ômicron, que apontou menos casos de COVID-19 em pacientes transplantados que receberam tixagevimabe/cilgavimabe, principalmente na dose de 300/300mg, aliado a um bom perfil de segurança. Adicionalmente, muitas contribuições se limitaram a expor as preocupações relacionadas a baixa resposta vacinal dos pacientes imunodeprimidos, enfatizando a importância da incorporação no SUS do tixagevimabe/cilgavimabe como terapia complementar para estes pacientes. A maioria das contribuições a respeito das avaliações econômicas destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento, e que poderá até promover uma economia de gastos, devido à redução de custos relacionados a complicações da doença. Novas adequações foram abordadas pelo demandante, incluindo novos valores quanto ao risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, e dados de casos de internações, admissões em UTI, óbitos e recuperações, além de um novo valor para o custo do tratamento com a tecnologia em questão. Com isso, foram apresentados novos resultados nas análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Entretanto, ainda persistem incertezas atreladas a estas avaliações, especialmente em relação a variável de risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, que geram impacto nos resultados. Entre as contribuições no formulário de experiência, destacou-se a preocupação de pacientes, familiares, amigos e profissionais de saúde com a necessidade de opções profiláticas para população que apresenta baixa resposta vacinal, com a maioria dos comentários descrevendo a ocorrência de eventos adversos graves decorrente da infecção de COVID-19, mesmo em indivíduos já vacinados.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 10ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 17 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, a não incorporação do cilgavimabe + tixagevimabe para a profilaxia pré-exposição à Covid-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que os novos estudos publicados e destacados na consulta pública, não trouxeram elementos para mudança da recomendação preliminar, permanecendo a incerteza da evidência clínica da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 761/2022.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o cilgavimabe + tixagevimabe para a profilaxia pré-exposição à Covid-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada, conforme a Portaria nº 115, publicada no Diário Oficial da União nº 186, seção 1, página 60, em 29 de setembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A COVID-19 (do inglês, *coronavirus disease 19*), é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) que pode causar manifestações clínicas variáveis, desde casos assintomáticos e sintomáticos leves (mais de 80%) até quadros sintomáticos graves (mais de 15%) ou críticos com insuficiência respiratória, lesão de múltiplos órgãos ou choque (até 5%) (1). O surto inicial da doença foi reportado no final de 2019, com 27 casos de pacientes diagnosticados com pneumonia por causa desconhecida, notificados em Wuhan, província de Hubei na China. Caracterizado pela alta transmissibilidade, o vírus se espalhou rapidamente pelo mundo, situação que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar que se tratava de uma doença pandêmica em março de 2020, sendo responsável por mais de 118.000 casos e 4292 mortes em 114 países até esta data (2).

Até o dia 11 de maio de 2022, foram reportados globalmente aproximadamente 515 milhões de casos confirmados com mais de 6 milhões de mortes por COVID-19. Uma tendência de declínio no número de casos e óbitos foi observada a partir de março de 2022, exceto para a Região Africana e a Região das Américas, nas quais o número de novos casos semanais aumentou em relação aos 7 dias anteriores (31% e 13%, respectivamente) (3). No Brasil, também foi observado um declínio de novos casos e mortes ao final do primeiro trimestre de 2022, com uma incidência estimada em 14.569,7 novos casos e uma taxa de mortalidade de 316,2 óbitos, por 100 mil habitantes, em 11 de maio de 2022. Nessa mesma data foi registrado um acumulado de 30,6 milhões de casos e 664.390 mortes no país (4). Mesmo com redução das hospitalizações e mortalidade, relacionada diretamente a disponibilidade de vacinas eficazes e terapias mais adequadas para o manejo da COVID-19, essa infecção continua a causar importante morbidade e mortalidade em todo o mundo, principalmente em decorrência do surgimento de novas variantes, as quais resultam no aumento da transmissibilidade viral, curso grave da doença e/ou redução da eficácia dos tratamentos (5).

4.2 Tratamento recomendado

O manejo da COVID-19 envolve o tratamento profilático e sintomático, variando de acordo com as características do paciente e a gravidade da doença. Como destacado no documento do Ministério da Saúde “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso em pacientes hospitalizados”, publicada em junho de 2021, há poucas terapias consideradas eficazes para pacientes hospitalizados, no que diz respeito a redução da mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica, sendo recomendado o uso de corticosteroides e anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo venoso nos casos graves. Em condições clínicas específicas, como pacientes em uso recente de cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva, em franca deterioração clínica, o tocilizumabe também pode ser utilizado, apesar desta indicação

não estar aprovada em bula. Por sua vez, o remdesivir não está recomendado para uso de rotina, devido às incertezas existentes em relação aos seus benefícios clínicos e alto custo (6).

Ainda para pacientes hospitalizados, no final de março de 2022, foi incorporado no SUS o medicamento baricitinibe, o qual mostrou benefícios na redução de mortalidade em pacientes que necessitam de oxigênio por máscara, cateter nasal ou em ventilação não invasiva (7). Por outro lado, para o tratamento de pacientes com quadro leve a moderado e que apresentam risco de desenvolver a forma grave da doença, foi aprovado o uso em caráter emergencial do Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir), recentemente incorporado no SUS para pacientes imunodeprimidos e/ou com idade igual ou superior a 65 anos (8).

Para tratamento profilático, diversas vacinas têm sido disponibilizadas para imunização da população. A vacinação é considerada o manejo de maior impacto na contenção da transmissão viral e redução da morbidade e mortalidade da COVID-19. Entretanto a efetividade das vacinas pode variar de acordo com as características dos pacientes (9, 10). Um estudo brasileiro, identificou menor efetividade de algumas vacinas em indivíduos com mais de 60 anos, sendo encontrada uma efetividade de apenas 33% na redução de novas infecções, hospitalizações ou morte em pacientes acima de 90 anos (11). Menor efetividade das vacinas também foi reportada em indivíduos com alto grau de imunossupressão com redução da resposta imunológica, como em pacientes com doenças reumáticas, portadores de doença inflamatória intestinal, câncer, dentre outras (12-16). Dessa forma, ainda há necessidade de mais opções terapêuticas para prevenção e tratamento de indivíduos que permanecem em risco (17).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento Evusheld® é uma combinação de dois anticorpos monoclonais de imunoglobulina humana G1 (IgG1) (tixagevimabe e cilgavimabe), totalmente humanizados, derivados de anticorpos isolados de células B obtidas de pessoas infectadas com SARS-CoV-2. Projetados com tempo de meia vida estendida, esses anticorpos monoclonais se ligam simultaneamente à epítomos distintos e não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor da proteína *spike*, neutralizando o vírus SARS-CoV-2. Foi aprovado pela ANVISA para uso emergencial em 24 de fevereiro de 2022, sendo o primeiro medicamento aprovado no país para profilaxia pré-exposição à COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg), que apresentem imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, ou que tenha contraindicação a qualquer vacina disponível contra COVID-19 (18).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tixagevimabe + Cilgavimabe
Nome comercial	EVUSHELD®
Apresentação	1 frasco-ampola com 1,5 mL de solução injetável contendo 150 mg de tixagevimabe (100 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 1,5 ml de solução injetável contendo 150 mg de cilgavimabe (100 mg/ml)
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda
Fabricante	Samsung Biologics Co Ltd – Incheon - República da Coreia
Indicação aprovada na Anvisa	Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (≥ 12 anos e ≥ 40 kg), que não estejam infectados com SARS-CoV-2 e não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e • Que têm condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, incluindo, mas não se limitando a: Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas; Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora; Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão); Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich); Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ ou manifestações clínicas de HIV sintomático); Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses (ou seja, ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por dia quando administrado por ≥ 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B) • Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19.
Indicação proposta	Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (≥ 12 anos e ≥ 40 kg), que não estejam infectados com SARS-CoV-2 e não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e

	• Que têm condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, incluindo, mas não se limitando a: Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas; Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora; Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão); Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich); Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ ou manifestações clínicas de HIV sintomático); Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses (ou seja, ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por dia quando administrado por ≥ 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B) • Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19.
Posologia e Forma de Administração	Dose única de uma injeção intramuscular contendo 150 mg de tixagevimabe e uma injeção intramuscular com 150 mg de cilgavimabe, aplicadas consecutivamente em locais diferentes.

Fonte: Bula Evusheld® (19).

Contraindicações: O medicamento está contraindicado para indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade severas, incluindo anafilaxia, aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

Cuidados e Precauções:

- Dados clínicos disponíveis para Evusheld® são limitados. Podem ocorrer eventos adversos graves e inesperados que não foram relatados anteriormente;
- Interrupção imediata da administração do medicamento, na ocorrência de sinais e sintomas de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia;
- Deve ser administrado com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação;
- Avaliação dos riscos e benefícios antes de iniciar Evusheld® em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares e aconselhar os indivíduos a procurar atendimento médico imediato se apresentarem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de um evento cardiovascular;
- Só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial superar o risco potencial para a mãe e o feto (categoria de risco C);
- A exposição ao lactente não pode ser excluída.

Eventos adversos:

A maioria dos eventos adversos reportados em literatura foram leves ou moderados, sendo os mais comuns: dor de cabeça, fadiga e tosse. Os eventos adversos graves foram incomuns, com 1 caso de anafilaxia, e a ocorrência de eventos adversos graves cardíacos como isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia, cardiomegalia, cardiomiopatia e parada cardiorrespiratória.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Princípio ativo	Preço unitário proposto pelo demandante ¹
Tixagevimabe/cilgavimabe	R\$ 5.600

¹ Mil dólares, considerando a razão USD 1: R\$ 5,60, sem impostos.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca LTDA sobre a eficácia, efetividade, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do medicamento tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442), para a profilaxia pré-exposição à COVID-19, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária
Intervenção (tecnologia)	AZD7442
Comparador	Ausência de tratamento profilático
Desfechos (Outcomes)	Casos sintomáticos de COVID-19 confirmados, redução de transmissão, hospitalização, casos graves, morte e eventos adversos graves
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

Fonte: material do demandante.

Pergunta: “o uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia (pré-exposição) ao COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária?”

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Lilacs em 15 de fevereiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no **Anexo 1**.

A **Figura 1** mostra o fluxograma de inclusão de seleção dos estudos realizada pelo demandante. Apenas um ensaio clínico randomizado (ECR), ainda em andamento, atendeu aos critérios de elegibilidade, porém dois registros foram incluídos nesta revisão sistemática: o manuscrito submetido para publicação e um resumo de congresso (20), ambos referentes a este ECR (estudo PROVENT).

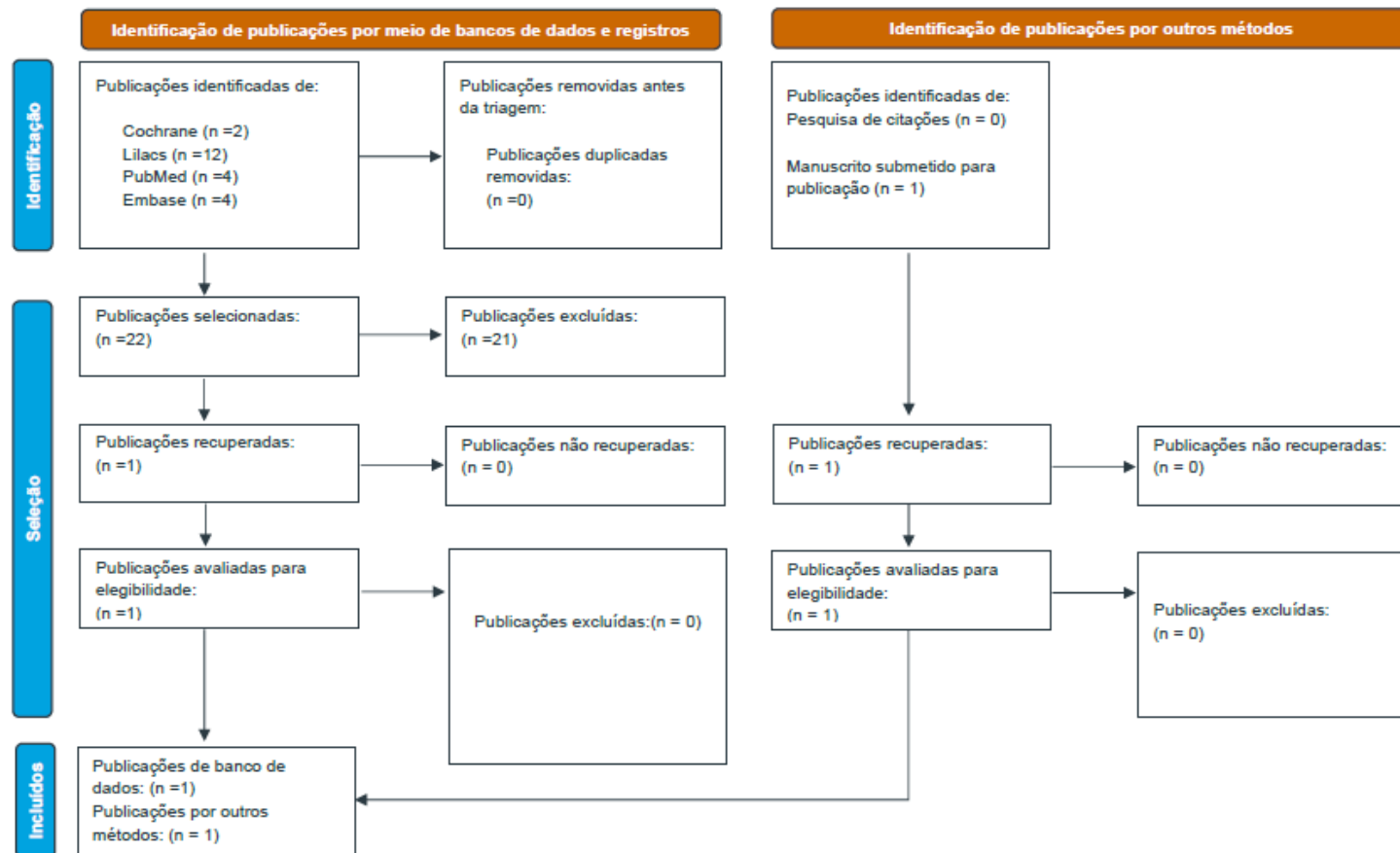


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Com o intuito de certificar se algum estudo relevante não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) em 25 de abril de 2022 nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Lilacs. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Para tanto, foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: o uso de tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442) é eficaz, seguro e efetivo na profilaxia pré-exposição à COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou daqueles em que a vacinação não está recomendada? A **Tabela 2** mostra o acrônimo PICOS utilizado pelo Nats para definição da pergunta científica.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.

População	Indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) que apresentam risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou que não possam receber qualquer vacina contra COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Tratamento profilático com Tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442)
Comparador	Ausência de tratamento profilático
Desfechos (Outcomes)	Eficácia Infecção por COVID-19 Transmissão do vírus Sars-COV-2 Hospitalização Casos graves de COVID-19 Segurança Eventos adversos gerais Eventos adversos sérios Mortalidade
Tipo de estudo (study design)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

A estratégia de busca utilizada pelo Nats foi constituída utilizando-se a doença (COVID-19) ou seu vírus causador (Sars-COV-2) e o nome da intervenção (tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442)), os quais foram agrupados com seus respectivos sinônimos pelo operador booleano OR e combinados entre si pelo operador AND (vide **Anexo 2**). Não houve restrição por data de publicação. Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Uso da tecnologia para o tratamento de pacientes com COVID-19;
- Estudos publicados em caracteres não romanos;
- Resumos de congresso
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados por dois revisores de forma independente. Um terceiro revisor foi contatado em casos de discordância. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Anexo 3**. A seguir, é mostrado o fluxograma do processo de seleção dos estudos (**Figura 2**).

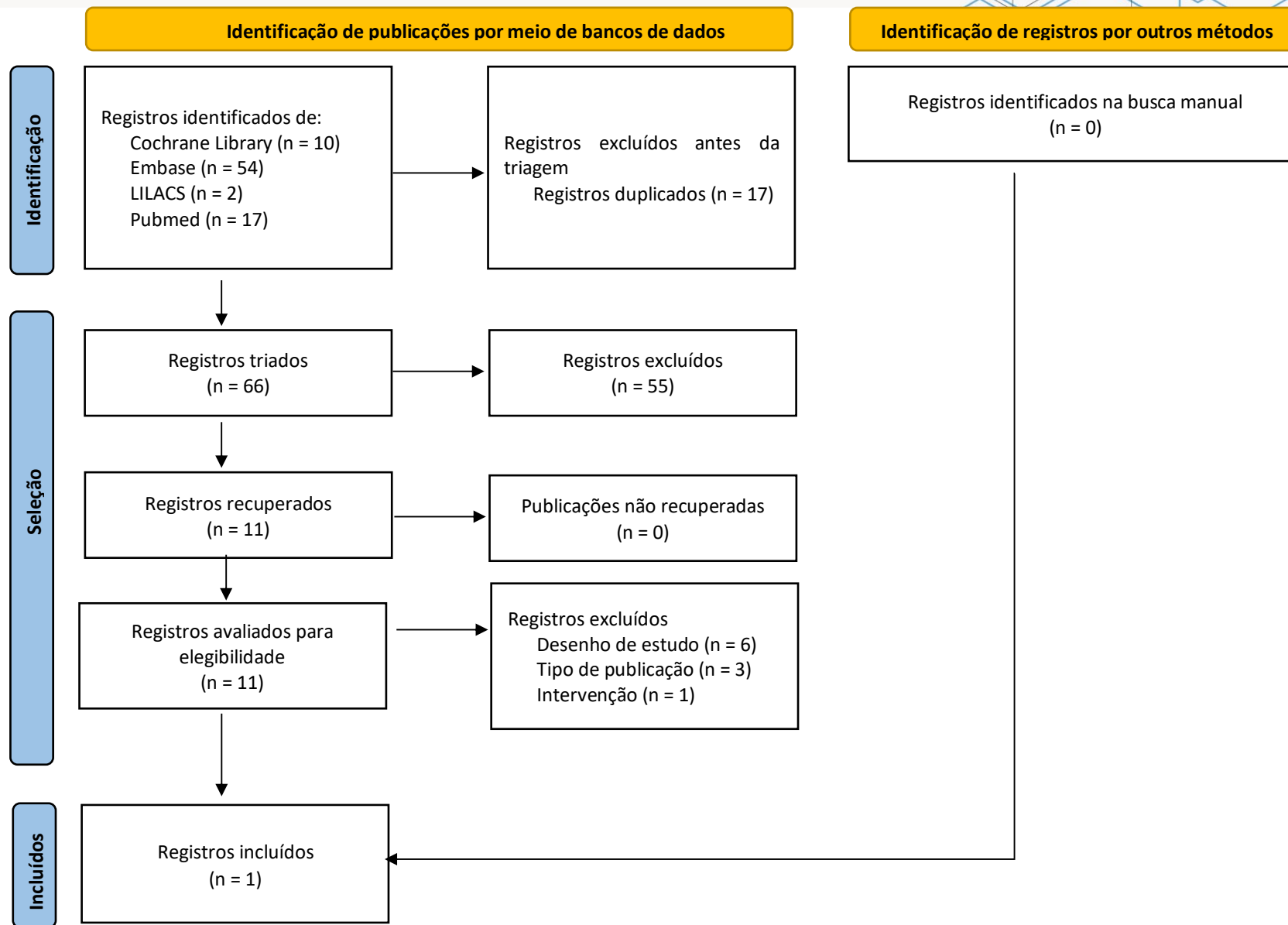


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, apenas um estudo foi incluído nesta revisão sistemática. Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR), denominado PROVENT, o qual foi recentemente publicado (20 de abril de 2022) (21). Vale reforçar que este artigo ainda não havia sido publicado quando o demandante produziu seu parecer. Neste, por sua vez, o estudo foi incluído apenas na forma de resumo de congresso e como manuscrito submetido para a publicação. Ressalta-se ainda que nenhum estudo relevante foi identificado na busca manual. Portanto, a revisão sistemática realizada pelo Nats resultou no mesmo estudo identificado pelo demandante.

6.3. Detalhamento do estudo

As evidências clínicas apresentadas têm por base o único artigo incluído nesta revisão sistemática, referente ao ECR multicêntrico de fase 3, duplo-cego, denominado PROVENT (NCT04625725), o qual ainda está em andamento (previsão de término em 29 de junho de 2022) (21). A extração dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de uma dose única do AZD7442 (tixagevimabe + cilgavimabe) na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Para tanto, foram recrutados participantes com 18 anos de idade ou mais que apresentavam um risco aumentado de resposta inadequada à vacina contra a COVID-19 ou um risco aumentado de exposição ao vírus SARS-CoV-2, ou ambos, os quais foram randomizados em dois grupos (razão 2:1):

- *Grupo 1*) AZD7442 300 mg (duas injeções, uma contendo 150mg de tixagevimabe (1,5mL) e outra 150mg de cilgavimabe (1,5mL), administrados via intramuscular de maneira consecutiva);
- *Grupo 2*) Placebo (duas injeções contendo 1,5mL de solução salina cada uma).

Os participantes deveriam apresentar teste sorológico negativo para COVID-19 na triagem, não deveriam possuir histórico de infecção pela doença, vacinação, uso de medicamento biológico para prevenção ou ainda suspeita de alergia a algum componente do AZD7442 ou placebo.

Após a administração do medicamento ou placebo, os participantes eram monitorados para eventos adversos por 1 a 4 horas e eram contatados semanalmente para acompanhamento de sintomas de COVID-19. Os desfechos primários do estudo foram avaliados em uma análise primária e após seis meses, sendo eles: primeiro episódio de COVID-19 sintomático, confirmado por teste PCR (*Polymerase-chain-reaction*) e incidência de eventos adversos após a administração intramuscular do medicamento ou placebo. A análise primária dos dados foi planejada quando 24 eventos do desfecho primário fossem observados ou 30% dos participantes fossem informados sobre o braço para o qual foram randomizados. Contudo, os dados dos participantes que solicitaram a quebra do cegamento por qualquer motivo e os dados dos participantes que desejaram ser vacinados contra a COVID-19 foram censurados no dia da quebra do cegamento ou da administração da vacina, o que ocorresse antes. O tempo mediano de acompanhamento entre a

administração e a análise primária foi de 83 dias e o tempo mediano de acompanhamento na avaliação de 6 meses foi de 196 dias.

Um total de 5197 indivíduos foi randomizado (3460 para o grupo AZD7442 e 1737 para o grupo placebo). A idade média dos participantes foi de 53,5 anos, sendo a maioria do sexo masculino ($n = 2801$, 53,9%). Alguns participantes receberam alguma vacina contra a COVID-19 durante o estudo (33,5% no grupo AZD7442 e 49,1% no grupo placebo). Adicionalmente, uma proporção expressiva de participantes apresentava um risco aumentado de resposta inadequada à vacina contra a COVID-19 (73,3%) ou de exposição ao vírus SARS-CoV-2 (52,5%). Estas avaliações foram realizadas pelos investigadores do estudo, sendo que os critérios para definição de cada categoria foram detalhados no material suplementar do artigo. Paralelamente, a maioria dos participantes possuía alguma comorbidade que contribuía para o desenvolvimento da forma grave da doença (77,5%), principalmente obesidade (41,7%), hipertensão (35,9%), tabagismo (21%) e diabetes mellitus (14,1%). Os principais dados basais deste estudo estão descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3. Dados basais do estudo PROVENT

Autor, ano	Desenho	Centros	Grupos	Dose	Participantes (n)	Idade - média (sd)	Participantes vacinados contra COVID-19 - n (%) **	Participantes com risco aumentado para resposta inadequada à vacina - n (%)	Participantes com risco aumentado para exposição ao SARS-CoV-2 - n (%)	Participantes com algum fator de risco para COVID-19 grave - n (%)
Levin, 2020	ECR de fase 3, duplo cego, multicêntrico	Bélgica, Espanha, Estados Unidos, França, Reino Unido	AZD7442	300 mg, dose única*	3460	53,6 (15,0)	1161 (33,5)	2546 (73,6)	1820 (52,6)	2666 (77,1)
			Placebo (solução salina)	Duas injeções de 1,5mL, dose única (IM)	1737	53,3 (14,9)	853 (49,1)	1264 (72,8)	909 (52,3)	1362 (78,4)

LEGENDA: IM: via intramuscular. *uma injeção intramuscular de 1,5 mL (150mg) de cada anticorpo (tixagevimabe e cilgavimabe), administrados consecutivamente.

**conforme previsto em protocolo, os participantes poderiam tomar ciência do grupo randomizado para considerar a vacinação durante o andamento do estudo.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados de eficácia do estudo PROVENT revelaram que o grupo de participantes que recebeu o AZD7442 apresentou menor incidência de casos sintomáticos de COVID-19 em relação ao placebo na avaliação primária (RRR 76,7 % [IC 95% 46,0-90,0]). A incidência de casos foi ainda menor no grupo intervenção após seis meses de acompanhamento (RRR 82,8 % [IC 95% 65,8-91,4]), situação que configura aumento da eficácia do medicamento em questão. O estudo ainda reforça que as modelagens farmacocinéticas revelam que as concentrações plasmáticas terapêuticas são mantidas por seis meses após a administração de uma dose única do medicamento.

De maneira semelhante, considerando o primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou mortalidade geral, menos eventos foram observados no grupo intervenção em ambos os momentos de avaliação (avaliação primária: RRR 68,8 % IC 95% (35,6–84,9); seis meses: RRR 75,8 % [IC 95% (57,3–86,2)]). Ressalta-se que tais resultados são provenientes de dados censurados por quebra de cegamento ou administração da vacina; contudo, desconsiderando esta situação, também se observou maior eficácia do AZD7442 para este desfecho (vide **Tabelas 4 e 5**).

Análises moleculares revelaram que, dos 42 participantes que apresentaram COVID-19 após seis meses da administração do medicamento ou placebo (11 no grupo AZD7442 e 31 no grupo placebo), onze foram infectados com variantes de SARS-CoV-2 de maior preocupação, incluindo um participante com B.1.351 (beta) no grupo AZD7442 e 10 do grupo placebo (5 participantes com B.1.1.7_1 [uma subvariante alfa] e 5 participantes com B.1.617.2 [delta]). Ressalta-se que a variante ômicron não era predominante durante a execução desta parte do estudo, o qual se encontra ainda em andamento conforme previamente mencionado.

Além disso, menos casos de sorologia positiva contra o vírus SARS-CoV-2 foram observados no grupo que recebeu AZD7442 (avaliação primária: RRR 51,1 % [IC 95% 10,6–73,2]; seis meses: RRR 57,7 % [IC 95% 34,7–72,7]). Vale reforçar que a sorologia foi realizada em períodos específicos, conforme previsto em protocolo, independente da presença de sintomas de COVID-19.

Após seis meses de acompanhamento, sete participantes foram hospitalizados devido à COVID-19 e cinco apresentaram a forma grave da doença, todos do grupo placebo. Contudo, devido ao número limitado de casos, não foi possível inferir redução estatisticamente significativa destes desfechos no grupo que recebeu o AZD7442. Os detalhes destes resultados estão descritos na **Tabela 4** (análise primária - 83 dias) e na **Tabela 5** (6 meses).

Tabela 4. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)

Grupos	N*	Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (não censurado) **		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou morte (censurado)**		COVID-19 grave - n (%)	Hospitalização relacionada à COVID-19 - n (%)	Sorologia positiva para SARS-CoV-2 (censurado)**	
		n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)			n (%)	RRR % (IC 95%)
AZD7442	3441	8 (0,2)	76,7 (46,0-90,0), p<0,001	10 (0,3)	77,3 (52,0–89,3), p<0,001	12 (0,3)	68,8 (35,6–84,9), p=0,002	0	0	21 (0,7)	51,1 (10,6–73,2), p=0,020
Placebo	1731	17 (1)		22 (1,3)		19 (1,1)		1 (0,1)	3 (0,2)	21 (1,3)	

LEGENDA: IC 95% Intervalo de confiança de 95%. RRR: redução do risco relativo. N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados. ** os resultados foram considerados censurando ou não (conforme descrito), por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19.

Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)

Grupos	n*	Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (não censurado) **		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou morte (censurado)**		COVID-19 grave - n (%)	Hospitalização relacionada à COVID-19 - n (%)	Sorologia positiva para SARS-CoV-2 (censurado)**	
		n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)			n (%)	RRR % (IC 95%)
AZD7442	3441	11 (0,3)	82,8 (65,8-91,4)	20 (0,6)	77,4 (61,7–86,7)	18 (0,5)	75,8 (57,3–86,2)	0	0	38 (1,2)	57,7 (34,7–72,7)
Placebo	1731	31 (1,8)		44 (2,5)		36 (2,1)		5 (0,3)	7 (0,4)	42 (2,7)	

LEGENDA: IC 95% Intervalo de confiança de 95%. RRR: redução do risco relativo. N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados. ** os resultados foram considerados censurando ou não (conforme descrito), por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19.

NOTA: os valores de P dos RRR não foram calculados, pois tais análises não estavam previstas em protocolo, segundo os autores.

Os resultados de eficácia observados na população global se confirmaram em alguns subgrupos após seis meses.

Na população que apresentava um risco aumentado para resposta inadequada da vacina ($n = 3806$, 73,6%), foram observados 31 casos de COVID-19 sintomático, 9 no grupo AZD7442 e 22 no grupo placebo (RRR 80,7 % [IC 95% 58,0 a 91,1]). Por sua vez, dos participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 ($n = 2711$, 52,4%), 19 casos de COVID-19 sintomático foram identificados, sendo 5 do grupo AZD7442 e 14 do grupo placebo (RRR 82,6 % [IC 95% 51,8 a 93,7]). Contudo, ressalta-se que, apesar do estudo afirmar que a substância ativa foi mais eficaz em relação ao placebo para todos os subgrupos avaliados, percebe-se que para alguns, como presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e naqueles participantes que faziam uso de terapia imunossupressora, os intervalos de confiança foram demasiadamente largos, situação que gera incertezas no resultado. Dessa forma, para tais subgrupos em específico, o medicamento testado não pode ser considerado estatisticamente superior ao placebo, em termos de eficácia (**Anexo 4**). Por fim, ressalta-se ainda que o estudo não avaliou a redução da transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Com relação aos desfechos de segurança, percebe-se que a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que receberam AZD7442 ou placebo na avaliação primária (35,3% vs 34,2%), sendo na maioria de intensidade leve (22% vs 21,3%) a moderada (11,2% vs 11%). Dentre os eventos adversos considerados de especial interesse, destaca-se a reação no local da injeção, a qual ocorreu em 2,4% dos participantes que receberam AZD7442 e 2,1% naqueles alocados para o grupo placebo. Foram identificadas oito mortes na avaliação primária, sendo duas atribuídas à COVID-19, ambas no grupo placebo. Nenhuma morte foi atribuída ao AZD7442 ou placebo (**Tabela 6**).

Da mesma forma, observou-se semelhança na incidência de eventos adversos entre os grupos AZD7442 e placebo na avaliação de 6 meses (45,6% vs 45,5%), sendo a maioria de intensidade leve (24,1% vs 24,1%) a moderada (17,2% vs 17%). Os autores reforçam que nenhum sinal de segurança inesperado foi identificado após seis meses. Adicionalmente, neste momento, totalizaram-se 16 mortes, sendo 9 no grupo AZD7442 e 7 no grupo placebo (**Tabela 7**). Nenhuma morte adicional por COVID-19 ocorreu, além das duas previamente identificadas no grupo placebo, conforme supracitado. Contudo, ressalta-se que não foram reportados os valores de p para as análises de segurança, em ambas as avaliações, tampouco quais foram os eventos adversos leves a moderados identificados.

Tabela 6. Resultados de segurança do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)

Grupos	N*	Eventos adversos - n (%)	Eventos adversos relacionados à substância - n (%)	Eventos adversos sérios - n (%)	Eventos adversos sérios relacionados à substância - n (%)	Reação no local da injeção - n (%)	Mortalidade geral - n (%)	Mortalidade por COVID-19 - n (%)
AZD7442	3461	1221 (35,3)	87 (2,5)	50 (1,4)	1 (<0,1) **	82 (2,4)	4 (0,1)	0
Placebo	1736	593 (34,2)	36 (2,1)	23 (1,3)	0	36 (2,1)	4 (0,2)	2 (0,1)

LEGENDA: N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados; um participante foi randomizado para o grupo placebo, porém recebeu incorretamente o AZD7442 (de acordo com o protocolo de teste, este participante foi incluído no grupo AZD7442 para a análise de segurança). ** O participante apresentou trombose inferior em artéria mesentérica, evento considerado atribuído à substância ativa pelos investigadores; contudo, o patrocinador não identificou evidências que suportassem esta correlação.

Tabela 7. Resultados de segurança do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)

Grupos	N*	Eventos adversos - n (%)	Eventos adversos relacionados à substância - n (%)	Eventos adversos sérios - n (%)	Eventos adversos sérios relacionados à substância - n (%)	Mortalidade geral - n (%)	Mortalidade por COVID-19 - n (%)
AZD7442	3461	1579 (45,6)	87 (2,5)	130 (3,8)	1 (<0,1)**	9 (0,3)	0
Placebo	1736	790 (45,5)	36 (2,1)	58 (3,3)	0	7 (0,4)	2 (0,1)

LEGENDA: N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados; um participante foi randomizado para o grupo placebo, porém recebeu incorretamente o AZD7442 (de acordo com o protocolo de teste, este participante foi incluído no grupo AZD7442 para a análise de segurança). ** O participante apresentou trombose inferior em artéria mesentérica, evento considerado atribuído à substância ativa pelos investigadores; contudo, o patrocinador não identificou evidências que suportassem esta correlação.

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação do risco de viés do estudo incluído pelo demandante foi conduzida por meio da ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (22). Todos os desfechos avaliados pelo ECR foram considerados como baixo risco de viés, de acordo com a **Figura 3**.



Figura 3. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído no parecer do demandante (Rob.2)

Fonte: material do demandante.

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Assim como as demais etapas desta revisão sistemática, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada em duplicata e, nos casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado. A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (22) foi utilizada para a avaliação do risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática realizada pelos pareceristas do NATS. Foram realizadas avaliações para os seguintes desfechos do estudo PROVENT: primeiro episódio de COVID-19 sintomático, COVID-19 grave, eventos adversos gerais, eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo e eventos adversos sérios. O estudo apresentou baixo risco de viés para todos os desfechos e domínios avaliados, conforme destacado na **Figura 4**, uma vez que o estudo não apresentou fragilidades que impactassem na confiabilidade dos resultados, seguiu o protocolo clínico e foi transparente em todas as suas avaliações.

<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Risco global</u>	
Primeiro episódio de COVID sintomático	+	+	+	+	+	+	+
COVID grave	+	+	+	+	+	+	!
Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+	-
Eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo	+	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+	+	+

Figura 4. Risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática do NATS (Rob.2)

LEGENDA: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos).

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (23). O estudo PROVENT utilizado embasa a evidência clínica, foi considerado de alta confiabilidade para todos os desfechos, visto que domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram considerados como não graves para os desfechos avaliados. O parecer ainda destaca que se trata de um estudo com baixo risco de viés, de amostra representativa que revela o benefício do uso de AZD7442 com intervalo de confiança estreito e robusto para um desfecho de prevenção da COVID-19 (**Figura 5**).

Certainty assessment							Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Eficácia (ocorrência de doença por SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos sérios relacionados a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de evento adverso de interesse especial relacionado a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos com desfecho de óbito)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Figura 5. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE do estudo PROVENT segundo o demandante

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

A avaliação da qualidade geral da evidência realizada pelos pareceristas do Nats, utilizando o sistema GRADE (23), revelou que os resultados obtidos para os desfechos de eficácia e segurança apresentaram certeza moderada (**Tabela 8 e 9**). Houve penalização do estudo PROVENT para o domínio evidência indireta, uma vez que os participantes recrutados não representam adequadamente população de interesse. Atualmente, a maioria das pessoas estão vacinadas contra a doença e as variantes do SARS-CoV-2 de maior predominância não são as mesmas identificadas no estudo.

Tabela 8. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança#	Desfecho
COMPARAÇÃO: AZD7442 vs. placebo											
Primeiro episódio de COVID-19 sintomático (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	11/3441	31/1731	RRR: 82,8 % [IC95% (65,8-91,4)]	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
COVID-19 grave (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	0/3441	5/1731	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos gerais (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	1579/3461	790/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	87/3461	36/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos sérios (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	130/3461	58/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; RRR: redução do risco relativo.

Explicações:

1 = a população do estudo não representa adequadamente a população de interesse.

Tabela 9 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS - resumo

Desfechos	Número de participantes (número de estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Primeiro episódio de COVID-19 sintomático	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
COVID-19 grave	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos gerais	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos sérios	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada

LEGENDA: ECR - ensaio clínico randomizado

Além disso, ressalta-se que apenas um estudo foi considerado para a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, fato que prejudica o julgamento de alguns domínios do instrumento, como inconsistência e imprecisão. Com relação ao primeiro, considera-se principalmente a heterogeneidade dos resultados, baseando-se na similaridade das estimativas de efeito e na sobreposição dos intervalos de confiança, utilizando-se de critérios estatísticos, como o valor de I^2 . Por sua vez, com relação à imprecisão, considera-se a amplitude dos intervalos de confiança de 95% resultante do agrupamento de dados dos estudos para um determinado desfecho (23).

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência oriunda do único ensaio clínico randomizado incluído nesta revisão sistemática (PROVENT) mostrou que a combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe 150mg + cilgavimabe 150mg (AZD7442, Evusheld®), administrados em dose única via intramuscular, apresentou maior eficácia em relação ao placebo, aliado a um perfil de segurança semelhante. Os participantes que foram alocados no grupo intervenção apresentaram menor incidência de COVID-19 sintomático em relação ao grupo controle, tanto na avaliação primária (RRR 76,7% [IC 95% 46,0 a 90,0]) quanto na avaliação após seis meses (RRR 82,8% [IC 95% 65,8 a 91,4]). Ressalta-se ainda que, para os principais subgrupos, os resultados deste desfecho também revelaram eficácia superior do medicamento em questão: 1) subgrupo de participantes que apresentavam risco aumentado para resposta inadequada à vacina (RRR 80,7 % [IC 95% 58,0 a 91,1]); 2) subgrupo de participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 (RRR 82,6 % [IC 95% 51,8 a 93,7]). Contudo, os resultados de eficácia necessitam de confirmação para subgrupos mais específicos (i.e presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e nos participantes que fazem uso de terapia imunossupressora), uma vez que os intervalos de confiança demonstraram incertezas de benefício devido ao baixo tamanho amostral.

Com relação ao perfil de segurança, observou-se semelhança na incidência de reações adversas entre os grupos que receberam o medicamento e o placebo, tanto na avaliação primária (35,3% vs 34,2%), quanto após seis meses de acompanhamento (45,6% vs 45,5%). A maioria dos eventos foi considerada de intensidade leve a moderada, estando relacionados principalmente a reação no local da injeção (2,4% AZD7442 vs 2,1% placebo). Adicionalmente, todos os casos de COVID-19 grave (n = 5) e mortalidade pela doença (n = 2) aconteceram no grupo que recebeu placebo.

Ressalta-se ainda que este estudo apresentou um baixo risco de viés, de acordo com a ferramenta Rob.2 da colaboração Cochrane, e a certeza desta evidência foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados, de acordo com o sistema GRADE.

Vale reforçar que a realidade da doença no momento atual, em especial no Brasil, não é exatamente a mesma em relação ao período em que o estudo PROVENT foi inicialmente conduzido, principalmente no que diz respeito a variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, a ampla cobertura vacinal e as novas variantes em circulação. Dessa forma, a extrapolação dos dados deste estudo para a vida real pode estar comprometida. Além disso, o ECR em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto, evidências do medicamento na população pediátrica ainda são escassas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O Erro! Fonte de referência não encontrada.³ apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (24).

Quadro 3. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	AZD7442 (intervenção) versus Ausência de tratamento profilático (comparador)	Adequada.
População em estudo e Subgrupos	Indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina, tais como: - Receptores de órgãos sólidos ou medula óssea; - Com imunodeficiência primária	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajusto a qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	1 ano	Adequado.
Taxa de desconto	Não utilizada.	Adequada.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade foram estimados para cada estado de saúde do modelo. Por não estarem disponíveis na literatura dados de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros com COVID-19, foram adotados valores observados em pacientes dos EUA, conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC sobre vacinas contra COVID-19.	Adequado.
Medidas da efetividade	Os principais desfechos clínicos avaliados nesta análise estão relacionados a gravidade da doença e sua evolução (probabilidade de doença sintomática, internação em enfermaria ou UTI, recuperação e óbito).	Parcialmente adequado. Alguns parâmetros utilizados foram obtidos a partir da literatura, e foram utilizados no modelo considerando a população não vacinada. O risco de infecção por SARS-CoV-2 foi estimado a partir do estudo desenvolvido por Angel et al., (2): incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados foi de 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia. O demandante adotou a premissa de que o risco de infecção na população alvo é semelhante ao da população não vacinada. O mesmo estudo traz que a incidência de COVID-19 sintomática em indivíduos vacinados foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia. É descrito no texto que este valor seria adotado como um dos limites para análise de sensibilidade, porém esta análise não foi identificada. Entende-se que a eficácia da vacina na população alvo é inferior na comparação com a população geral vacinada, entretanto, parte da população alvo ainda pode apresentar benefícios com a vacinação, em especial com a aplicação de duas ou mais doses (25, 26). Além disso, o risco de internação por COVID-19 foi estimado a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (3). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. O estudo acompanhou pacientes até a data de 11 de dezembro de 2020, período pré vacinação. Dessa forma, este

Parâmetro	Especificação	Comentários
		dado está atrelado a incertezas, se a proporção de pacientes internados se mantém a mesma após a vacinação. Esses dois parâmetros foram testados em análises de sensibilidade adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, demonstradas na Tabela 10. Os dados de eficácia de AZD7442 foram obtidos do estudo PROVENT, que avaliou a tecnologia para profilaxia de COVID-19 em adultos. Os resultados indicam que AZD7442 proporcionou uma redução de 77% (IC 95% 46-90%) nos casos sintomáticos de COVID-19. É importante destacar que este estudo tinha como critério de exclusão, a não participação de indivíduos previamente vacinados. Dessa forma, entende-se que isto não reflete o contexto do cenário atual.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos). Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8, com o intuito de expressar os custos despendidos pelas esferas estaduais e municipais. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente é de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).	Parcialmente adequado. Os custos da SIGTAP foram multiplicados por 2,8, justificando que apenas expressam custos federais. Não há um consenso sobre a utilização desse fator de correção de 2,8. Dessa forma, os pareceristas do Nats realizaram uma análise adicional sem a utilização desse fator de correção.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real.	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov com sete estados de saúde, semelhante ao descrito previamente no relatório de recomendação da Conitec sobre vacinas contra COVID-19 (Figura 6)	Adequado.
Pressupostos do modelo	Não apresentado.	Parcialmente adequado. Ainda que várias informações foram descritas ao longo do texto, não foi apresentado uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foram desenvolvidas análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP)	Parcialmente adequado. Não está claro para determinados parâmetros quais valores foram utilizados nas análises de sensibilidade (em especial variados de acordo com as fontes dos próprios dados). Também não está claro quais variáveis foram testadas com a premissa dentro dos intervalos pré-estabelecidos de $\pm 20\%$.

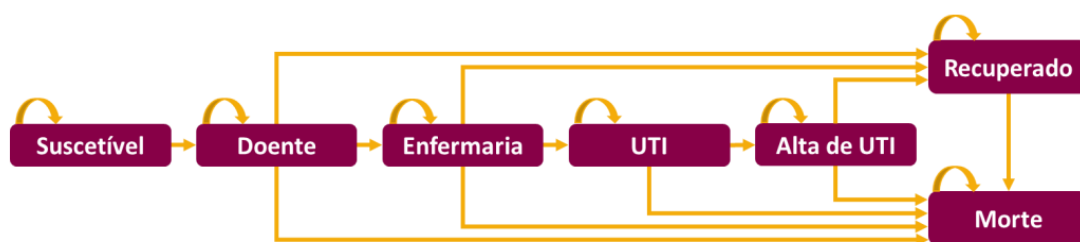


Figura 6. Estrutura do modelo
Fonte: Relatório do demandante.

O risco de infecção por SARS-CoV-2 foi estimado pelo demandante a partir do estudo desenvolvido por Angel et al., que descreveu a associação entre a incidência de COVID-19 sintomática e a vacinação (27): incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados foi de 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia. O mesmo estudo traz que a incidência de COVID-19 sintomática em indivíduos vacinados foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia.

O risco de internação por COVID-19 foi estimado pelo demandante a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (28). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. Já o risco de um paciente internado ser admitido em UTI foi estimado pela razão entre o número de casos de internação em UTI e o número de casos totais de internação obtidos a partir da base de notificações de SRAG.

O demandante considerou que pacientes com sintomas leves não teriam probabilidade de irem a óbito por COVID, enquanto pacientes internados em leitos de enfermaria e de UTI, foi obtido por meio do número de casos de óbitos em enfermaria e em UTI a partir da base de notificações de SRAG.

Os dados de transição entre os estados estão apresentados na figura abaixo.

Eficácia de AZ7442

Parâmetro	Valor padrão
Risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática	0,23
Risco relativo de apresentar COVID-19 moderada a crítica	0

Risco de adquirir COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de desenvolver COVID-19 sintomática	0,150%

Risco de internação por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de paciente sintomático ser internado	10,566%
Probabilidade diária de paciente internado ser admitido em UTI	10,961%

Risco de morte por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes ambulatoriais	0,000%
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de enfermaria	3,013%
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de UTI	9,649%

Probabilidade de recuperação de COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de recuperação em pacientes ambulatoriais	4,451%
Probabilidade diária de recuperação em pacientes em enfermaria	6,703%
Probabilidade diária de alta da UTI	2,965%
Probabilidade diária de recuperação após alta da UTI	54,314%

Mortalidade geral

Parâmetro	Valor padrão
Taxa anual de morte da população geral	0,6836%
Risco relativo de morte em imunossuprimidos	2,50

Figura 7. Probabilidade de transição entre os estados
 Fonte: Modelo econômico do demandante (planilha Excel).

Os dados de eficácia de AZD7442 foram obtidos do estudo PROVENT, que avaliou a tecnologia para profilaxia de COVID-19 em adultos. Os resultados indicam que AZD7442 proporcionou uma redução de 77% (IC 95% 46-90%) nos casos sintomáticos de COVID-19.

Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8.

O custo de aquisição de ZD7442 (dose de 150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe) foi estabelecido com base no preço proposto de incorporação, exclusivo para o uso emergencial, conforme acordo firmado entre a empresa detentora do registro e o Governo. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente foi de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).

Para esta ACU, foram realizadas análises de sensibilidades determinística e probabilística (os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro de intervalos pré-estabelecidos de $\pm 20\%$).

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

Considerando os parâmetros sumarizados acima, o demandante identificou em sua análise principal que o uso da intervenção AZD7442 está associado a um incremento de 0,09 AVAQ e 0,06 AV por indivíduo e um custo incremental de R\$ 361,15 por indivíduo. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 3.915,23/AVAQ (**Figura 8**) e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.077,09/AV.

Tratamento	AVs	AVAQs	Custos	Custos/AVs	Custos/AVAQs
Placebo	0,91	0,70	R\$ 7.254,11	-	-
AZD7442	0,97	0,79	R\$ 7.615,26	-	-
Incremental	0,06	0,09	R\$ 361,15	R\$ 6.077,09	R\$ 3.915,23

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 8. Resultado da análise de custo-efetividade

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante

Como resultado da análise de sensibilidade determinística, considerando os resultados do caso base, observa-se que os parâmetros de maior impacto são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise.

Em análises de cenários do demandante foi identificado que resultado da análise pode variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil reais (menos favorável à incorporação) (**Figura 9**).

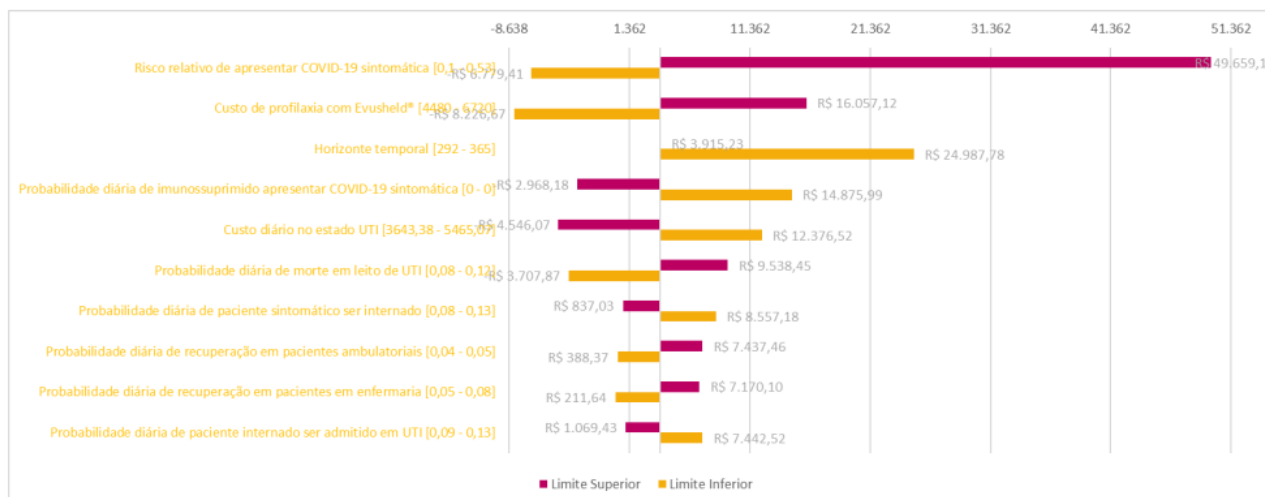


Figura 9. Gráfico de tornado do modelo do demandante

Fonte: Relatório do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, os pontos ficaram distribuídos no quadrante superior direito e inferior, representando maior efetividade em AVAQs, e na maioria dos casos, com um menor custo do que o comparador (sem profilaxia).

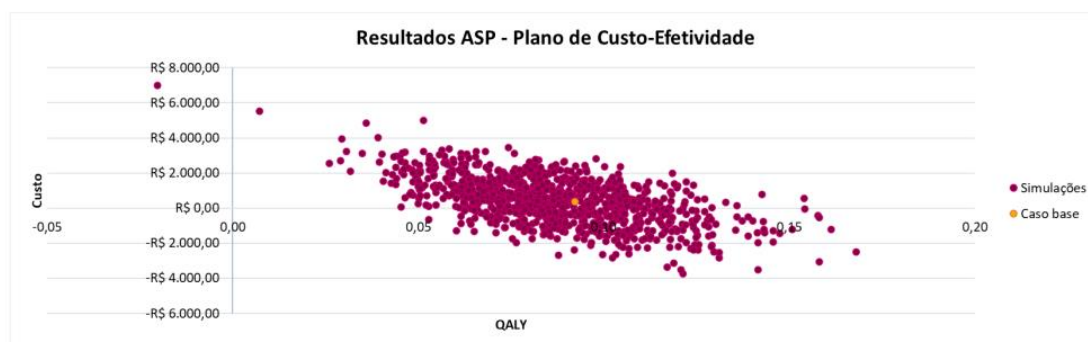


Figura 10. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.3 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações, todas realizadas na planilha do modelo disponibilizada pelo demandante. Os resultados de cada análise adicional encontram-se na tabela abaixo.

- Análise adicional 1: substituição da incidência de COVID-19 sintomática, considerando indivíduos vacinados, a qual foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia (o caso-base do demandante havia utilizado o dado considerando a população de não vacinados: 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia) (ambos dados obtidos do estudo de Angel, 2021 (27)). Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 2: substituição da incidência de COVID-19 sintomática, os resultados reportados no estudo de Aslam, 2021 (29), a qual foi de 0,065 casos a cada 1.000 pessoas-dia (intervalo de confiança de 95% inferior e superior respectivamente de 0,024 e 0,17 a cada 1.000 pessoas-dia). O caso-base do demandante havia utilizado o dado considerando a população de não vacinados: 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia; dado obtido do estudo de Angel, 2021 (27). Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 3: Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8. Por não haver um consenso sobre esse fator de correção, uma análise adicional sem este fator foi realizada. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 4: o risco de internação por COVID-19 foi estimado a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (3). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. O estudo acompanhou pacientes até a data de 11 de dezembro de 2020, período pré-vacinação. Este dado está atrelado a incerteza, se a proporção de pacientes internados se mantém a mesma após a vacinação. Dessa forma, uma análise adicional foi realizada variando este parâmetro em -20%. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.

Tabela 10. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats

Análise adicional	RCEI (Anos de vida - AV)	RCEI (Anos de ajustados a qualidade - AVAQ)
1	R\$ 2.362.047,06	R\$ 1.516.911,29
2 (IC95% inferior e superior)	R\$ 1.685.554,87 (R\$ 4.703.453,72 a R\$ 595.132,70)	R\$ 1.082.512,03 (R\$ 3.020.405,29 a R\$ 382.304,42)
3	R\$ 62.451,86	R\$ 40.235,22
4	R\$ 37.386,04	R\$ 24.105,06

LEGENDA: IC: intervalo de confiança; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de AZD7442 no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 4. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	AZD7442	Adequado.
Comparador	Ausência de tratamento profilático	Adequado.
População-alvo	Foram considerados como população elegível indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina (Figuras 11 e 12): - Receptores de órgãos sólidos ou medula óssea; - Com imunodeficiência primária	Adequado com ressalvas. Foi estimado para o ano 1 aproximadamente 281 mil indivíduos. Para os demais anos estimou-se uma população adicional em torno de 19 a 20 mil indivíduos por ano, considerando a incidência de novos transplantados ou com imunodeficiência primária. Existe uma incerteza em relação a população elegível para os próximos anos, considerando a perspectiva de evolução da pandemia.
Cenários	Foram apresentados diferentes cenários onde foram simulados diferentes Market share (Figura 13): 1) cenário referência (taxa de difusão iniciando em 40% no primeiro ano até 80% no quinto ano), 2) cenário alternativo considerando a difusão lenta da tecnologia e um segundo cenário alternativo, a difusão rápida da tecnologia.	Adequado.
Custos e recursos	Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos). Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8, com o intuito de expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente é de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).	Adequado com ressalvas. Não há um consenso sobre a utilização desse fator de correção de 2,8. Dessa forma, os pareceristas do Nats realizaram uma análise adicional sem a utilização desse fator de correção (Tabela 11). O demandante calculou o impacto orçamentário considerando aplicações anuais, pois a análise farmacocinética indica atividade dos anticorpos até um ano após a administração. Há incerteza quanto à frequência de doses, pois essa

		informação não consta na bula do medicamento.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário anual e acumulado em cinco anos.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Determinística	Adequado.

Parâmetros populacionais e epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População adulta brasileira - Ano 1	161.775.439	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 2	163.465.276	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 3	165.088.471	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 4	166.606.553	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 5	168.071.704	IBGE (108)
Prevalência de transplantados	147.170	SIA/DataSUS (103)
Número anual de novos transplantados	12.284	Registro Brasileiro de Transplantes (92)
Prevalência de imunodeficiência primária	0,08	Boyle & Buckley, 2007 (106)
Incidência de imunodeficiência primária	0,000046	Joshi et al, 2009 (107)

Estimativa da população elegível para os períodos de 2022 a 2026

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de indivíduos elegíveis	281.983	-	-	-	-
Número anual de novos indivíduos elegíveis	-	19.803	19.878	19.948	20.015

Figura 11. Estimativa da população alvo

Fonte: Relatório do demandante.

Cenário sem AZD7442	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo	281.983	256.950	235.972	218.399	203.688
AZD7442	0	0	0	0	0
Total	281.983	256.950	235.972	218.399	203.688

Cenário com AZD7442	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo	169.190	137.961	112.373	91.039	72.910
AZD7442	112.793	131.314	148.313	164.351	179.846
Total	281.983	269.275	260.686	255.391	252.757

Figura 12. Número de pacientes em cada cenário, sem AZD7442 ou com AZD7442 (caso base)

Fonte: Relatório do demandante.

Tabela 14. Cenários de taxa de difusão para o uso do AZD7442

Taxa de difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário referência	40%	50%	60%	70%	80%
Cenário de difusão lenta	35%	40%	45%	50%	55%
Cenário de difusão rápida	60%	70%	80%	90%	100%

Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade

O cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977 (**Figura 14**). Resultados similares foram obtidos nos cenários alternativos (**Figura 15 e Figura 16**), com uma variação de impacto orçamentário entre -306 milhões reais e 231 milhões de reais a cada ano. Em todos os cenários foi observado que a partir do quarto ou quinto ano, com o aumento da difusão da tecnologia, maior é o custo incremental.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.509.206.659	R\$ 2.353.426.607	R\$ 2.240.034.743	R\$ 2.160.065.851	R\$ 2.106.693.148
Incremental	-R\$ 204.036.386	-R\$ 118.946.044	-R\$ 30.485.231	R\$ 58.631.320	R\$ 146.810.364
Incremental acumulado	-R\$ 204.036.386	-R\$ 322.982.430	-R\$ 353.467.660	-R\$ 294.836.340	-R\$ 148.025.977

Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)

Fonte: Relatório do demandante.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.534.711.207	R\$ 2.378.217.902	R\$ 2.078.777.879	R\$ 2.015.178.851	R\$ 1.969.238.588
Incremental	-R\$ 178.531.837	-R\$ 94.154.749	-R\$ 191.742.095	-R\$ 86.255.680	R\$ 9.355.804
Incremental acumulado	-R\$ 178.531.837	-R\$ 272.686.586	-R\$ 464.428.682	-R\$ 550.684.361	-R\$ 541.328.557

Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia

Fonte: Relatório do demandante.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.407.188.466	R\$ 2.317.193.945	R\$ 2.254.554.851	R\$ 2.213.925.896	R\$ 2.191.220.327
Incremental	-R\$ 306.054.578	-R\$ 155.178.705	-R\$ 15.965.123	R\$ 112.491.365	R\$ 231.337.543
Incremental acumulado	-R\$ 306.054.578	-R\$ 461.233.284	-R\$ 477.198.407	-R\$ 364.707.042	-R\$ 133.369.499

Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de rápida difusão da tecnologia

Fonte: Relatório do demandante.

De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais.

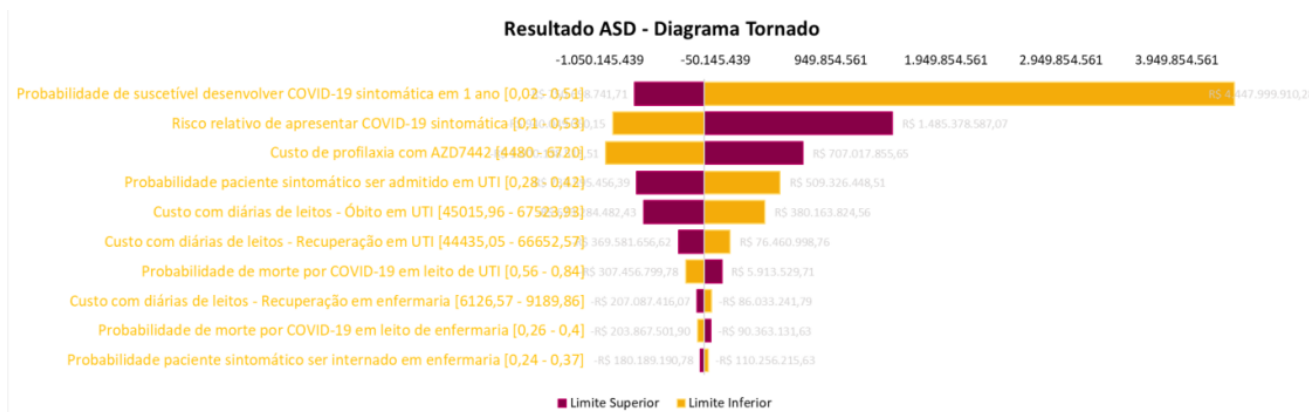


Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.3 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante (cenário de referência), porém realizando a seguinte alteração:

- Análise adicional 1: Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8. Por não haver um consenso sobre esse fator de correção, uma análise adicional sem este fator foi realizada. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.

Os resultados dessa análise indicam um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais), conforme apresentado a seguir (**Tabela 10**).

Tabela 11. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats (AIO)

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 973.541.373	R\$ 887.114.433	R\$ 814.687.478	R\$ 754.017.766	R\$ 703.227.446
Cenário com AZD7442	R\$ 1.305.333.102	R\$ 1.315.940.401	R\$ 1.336.290.950	R\$ 1.365.184.796	R\$ 1.401.671.579
Incremental	R\$ 331.791.729	R\$ 428.825.968	R\$ 521.603.472	R\$ 611.167.030	R\$ 698.444.134

Incremental acumulado	R\$ 331.791.729	R\$ 760.617.698	R\$ 1.282.221.170	R\$ 1.893.388.200	R\$ 2.591.832.334
--------------------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O medicamento Evusheld® 300mg foi autorizado para uso emergencial nos EUA (dezembro de 2021) para a profilaxia pré-exposição à COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg), que podem apresentar resposta imunológica inadequada à vacinação (30). Posteriormente, em fevereiro de 2022, o FDA recomendou aumento da dose para 600 mg, em decorrência do surgimento da subvariante ômicron. No painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19, do NIH (*National Institute of Health*), dos EUA, há recomendação moderada para o uso de tixagevimabe 300mg + cilgavimabe 300mg (Evusheld), administrados como duas injeções intramusculares consecutivas na profilaxia pré-exposição à COVID-19 em adultos e adolescentes (com idade ≥ 12 anos e peso ≥ 40 kg) que não estejam infectados e que não tenham sido expostos recentemente a um indivíduo com infecção por SARS-CoV-2 (31).

Outros países também autorizaram o uso emergencial desse medicamento, incluindo a Austrália, França e Canadá, entretanto nesses países apenas a dose única de 300mg. Além disso, a França autorizou o uso desta tecnologia apenas para adultos (≥ 18 anos) (32-34).

Nas diretrizes clínicas para cuidado de pessoas com COVID-19 da Austrália, o uso de tixagevimabe + cilgavimabe está recomendado para profilaxia pré-exposição, mas não de forma rotineira, devendo ser considerado em circunstâncias excepcionais, como no caso de indivíduos gravemente imunocomprometidos. Ressalta-se também a necessidade de um rigoroso monitoramento dos pacientes que recebem esse medicamento, dada à evidência limitada dos benefícios ou segurança, pequenos tamanhos de efeito e ausência de evidências avaliando a eficácia para prevenção de infecção por variantes preocupantes de SARS-CoV-2 (35).

Por sua vez, o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), divulgou um relatório atualizado em 21 de abril de 2022 avaliando o uso do tixagevimabe + cilgavimabe para a profilaxia pré-exposição à COVID-19 em adultos e adolescentes (com idade ≥ 12 anos e peso ≥ 40 kg). A análise foi realizada com base no único ECR de fase III, o estudo PROVENT, e de acordo com o relatório, apesar do alto rigor metodológico do estudo, existe preocupações em relação a extrapolação dos dados, considerando principalmente a situação atual e as características da COVID-19 no Canadá. As principais preocupações apontadas foi o tempo limitado de acompanhamento, com dados de eficácia e segurança do ponto de corte, uma vez que o estudo ainda está em andamento, e nenhum paciente finalizou o acompanhamento proposto. Adicionalmente, a grande variabilidade individual das infecções por SARS-CoV-2, assim como a falta de dados em pacientes totalmente vacinados, pacientes com COVID-19 severa, hospitalizados ou infectados com a nova variante ômicron e suas subvariantes também representam pontos limitantes em relação à extrapolação dos dados

do estudo para a vida real. Assim os especialistas concluem que a efetividade do tixagevimabe + cilgavimabe para os pacientes do Canadá, pode variar muita da efetividade observada no estudo PROVENT (36).

Não foi encontrado nenhum parecer ou recomendação para a indicação pretendida do Evusheld® emitido pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ou pela Organização Mundial da Saúde (OMS), até a data desta busca (12/05/20122).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19. A busca foi realizada em maio de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ou *Health Canada* (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior registrados no ClinicalTrials para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência.

Vale destacar que a combinação de anticorpos monoclonais carisivimabe e imdesivimabe possui aprovação na EMA para prevenção ao COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg. Entretanto, como o uso emergencial do medicamento para o *tratamento* de pessoas com COVID-19 foi suspenso pelo FDA e Anvisa em março de 2022 devido à queda na atividade frente à variante Ômicron, a tecnologia não foi considerada para o MHT.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica sugere que a combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe + cilgavimabe (AZD7442), administrados por via intramuscular, cada um na dose única de 150 mg, de maneira consecutiva, é eficaz e segura na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Tal constatação se fundamenta no único ensaio clínico randomizado identificado até o momento, denominado PROVENT, o qual revelou menor incidência de casos sintomáticos de COVID-19 no grupo intervenção em relação ao grupo placebo, aliado a um perfil de segurança semelhante, tanto na avaliação primária (após cerca de 83 dias de seguimento), quanto após seis meses de acompanhamento. Análises adicionais revelaram menos casos de sorologia positiva no grupo intervenção em relação ao grupo placebo nos dois períodos de avaliação. Ressalta-se ainda que foram observados sete casos de hospitalização por COVID-19, cinco casos de COVID-19 grave e duas mortes atribuídas a esta doença, apenas no grupo placebo; contudo o número de eventos foi relativamente baixo, dificultando a inferência de superioridade estatística no grupo intervenção para os respectivos desfechos.

Além disso, os resultados de eficácia, considerando o primeiro episódio de COVID-19 sintomático, foram mantidos nos principais subgrupos analisados (população que apresentava risco aumentado para resposta inadequada à vacina ou para exposição ao vírus SARS-CoV-2). Dessa forma, populações mais vulneráveis podem se beneficiar com este tratamento. Contudo, para subgrupos mais específicos (i.e presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e participantes que fazem uso de terapia imunossupressora), os resultados requerem confirmação, uma vez que o número de casos foi relativamente baixo.

Por fim, com relação ao perfil de segurança, observou-se similaridade dos eventos adversos entre os grupos, sendo a maioria de intensidade leve a moderada, estando principalmente relacionados a reações no local de aplicação. Ressalta-se ainda que este estudo está em andamento, com previsão de término para junho de 2022. Contudo, a variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, a ampla cobertura vacinal e a predominância de novas variantes podem comprometer a extrapolação dos dados deste estudo para o Brasil, situação que contribuiu para a diminuição da certeza da evidência pelo GRADE (qualidade moderada). Adicionalmente, o ECR em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto, evidências deste medicamento na população pediátrica ainda é escassa.

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o uso de AZD7442 (intervenção) versus ausência de tratamento profilático (comparador) em indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina. Foram considerados os custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos) ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise principal que o uso de AZD7442 resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 3.915,23/anos de vida ajustado a qualidade e a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 6.077,09/anos de vida. Além disso, o demandante indicou que os parâmetros de maior impacto no modelo são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise. Foi identificado que resultado da análise pode variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil (menos favorável à incorporação). Em

análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, especificamente quanto a esta variável, foram identificadas razões de custo-efetividade incremental superiores a 1 milhão de reais por desfecho (anos de vida ou anos de vida ajustado a qualidade).

Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, o cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977. Resultados na mesma direção foram obtidos nos cenários alternativos, variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de paciente suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais, sendo as principais incertezas atreladas à definição da população elegível, ao uso do fator de correção para expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais e à frequência de dose do medicamento. Em uma análise complementar realizada pelos pareceristas do Nats, foi observado um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais).

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tixagevimabe + cilgavimabe como profilaxia à COVID-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg), que não estejam infectados com SARS-CoV-2, que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e que apresentam algum comprometimento imunológico moderado a grave ou para aqueles em que a vacinação com qualquer vacina COVID-19 não esteja recomendada.

Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, a incerteza da evidência clínica, frente a variante atualmente circulante no país, a possibilidade de custos elevados na avaliação em relação aos diferentes cenários na avaliação de custo-efetividade e a incertezas na avaliação do impacto orçamentário.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 42/2022 ficou vigente no período entre 08/07/2022 e 27/07/2022. Foram recebidas 164 contribuições de caráter técnico-científico e 778 de experiências. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e cinco blocos de espaços para contribuições quanto: (1) à recomendação preliminar da Conitec, (2) às evidências clínicas, (3) à avaliação econômica, (4) à análise de impacto orçamentário, e (5) contribuições além dos aspectos citados.

O formulário de experiência é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram analisadas e quantificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram avaliadas de maneira qualitativa e quantitativa, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão das contribuições. Na sequência está apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-42-2022-opinio-cilgavimabe-tixagevimabe>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 164 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, 162 (99%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, e 140 (86%) apresentaram contribuições não vazias para esse aspecto, 49 (30%) contribuições não vazias para evidências clínicas, 52 (32%) contribuições não vazias para avaliação econômica, 30 (18%) contribuições não vazias para análise de impacto orçamentário e 32 (19%) contribuições não vazias para outros aspectos além dos citados. As contribuições não vazias são aquelas que apresentavam algum argumento, sendo consideradas vazias, entre outros exemplos, as realmente vazias ou ainda com respostas do tipo “Sim”, “Não”.

Dentre todas as contribuições técnico-científicas, 21 participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar a contribuições; contudo foram identificados 76 documentos anexados nesta seção referente às contribuições de 39 participantes.

12.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n=155, 94,5%), sendo representado predominantemente por profissionais de saúde (n=77, 46,9%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na **Tabela 12**.

Tabela 12. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 42/2022.

Tipo de Contribuição		N (%)
Pessoa Física		155 (94,5)
	Paciente	37 (22,6)
	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	28 (17,1)
	Profissional de saúde	77 (46,9)
	Interessado no tema	13 (7,9)
Pessoa Jurídica		9 (5,5)
	Empresa	0
	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,6)
	Fundação privada de direito público	0
	Instituição de ensino	0
	Instituição de saúde	0
	Secretaria Municipal de Saúde	0
	Sociedade médica	2 (1,2)
	Grupos/associação/organização de pacientes	0
	Organização de Sociedade Civil	6 (3,7)
	Outra	0
Total		164 (100)

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, a maioria possuía entre 40 e 59 anos de idade (n=80, 54% de 148 pessoas que responderam este item), era do sexo feminino (n=94, 57%), de cor branca (n=118, 72%) e da região Sudeste do Brasil (n=78, 47%). Além disso, a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=66, 40%) e por meio de redes sociais (n=46, 28%).

12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para contribuição geral quanto à opinião “sobre a recomendação preliminar da Conitec”, a maioria das contribuições não foi técnica, apontando como argumentos especialmente o estudo PROVENT (21), já apresentada neste parecer. Relatos a respeito da resposta vacinal diminuída em pacientes imunocomprometidos também estiveram bastante presentes. Contudo, algumas contribuições merecem destaque, conforme descrito no **Quadro 5**.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Quadro 5. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física	
<i>“Os pacientes com alguma condição clínica que gera imunodepressão ou em uso de medicamentos imunossupressores não atingem uma boa resposta vacinal contra a Covid-19, com as vacinas atualmente disponíveis. Nesse contexto, para essa subpopulação o uso de anticorpos monoclonais pré-exposição é válida.”</i>	Agradecemos o comentário. De fato, sabe-se que a resposta vacinal em pacientes imunodeprimidos está comprometida, conforme previamente destacado neste parecer.
<i>“Sabe-se que os pacientes com imunodeficiência não conseguem desenvolver anticorpos pós vacina duradouros assim como eficiência de proteção, sendo importante um medicamento que se mostrou efetivo na proteção como profilático ser fornecido para este perfil de paciente.</i>	Agradecemos a contribuição. Conforme mencionado no comentário anterior, sabe-se que a resposta vacinal em pacientes imunodeprimidos está comprometida.
Pessoa jurídica	
<i>“Pacientes hematológicos em tratamentos imunossupressores ou com doenças imunossupressoras, pós transplante de medula óssea e imunoterapia, tem falha importante de imunização para covid -19. temos uma medicação eficaz para essa população com a possibilidade de evitar casos graves de covid-19”</i>	Agradecemos sua contribuição. De maneira semelhante aos comentários anteriores, sabe-se que pacientes hematológicos em tratamentos imunossupressores ou com doenças imunossupressoras, pós transplante de medula óssea e imunoterapia apresentam falhas importantes na resposta vacinal.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Evidência clínica”

A maioria das contribuições apontou os resultados do estudo PROVENT (21), previamente descrito neste parecer. A empresa fabricante da tecnologia e demandante da incorporação participou da consulta pública, reforçando a evidência clínica positiva do tixagevimabe/cilgavimabe. Adicionalmente, a empresa trouxe outras evidências, além do estudo PROVENT, as quais foram publicadas posteriormente à realização da revisão sistemática que compõe este parecer. Ressalta-se ainda muitas das contribuições se limitaram a expor as preocupações com relação a baixa resposta vacinal contra COVID-19 dos pacientes que apresentam alguma imunodeficiência. As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 6. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

	Comentário do Nats
<i>Pessoa física</i>	
<i>“https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1 - ESTUDO TACKLE com evidências de tratamento precoce com cilgavimabe + tixagevimabe, com impacto em formas graves. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620 - estudo de profilaxia com cilgavimabe + tixagevimabe na prevenção de COVID19”</i>	Agradecemos a sua contribuição. Contudo, o estudo TACKLE não atende ao escopo deste parecer, uma vez que a tecnologia em questão é empregada em pacientes com COVID-19 leve a moderado e não na profilaxia pré-exposição (37).
<i>“Sim, evidências clínicas foram publicadas sobre o benefício da tecnologia, tanto redução da infecção, quanto de neutralização das variantes do SARS-COV2, inclusive a recente publicação no NEJM de Takashita et al 2022 mostrando a neutralização de todas as subvariantes da ômicron (detalhes em anexo)”</i>	Agradecemos sua contribuição. O estudo mencionado se trata de uma carta ao editor recentemente publicada (20 de julho de 2022); portanto, não disponível no momento da finalização deste parecer. O estudo avalia a habilidade de neutralização dos anticorpos monoclonais e drogas antivirais contra as variantes e subvariantes da ômicron. Contudo, o estudo reforça que, no uso clínico, estas variantes podem ser menos susceptíveis à terapia combinada com tixagevimabe/cilgavimabe, sugerindo que o seu uso para o tratamento de pessoas infectadas pela ômicron seja cuidadosamente considerada (38).
<i>“O estudo norte americano publicado por Al Jurdi et al, 2022 (2), realizado no Centro de Transplantes do Hospital Geral de Massachusetts, avaliou o benefício clínico da prevenção da COVID-19 pela combinação de cilgavimabe e tixagevimabe em pacientes exclusivamente transplantados de órgãos sólidos (rim, pulmão, fígado)... observou-se infecção por SARS-CoV-2 em 5% dos pacientes tratados com a combinação de cilgavimabe e tixagevimabe e em 14% dos pacientes controles (diferença estatisticamente significativa). Um ponto interessante do estudo é que 40,5% dos pacientes recebeu a dose de 300mg da combinação de cilgavimabe e tixagevimabe (150mg/150mg) e 59% a dose de 600 mg (300mg/300mg) e 0,5% outras dosagens. Dos pacientes do grupo ativo que testaram positivo para o SARS-CoV-2 apenas 1 pertencia ao grupo tratado com a dose de 600mg e os demais pertenciam a dose padrão de 300mg.”</i>	Agradecemos sua contribuição. O estudo de Jurdi et al. 2022 foi publicado em data posterior a realização da busca realizada pelos pareceristas do Nats, em 16 de junho de 2022 (39). Este estudo será detalhado posteriormente, pois atende aos critérios de inclusão deste parecer.
<i>“O estudo francês publicado por Bertrand et al (3) avaliou o benefício clínico da combinação de cilgavimabe e tixagevimabe... Os pacientes foram divididos em três grupos: protegidos (grupo 1) e desprotegidos</i>	Agradecemos sua contribuição. O estudo de Bertrand et al. 2022 (publicado em 23 de maio de 2022) se trata de uma coorte retrospectiva, publicada na forma de uma carta ao editor, na qual foram recrutados 860 pacientes transplantados renais, todos vacinados com 3 doses de vacinas



	Comentário do Nats
<i>(grupos 2 e 3), com base na contagem de anticorpos (considerados protegidos aqueles com valores > 264 BAU/ml, pelo menos 1 mês após a última dose da vacina contra a COVID-19). Dos pacientes “desprotegidos”, (grupos 2 e 3) aqueles que receberam a combinação de cilgavimabe e tixagevimabe apresentaram significativa redução no número de infecções em comparação ao grupo que não recebeu a tecnologia, bem como hospitalização e morte”</i>	contra a COVID-19 do tipo mRNA (40). Destes, 288 pacientes foram considerados protegidos (Grupo 1) e 572 desprotegidos por apresentarem baixa dosagem de anticorpos anti-SARS-CoV-2, e, portanto, receberam anticorpos monoclonais. Estes pacientes foram divididos em dois grupos: 1) Grupo 2 - 145 pacientes receberam tixagevimabe/cilgavimabe (150mg + 150mg) e 267 receberam casirivimabe/imdevimabe e tixagevimabe/cilgavimabe (150mg +150mg); 2) Grupo 3 – 62 pacientes receberam casirivimabe/imdevimabe e 98 não receberam nenhuma terapia com anticorpos monoclonais. O grupo 3 apresentou mais casos de COVID-19 e maior número de hospitalizações ($p<0,0001$ para ambos os desfechos). Adicionalmente, foram observadas 5 mortes por COVID-19, todos no grupo 3. Contudo, não é possível afirmar que o benefício observado se deve exclusivamente ao tixagevimabe/cilgavimabe, uma vez que os pacientes do grupo 2 incluem aqueles que receberam também casirivimabe/imdevimabe. Os autores não separaram os resultados por subgrupos de pacientes (i.e não divulgaram os resultados dos participantes que receberam apenas a tecnologia de interesse deste parecer). Dessa forma, considerando que o grupo intervenção não inclui pacientes que receberam apenas tixagevimabe/cilgavimabe, este estudo não atende aos critérios de inclusão desta revisão sistemática.
<i>“Outra recente publicação norte americana, do sistema de saúde veteranos das forças armadas, publicada por Young-Xu et al (4) avaliou o benefício clínico da combinação de cilgavimabe e tixagevimabe em 1.733 pacientes imunossuprimidos. Os resultados foram comparados com 6.354 pacientes pareados que não receberam a terapia profilática. Importante destacar que os indivíduos participantes do estudo estavam com esquema vacinal completo e durante a onda da Ômicron. A dose utilizada no estudo foi majoritariamente 600 mg. Apenas 17% dos pacientes receberam a dose de 300mg e a comparação de desfechos das duas dosagens não foi possível devido ao tamanho da amostra.”</i>	Agradecemos o comentário. Contudo, trata-se de um estudo que não passou pela revisão por pares, portanto não atende aos critérios de inclusão da revisão sistemática (41).
<i>“Assim como observado na dinâmica de publicação dos estudos de RWE para avaliação da efetividade da tecnologia, conduzidos durante a “onda” da Ômicron, diversas publicações recentes demonstram a capacidade de neutralização das novas linhagens da Ômicron pela associação de cilgavimabe e tixagevimabe (7-9).”</i>	Agradecemos o comentário. O contribuinte faz menção a três estudos que, embora não atendam aos critérios de inclusão da revisão sistemática principalmente por se tratar de estudos in vitro, merecem destaque. Tuekprakhon e colaboradores 2022, revelaram que é evidente que as linhagens da ômicron, principalmente BA.4/5, escapou, total ou parcialmente, da atividade dos anticorpos monoclonais recentemente desenvolvidos, dentre eles o



	Comentário do Nats
	tixagevimabe/cilgavimabe. Este medicamento ainda mostra atividade contra BA.4/5 (65 ng/ml), mas 65 vezes menor que a atividade contra a cepa Victoria (cepa de Wuhan, utilizada como controle) (42). Por sua vez, o estudo por Yamasoba et al. 2022, trazido em anexos por outros contribuintes também, apontou que o tixagevimabe/cilgavimabe foi eficaz contra a variante da ômicron BA.2, mas BA.4/5 exibiu cerca de 20 vezes mais resistência ao medicamento (43). Por fim, Takashita et al, 2022 reforça que, no uso clínico, estas variantes podem ser menos susceptíveis à terapia combinada com tixagevimabe/cilgavimabe, sugerindo que o seu uso para o tratamento de pessoas infectadas pela ômicron seja cuidadosamente considerada (38).
<i>“8. Deseja realizar alguma contribuição relacionada às evidências clínicas?</i> <i>Sim, diferentemente do apontado na análise inicial da CONITEC, com uma busca simples nas plataformas de pesquisas científicas encontramos, além do estudo PROVENT, diversos estudos de RWE da tecnologia em questão que mostram o benefício dela para a prevenção da COVID-19 em imunossuprimidos, inclusive 3 estudos de RWE avaliaram a droga em indivíduos transplantados (pleito desta consulta pública).</i> <i>Referências Bibliográficas:</i> 1. Al Jurdi et. al. Am J Transplant. 2022 Jun 21. doi: 10.1111/ajt.17128. 2. Young-Xu et al. https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716 3. Bertrand et al. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.007”	Agradecemos a sua contribuição. Contudo, os estudos citados, conforme previamente mencionado, foram publicados em data posterior a revisão sistemática que compõe este parecer. Além disso, os estudos de Young-Xu et al. 2022 e Bertrand et al. 2022 não atendem aos critérios de elegibilidade, pelos motivos citados em comentários anteriores (40, 41). Por sua vez, o estudo de Jurdi será detalhado posteriormente, pois atende aos critérios de inclusão deste parecer (39).
Empresa fabricante da tecnologia	
<i>“Um dos pontos levantados durante a reunião da CONITEC foi a evidência científica apresentada na ocasião, ou seja, a utilização do estudo PROVENT [15] como base deste pedido de incorporação, uma vez que a realidade no atual momento, em especial no Brasil, não é a mesma em que o estudo PROVENT foi conduzido, ou seja, há uma variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, ampla cobertura vacinal e novas variantes em circulação. Para mitigar essa preocupação da CONITEC, listamos abaixo novas evidências de mundo real da combinação de tixagevimabe e</i>	Agradecemos sua contribuição. Na Tabela 1, citada pelo contribuinte em questão, estão apresentados quatro estudos: Levin et al. 2022, Jurdi et al. 2022, Young-Xu et al. 2022 e Bertrand et al. 2022. O primeiro se trata do estudo PROVENT (21), o qual já havia sido incluído no parecer, enquanto os demais foram divulgados em data posterior à busca realizada pelos pareceristas do NATS (25 de abril de 2022). O estudo de Jurdi et al. 2022 (publicado em 16 de junho de 2022) (39) será detalhado posteriormente, pois atende aos critérios de inclusão deste parecer. Por sua vez o estudo de Young-Xu et al. 2022 não é elegível para esta revisão sistemática, uma vez que se trata de uma publicação pré-print (41), ou seja, ainda não passou



	Comentário do Nats
<i>cilgavimabe na população-alvo deste pedido de incorporação (principalmente indivíduos transplantados), vacinados e no cenário de predominância da Ômicron. As principais evidências científicas recentemente publicadas estão listadas na Tabela 1”</i>	pela revisão por pares. Por fim, o estudo de Bertrand et al. 2022 (publicado em 23 de maio de 2022), não atende aos critérios de inclusão desta revisão sistemática, pois, apesar de haver um subgrupo que recebeu apenas tixagevimabe/cilgavimabe, este pertence ao grupo 2, cujos resultados consideraram também o subgrupo de participantes que receberam casirivimabe/imdevimabe (40). Dessa forma, a proteção contra a COVID-19 não pode ser atribuída exclusivamente à tecnologia de interesse. Mais detalhes sobre este estudo podem ser consultados em comentários anteriores.
<i>“Outra recente evidência de vida real do uso de tixagevimabe e cilgavimabe em pacientes imunossuprimidos (n=1.733), em comparação com um grupo controle, ambos os grupos pareados, com pacientes totalmente vacinados e no cenário da Ômicron, demonstrou que o grupo tratado com a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe apresentou uma redução do risco de 69% de COVID-19 sintomática, 87% nas hospitalizações e mortalidade por todas as causas em 64% [21] em comparação ao grupo controle. O estudo também avaliou o impacto da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe com e sem a vacinação. Para os pacientes totalmente vacinados com 3 doses da vacina para COVID-19, mas que não receberam o tratamento, tiveram uma razão de incidência de COVID-19 de 2,8% ou hospitalização associada. Contudo, aqueles pacientes com esquema vacinal completo e que receberam tixagevimabe e cilgavimabe, a razão de incidência de COVID-19 foi de apenas 0,85% [21].”</i>	Agradecemos a sua contribuição. Este comentário é referente ao estudo de Young-Xu et al. 2022 (41), que não atende aos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática por se tratar de uma publicação pré-print, conforme supracitado.
<i>“Outro estudo com evidências de mundo real com número de participantes de 1.097, demonstrou que em indivíduos transplantados de rim, a utilização de 150mg/150mg de tixagevimabe e cilgavimabe (n=412) confere resultados na proteção do paciente semelhantes aos de pacientes que produzem anticorpos neutralizantes através da imunização induzida por vacina (n = 288), e que os pacientes do braço tixagevimabe e cilgavimabe apresentaram significativa redução no número de infecções (tanto graves e não graves), em comparação aos pacientes transplantados considerados desprotegidos (não respondedores a vacina</i>	Agradecemos sua contribuição. Contudo, trata-se da coorte retrospectiva de Bertrand et al. 2022 que não atende aos critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática (40). Não é possível inferir que a proteção contra o SARS-CoV-2 se dá exclusivamente ao tixagevimabe/cilgavimabe, pois alguns pacientes também receberam casirivimabe/imdevimabe, conforme destacado em comentário anterior.



	Comentário do Nats
<i>ou a outras profilaxias, n = 160) [17] (Figura 4). Vale ressaltar que estes resultados foram obtidos em pacientes com esquema vacinal completo (3 doses de vacinas de mRNA) e no cenário de predominância das variantes da Ômicron [17].”</i>	
<i>“Estudos in vitro e in vivo demonstraram a neutralização das variantes de preocupação do SARS-CoV-2 pela combinação de tixagevimabe e cilgavimabe, incluindo alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2), e todas as recentes subvariantes da Ômicron (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.4 e BA.5) [27-30]. Em destaque Takashita et al, 2022 [22] demonstraram a ação neutralizante de tixagevimabe e cilgavimabe na variante BA.2 (Figura 7).”</i>	Agradecemos a contribuição. Apesar de estudos relevantes, não atendem aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática por serem estudos in vitro e in vivo. Dentre os estudos citados, destacam-se o de Tuekprakhon et al. 2022, Yamasoba et al. 2022, já mencionados em comentários anteriores (42,43). Case e colaboradores 2022, revelaram que, apesar da perda da neutralização na cultura de células, o tratamento com tixagevimabe/cilgavimabe reduziu a infecção pulmonar de camundongos contaminados pelas variantes BA.1, BA.1.1 e BA.2 (44). Por outro lado, o estudo de Takashita et al, 2022, também mencionado pelo contribuinte, reforça que, no uso clínico, estas variantes podem ser menos susceptíveis à terapia combinada com tixagevimabe/cilgavimabe, sugerindo que o seu uso para o tratamento de pessoas infectadas pela ômicron seja cuidadosamente considerada (38).
<i>“...outro estudo de vida real, 98,8% dos pacientes que receberam a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe não desenvolveram COVID-19, e nos pacientes diagnosticados com COVID-19 os sintomas foram de doença leve, nenhum necessitou de ventilação mecânica ou veio a óbito [31].”</i>	Agradecemos a contribuição. Trata-se de uma análise descritiva, publicado na forma de <i>brief report</i> , não elegível nesta revisão sistemática. Contudo, vale menção de que dos 674 pacientes imunocomprometidos que receberam tixagevimabe/cilgavimabe, 8 foram diagnosticados com COVID-19, dos quais 6 estavam com o esquema vacinal completo (i.e 3 doses de vacina do tipo mRNA). De fato, nenhum paciente desenvolveu COVID-19 grave ou foi a óbito (45). Contudo, por se tratar de um <i>brief report</i> , uma avaliação mais acurada, incluindo potenciais fontes de viés, não foi possível de se realizar.
<i>“Outro ponto levantado durante pela plenária da CONITEC foi a “incerteza de doses”, pois a informação que consta na bula é de dose única de 300 mg. Estamos submetendo nos próximos dias revisão da posologia da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe para apreciação da ANVISA, e no caso deste pedido de incorporação, sugerimos a dose anual de 600mg da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe para os pacientes-alvo.”</i>	Agradecemos sua contribuição. Contudo, não foram reportadas quais evidências foram utilizadas para justificar esta posologia, embora se presuma que a empresa tenha se baseado na recomendação do FDA (30). Adicionalmente, o estudo de Jurdi et al 2022 (detalhado logo abaixo deste quadro) revelou que a dose de 600mg apresenta mais benefícios em relação a dose de 300mg, considerando a predominância da variante ômicron (39).
Sociedades Médicas	



	Comentário do Nats
<i>“A eficácia do tixagevimabe/cilgavimabe na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, assim como a ocorrência de casos graves da infecção, em uma população de pacientes imunocomprometidos, foi avaliada durante o período em que a circulação da variante Omicron foi predominante (Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. Yinong Young-Xu Ye col. doi: doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716. Pre-print). Uma coorte de 1.848 pacientes, que receberam pelo menos uma dose do tixagevimabe/cilgavimabe, foi comparada com 251.756 controles imunocomprometidos ou com alto risco para COVID-19. Importante ressaltar que cerca de 73% dos pacientes incluídos haviam recebido três doses da vacina mRNA ou duas doses da vacina Ad26.COV2.”</i>	Agradecemos sua contribuição. Contudo, trata-se de um estudo pré-print disponibilizado em 29 de maio de 2022 (41). Estudos não publicados em revistas científicas não foram avaliados neste parecer.
<i>“O estudo PROVENT demonstrou eficácia do produto na profilaxia em populações de risco, com redução em COVID sintomática, COVID grave e morte por COVID. A segurança do produto também foi demonstrada. Essa combinação de anticorpos retém atividade contra a variante Omicron, inclusive subvariantes.”</i>	Agradecemos sua contribuição. O estudo PROVENT previamente descrito neste parecer e o estudo de Bertrand et al. 2022 não atende aos critérios de elegibilidade, pelos motivos citados em comentários anteriores (21,40).
Associação Médica	
<i>“Dados recentemente publicados demonstram o benefício do uso de tixagevimabe/cilgavimabe como profilaxia pré-exposição para prevenção de Covid-19 grave e óbito associado à Covid-19 em pacientes transplantados com a circulação da variante viral Omicron (subvariantes BA1 e BA2).”</i>	Agradecemos sua contribuição. Como mencionado anteriormente, o estudo de Bertrand et al. 2022 não atende aos critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática (40). Por sua vez, o estudo de Jurdi será detalhado posteriormente, pois atende aos critérios de inclusão deste parecer (39).
Conselho de Classe	
<i>“No próprio estudo ressaltou-se que a variante ômicron não era predominante durante a sua execução, de forma que conhecendo-se a alta capacidade de mutação do SARS – CoV-2, esta estratégia farmacológica apresenta-se incerta para prevenção das inúmeras variantes que podem surgir.”</i>	Agradecemos sua contribuição. Como mencionado nesse parecer, a resposta a longo prazo da tecnologia em questão ainda é incerta, uma vez que o estudo ainda está em andamento e a extrapolação dos dados para o Brasil pode estar comprometida, considerando a ampla cobertura vacinal atualmente, bem como a predominância de novas variantes.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.
Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Conforme mencionado nos comentários do **Quadro 6**, o estudo de Jurdi et al. 2022 atende aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática que compõe este parecer. Contudo, ele foi publicado em 16 de junho de 2022, data posterior à realização da busca (25 de abril de 2022). Trata-se de uma coorte retrospectiva conduzida nos Estados Unidos quando a variante ômicron predominava. O estudo incluiu 222 pacientes submetidos a transplante de rim, fígado, pulmão ou de múltiplos órgãos que receberam o tixagevimabe/cilgavimabe, os quais foram comparados com um grupo controle (i.e não submetidos ao tratamento) de 222 pacientes com características semelhantes. Ressalta-se que, no grupo intervenção, a maioria dos pacientes (n=131, 60%) havia recebido uma dose única de 300mg/300mg (90 receberam 150/150mg e apenas um paciente recebeu 450mg/450mg). Destaca-se também que a maioria dos participantes estavam vacinados com 3 ou 4 doses de vacina do tipo mRNA (88% no grupo intervenção e 89% no grupo controle). Apenas 2 participantes do grupo intervenção não haviam recebido nenhuma dose de vacina (39).

Após cerca de 3 meses, 11 pacientes no grupo intervenção apresentaram PCR ou teste de antígeno positivo (*breakthrough SARS-Cov-2 infection*), contra 32 pacientes no grupo controle ($p<0.01$). Um total de seis pacientes do grupo controle foram hospitalizados por COVID-19, dos quais 3 faleceram. Nenhum paciente do grupo intervenção foi a óbito e apenas um precisou ser hospitalizado. Com relação aos desfechos de segurança, nove pacientes que receberam a tecnologia em questão apresentaram eventos adversos, todos considerados leves (ex: náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal) (39).

A análise de sobrevida deste estudo revelou menor incidência de infecção por SARS-CoV-2 no grupo que recebeu tixagevimabe/cilgavimabe, comparado ao grupo controle (log rank $p<0,001$). Análises adicionais revelaram redução estatisticamente significativa da infecção pelo vírus nos seguintes subgrupos: 1) pacientes submetidos a transplante de rim e pulmão (log rank $p=0,045$ e log rank $p=0,010$, respectivamente); 2) pacientes que receberam 0-3 e 4-5 doses de vacina (log rank $p=0,006$ e log rank $p=0,008$, respectivamente); 3) pacientes que não haviam tido COVID-19 prévia (log rank $p<0,001$); 4) pacientes submetidos a dose de 300/300mg de tixagevimabe/cilgavimabe (log rank $p=0,025$). Os autores reforçam que, devido ao número limitado de pacientes submetidos a transplante de fígado, as análises não apresentaram poder estatístico suficiente para mostrar diferenças significativas. Adicionalmente, os autores destacaram a superioridade da dose de 300mg/300mg no contexto da predominância da variante ômicron (39), reforçando o posicionamento do FDA (30). Vale menção ainda de que o estudo foi conduzido no período em que as linhagens B.1.1.529, BA.2 e BA.2.12.1 da ômicron eram prevalentes; portanto os dados não podem ser extrapolados para as linhagens BA.4 e BA.5 (39). Contudo, de acordo com o Ministério da Saúde em seu Boletim Epidemiológico da COVID-19 N. 118, no Brasil predomina-se a linhagem BA.2 da ômicron (46).

A ferramenta ROBINS-I (47), aplicada na avaliação do estudo observacional retrospectivo multicêntrico do tipo coorte comparativa de Jurdi et al., 2022, revelou uma qualidade geral baixa a moderada. Algumas preocupações metodológicas foram notadas, em especial pela falta de ajuste a variáveis de confundimento no estudo e diferenças basais os entre grupos (tixagevimabe/cilgavimabe vs. controle sem terapia) para ao menos um dos parâmetros considerados

importantes no contexto de terapias em COVID-19 e que foi apresentado pelos autores (histórico de infecção por SARS-CoV-2). Apesar de os autores terem conduzido um estudo com grupos pareados pelo número de vacinas e análises estratificadas (tipo de transplante, número de vacinas, dose, tixagevimab/cilgavimab), outros parâmetros – incluindo por exemplo variantes circulantes do vírus no momento, e estado do paciente transplantado (*funcional status*) podem ter influenciado os resultados/conclusões. Adicionalmente, a condução de muitas análises estratificadas a partir de um número amostral já razoavelmente reduzido (~200 pacientes por grupo) pode levar a interpretações equivocadas dos resultados pela redução da precisão (p.ex. algumas análises de sobrevida apresentam poucos pacientes e eventos (<50)).

Tabela 13 - Avaliação do risco de viés de estudos observacionais – ROBINS-I

Estudo	Desfechos	Confundi-mento	Seleção participantes	Classificação intervenções	Desvio da intervenção pretendida	Falta dados	Mensuração resultados	Seleção resultado	Viés global
Jurdi, 2022	Infecção por SARS-CoV-2	1					2		Algumas preocupações
	Mortalidade	1					2		Algumas preocupações
	Hospitalização	1					2		Algumas preocupações
	Estado aloenxerto	1					2	4	Alto risco de viés
	Eventos adversos	1					2,3		Alto risco de viés

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação:

1 = Diferenças das características basais dos grupos de tratamento; sem ajuste dos fatores de confundimento

2 = Mensuração retrospectiva dos desfechos; eventos não registrados ou mal registrados podem influenciar os resultados

3 = Desfecho avaliado apenas para grupo intervenção (tixagevimabe/cilgavimabe) em modelo pré-pós exposição da intervenção

4 = Desfecho reportado nos métodos como desfecho secundário a ser avaliado, porém, sem resultados apresentados

Adicionalmente, ferramenta GRADE (23) foi aplicada para avaliar a confiabilidade na evidência proveniente do estudo observacional retrospectivo comparando os efeitos de tixagevimabe/cilgavimabe vs. controle (pacientes sem a terapia). A evidência foi considerada de baixa ou muito baixa confiabilidade, especialmente por se tratar de um único estudo observacional que apresenta algumas preocupações em relação ao risco de viés metodológico, além da existência de alguns resultados potencialmente imprecisos (**Tabela 14**). Isso quer dizer que é muito provável que a publicação de outros estudos bem conduzidos, com maior número amostral e multinacionais modifique as conclusões inicialmente encontradas.

Tabela 14 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS – Jurdi et al. 2022

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança #	Desfecho
COMPARAÇÃO: tixagevimab/cilgavimab vs. controle sem terapia											
Infeção por SARS-CoV-2											
1	Observacional ¹	grave ²	não grave	não grave ³	grave ⁴	-	11/222	32/222	p<0,001 (log-rank) na análise global não estratificada	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Mortalidade											
1	Observacional ¹	grave ²	não grave	não grave ³	grave ⁴	-	0/11 pacientes infectados	3/32 pacientes infectados	Não reportado	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Hospitalização											
1	Observacional ¹	grave ²	não grave	não grave ³	grave ⁴	-	1/11 pacientes infectados	6/32 pacientes infectados	Não reportado	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Estado aloenxerto											
1	Observacional ¹	grave ²	não grave	não grave ³	grave ⁴	-	--	--	Não reportado	⊕ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos											
1	Observacional ¹	grave ²	não grave ⁵	não grave ³	grave ⁴	-	9/222	--	Não reportado	⊕ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legendas: # Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros. IC: intervalo de confiança 95%

Explicações:

1 = Evidência proveniente apenas de estudo com desenho observacional (confiança na evidência é baixa)

2 = Risco de viés com algumas preocupações em termos de variáveis de confundimento não avaliadas/não ajustadas e mensuração retrospectiva dos desfechos

3 = Pode haver evidência indireta, devido a potenciais diferenças entre as características da população avaliada em estudo considerando, especialmente, o cenário de infecção por COVID-19 e a população a ser tratada no Brasil (ex. número/tipos de vacinas; país de condução do estudo). Entretanto, não foi deduzida a pontuação neste domínio.

4 = Efeito não estimado pelos autores (sem medida de efeito); imprecisão nos resultados

5 = Desfecho avaliado apenas para o grupo intervenção em modelo pré-pós exposição à intervenção e sem medida de efeito reportada.

Outro estudo que merece destaque, embora não atenda aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática devido ao desenho do estudo e por não trazer os desfechos de interesse, é o de Conte e colaboradores (2022), o qual enviado por um contribuinte nos anexos. Trata-se de uma coorte não comparativa, publicada em 21 de maio de 2022, portanto em data posterior a realização da busca pelos pareceristas do NATS, que recrutou pacientes com esclerose múltipla expostos a terapias depletoras de células B (ocrelizumabe ou ofatumumabe) e vacinados contra SARS-CoV-2. Aqueles que apresentaram menos de 150U/ml de anticorpos anti-SARS-CoV-2 receberam tixagevimabe/cilgavimabe (150mg/150mg dose única). Após duas semanas da administração do medicamento, todos os pacientes incluídos (n=18) apresentaram níveis de anticorpos anti-SARS-CoV-2 superiores a 250 UI/ml (48).

Paralelamente, outro estudo observacional prospectivo não comparativo publicado em 13 de junho de 2022, também enviado por um contribuinte nos anexos, revelou o tixagevimabe/cilgavimabe na dose de 150/150mg falhou em obter neutralização significativa contra a ômicron em pacientes com neoplasias hematológicas (n=52). A neutralização aumentou significativamente acima do ponto de corte positivo após uma dose única de 300 mg, mas permaneceu heterogênea. Adicionalmente, os autores reforçam que os títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 após uma dose única do medicamento foram consistentes com a atividade contra o vírus, contudo não se correlacionou com a capacidade neutralizante contra ômicron (49). Ressalta-se ainda que este estudo não atende aos critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática devido ao desenho do estudo e a ausência de reporte dos desfechos de eficácia e segurança.

Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”

A maioria das contribuições destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento, e que poderá reduzir custos muito maiores, como por exemplo com internações e consequentemente custo hospitalares. Poucas contribuições reportaram que a estratégia em questão possui um alto custo.

As contribuições com destaque para o tópico “Avaliação econômica” sobre a tecnologia estão apresentadas no quadro abaixo, e respondidas conforme cada caso.

Quadro 7. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
Empresa fabricante da tecnologia <i>“Estamos submetendo nos próximos dias revisão da posologia da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe para apreciação da ANVISA, e no caso deste pedido de incorporação, sugerimos a dose anual de 600mg da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe para os pacientes-alvo”.</i> <i>“USD 900 dólares a dose de 600 mg da combinação de tixagevimabe e cilgavimabe. Nos modelos econômicos foi utilizado o valor de R\$ 4.617 por tratamento anual, sem impostos...”</i>	Agradecemos a contribuição. Relembramos que antes da consulta pública, o preço em questão foi de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6). Esse valor compreendia a dose de 150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe. O novo valor foi analisado nas avaliações econômicas nesta fase de consulta pública (tratamento anual de 4.617 reais; sem impostos). As evidências apresentadas para alteração de dose foram avaliadas no tópico “Evidência Clínica”, juntamente com a análise crítica. Uma nova avaliação econômica foi apresentada

	pelo demandante utilizando o valor de R\$ 4.617,00 por ano de tratamento (figuras abaixo).
Empresa fabricante da tecnologia <i>“Risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo deste pedido de incorporação. Um ponto levantado pela plenária da CONITEC foi o uso do risco de COVID-19 em uma população que não reflete a população-alvo deste pedido de incorporação, ou seja, pacientes transplantados de órgãos sólidos, pacientes transplantados de medula óssea e pacientes com imunodeficiências primárias. Sendo assim, como 95% da população-alvo deste pedido de incorporação são indivíduos transplantados de órgãos sólidos, realizamos novas análises com base em recente publicação que apresenta o impacto da COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos, com esquema vacinal completo e com predominância da variante Ômicron. Recente publicação de Al Jurdi et. al. 2022 [18], estudo este realizado no centro de transplantes no Hospital Geral de Massachusetts que avaliou em mundo real a efetividade da combinação do uso de tixagevimabe e cilgavimabe em 222 pacientes transplantados de órgãos sólidos e comparou os resultados com um grupo controle pareado de 222 pacientes também transplantados de órgãos sólidos, vacinados e no cenário de predominância da Ômicron. De acordo com os resultados do estudo, “breakthrough infection” foi observado em 32 pacientes (14%) do grupo controle. Esse risco observado foi convertido em probabilidade anual e diária de infecção por SARS-CoV-2 e utilizado em nossos modelos econômicos”.</i>	Agradecemos a contribuição. Relembramos que antes da consulta pública o valor utilizado pelo demandante no modelo referente a probabilidade diária de desenvolver COVID-19 sintomática era de 0,150% (149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia; com base em um estudo da literatura de Angel, 2021 que reportou esta incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados). Em uma das análises realizada pelos membros do Nats, antes da consulta pública, foi utilizado um risco de 0,0065%, com base em outro estudo da literatura (Aslam, 2021; 6,5 casos por 100.000 pessoas dia; dados de indivíduos transplantados que foram vacinados que tiveram covid sintomática). Nesta fase de consulta pública, o demandante utilizou um risco de 0,176%, com base em um novo estudo da literatura (Al Jurdi, 2022); ou seja, superior em relação ao dado anteriormente utilizado. É possível observar que, a depender do estudo selecionado, pode-se obter diferentes riscos de infecção por covid, os quais impactam consideravelmente o resultado da análise de custo-efetividade. Todos os três estudos citados são retrospectivos. Eles tiveram diferenças em relação a data de acompanhamento dos participantes, local de realização, critérios de inclusão, número amostral e forma de reporte dos dados. Em relação ao último estudo apresentado pelo demandante (Al Jurdi, 2022), este foi o que teve menor número amostral (n=222; no grupo em questão) e foi realizado no <i>Massachusetts General Hospital e Brigham and Women's Hospital</i> (Estados Unidos). O estudo apresentou o número de pacientes que tiveram covid no período de 82 dias, o que possibilitou a conversão para a unidade de pessoas-dia. O estudo não reportou intervalo de confiança ou medida de dispersão desse resultado, de modo que não se tem uma faixa que pudesse ser também testada em análise de sensibilidade de forma mais assertiva. O estudo foi classificado com baixo risco de viés para o desfecho infecção por SARS-CoV-2. É importante também ressaltar, a rápida evolução da covid-19, de maneira que houve uma expressiva queda no número de casos desta doença no Brasil nos últimos meses, o que também limita a escolha da referência mais apropriada.
Empresa fabricante da tecnologia <i>“Atualização da base do DATASUS com base no cenário da variante Ômicron. Nestas bases de dados estão disponibilizadas as notificações de casos de internações, admissões em UTI, óbitos e recuperações. Para cálculo dos parâmetros clínicos, foram utilizados somente casos notificados entre 1º de janeiro e 30 de abril de 2022 (período de 119 dias) por dois motivos: cenário predominante da variante Ômicron no Brasil e os dados a partir de maio de 2022 podem estar subnotificados, visto que há um atraso na atualização dos dados hospitalares no DATASUS.”</i>	Agradecemos a contribuição. Relembramos que antes da consulta pública, a base havia sido extraída em 21 de dezembro de 2021 (considerando casos notificados entre 1º de setembro e 31 de outubro de 2021). Estes novos dados apresentados na consulta pública foram analisados nas avaliações econômicas nesta fase de consulta pública (apresentado nas figuras abaixo deste quadro).

Empresa fabricante da tecnologia <i>“AZD7442 está associado a um incremento de 0,11 AVAQ por indivíduo e um custo incremental (economia) de - R\$ 3.132,01 por indivíduo. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de - R\$ 27.568,44/AVAQ, apresentando dessa forma um cenário dominante na análise econômica”.</i>	Agradecemos a contribuição. Relembramos que antes da consulta pública, o resultado do caso-base variou entre 3,9 mil reais por AVAQ e 6 mil reais por AV.
Empresa fabricante da tecnologia <i>“Na análise de sensibilidade determinística observa-se que os parâmetros de maior impacto são o custo diário de UTI, o risco relativo de apresentar COVID-19 e custo de profilaxia com AZD7442.”</i>	As alterações anteriormente mencionadas também tiveram impacto nas análises de sensibilidade (os resultados estão expressos nas imagens a seguir). Destaca-se que uma das principais variáveis em questão, o risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, tiveram valores mínimo e máximo definidos com base em premissa pelo próprio demandante, inclusive devido à ausência dessa informação no estudo em questão (mínimo 0,14%; máximo 0,21%; caso-base: 0,17%). Esses valores são muito superiores aos testados nas análises adicionais conduzidos pelos pareceristas do Nats (isto é, de 0,0065%, com base no estudo de Aslam, 2021; 6,5 casos por 100.000 pessoas dia; dados de indivíduos transplantados que foram vacinados que tiveram covid sintomática).
Empresa fabricante da tecnologia <i>“A metodologia uso do fator de correção de 2,8, além de ter sido utilizada em diversas avaliações anteriores da CONITEC, inclusive de tecnologias para enfrentamento da COVID-19, foi amplamente discutida e explicada durante a reunião da CONITEC. Ademais, destaca-se a importância desta metodologia para contas públicas, fato que reforça a necessidade de adotá-la tendo em vista que a perspectiva deste pedido de incorporação é do sistema público de saúde.”</i>	Agradecemos a contribuição. Os custos da SIGTAP foram multiplicados por 2,8, justificando que apenas expressam custos federais. Como mencionado anteriormente não há um consenso ou diretriz sobre a utilização desse fator de correção de 2,8. Em uma análise adicional conduzida pelos pareceristas do Nats, a alteração exclusiva desse parâmetro (não uso do fator de correção) alteraria o resultado para 26 mil reais por AV e 16 mil por AVAQ.

Eficácia de AZ7442

Parâmetro	Valor padrão	95% IC inferior	95% IC superior
Risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática	0,23	0,1	0,53
Risco relativo de apresentar COVID-19 moderada a crítica	0	-	-

Risco de adquirir COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de desenvolver COVID-19 sintomática	0,150%	0,150%	https://jamanetw

Risco de internação por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de paciente sintomático ser internado	10,566%	10,566%	https://journals.p
Probabilidade diária de paciente internado ser admitido em UTI	10,961%	10,961%	https://journals.p

Risco de morte por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes ambulatoriais	0,000%	0,000%	Premissa
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de enfermaria	3,013%	3,013%	https://opendata
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de UTI	9,649%	9,649%	https://opendata

Probabilidade de recuperação de COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de recuperação em pacientes ambulatoriais	4,451%	4,451%	https://opendata
Probabilidade diária de recuperação em pacientes em enfermaria	6,703%	6,703%	https://opendata
Probabilidade diária de alta da UTI	2,965%	2,965%	https://opendata
Probabilidade diária de recuperação após alta da UTI	54,314%	54,314%	https://opendata

Mortalidade geral

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Taxa anual de morte da população geral	0,6836%	0,6836%	IBGE
Risco relativo de morte em imunossuprimidos	2,50	2,50	https://aasldpubs

Figura 18. Probabilidades de transição entre os estados (antes da consulta pública).

Fonte: material do demandante.

Eficácia de AZ7442

Parâmetro	Valor padrão	95% IC inferior	95% IC superior
Risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática	0,17	0,09	0,34
Risco relativo de apresentar COVID-19 moderada a crítica	0	-	-

Risco de adquirir COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de desenvolver COVID-19 sintomática	0,176%	0,176%	Jurdi. et al. 2022.1

Risco de internação por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de paciente sintomático ser internado	12,280%	12,280%	https://journals.p
Probabilidade diária de paciente internado ser admitido em UTI	7,896%	7,896%	https://journals.p

Risco de morte por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes ambulatoriais	0,000%	0,000%	Premissa
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de enfermaria	1,907%	1,907%	https://opendata
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de UTI	7,807%	7,807%	https://opendata

Probabilidade de recuperação de COVID-19

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Probabilidade diária de recuperação em pacientes ambulatoriais	5,202%	5,202%	https://opendata
Probabilidade diária de recuperação em pacientes em enfermaria	4,951%	4,951%	https://opendata
Probabilidade diária de alta da UTI	2,907%	2,907%	https://opendata
Probabilidade diária de recuperação após alta da UTI	43,488%	43,488%	https://opendata

Mortalidade geral

Parâmetro	Valor padrão	Valor usuário	Fonte
Taxa anual de morte da população geral	0,6836%	0,6836%	IBGE
Risco relativo de morte em imunossuprimidos	2,50	2,50	https://aasldpubs

Figura 19. Probabilidades de transição entre os estados (após a consulta pública).

Fonte: material do demandante.

Resultado no caso base

Tratamento	LYs	QALYs	Custos	Custos/LYs	Custos/QALYs
Placebo	0,91	0,68	R\$ 9.875,10	-	-
AZD7442	0,97	0,79	R\$ 6.743,09	-	-
Incremental	0,07	0,11	-R\$ 3.132,01	-R\$ 45.812,19	-R\$ 27.568,44

Figura 20. Razão de custo-utilidade incremental com o AZD7442.

Fonte: material do demandante (consulta pública)

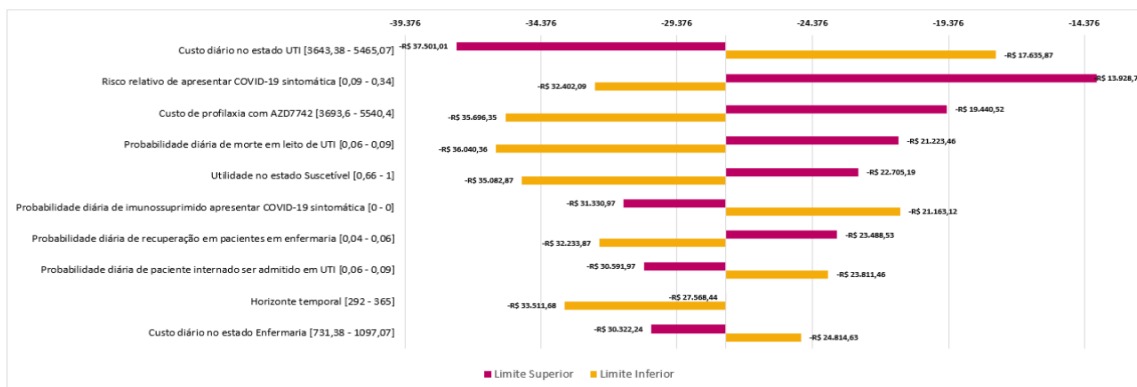


Figura 21. Gráfico de Tornado para AZD7442.

Fonte: material do demandante (consulta pública)

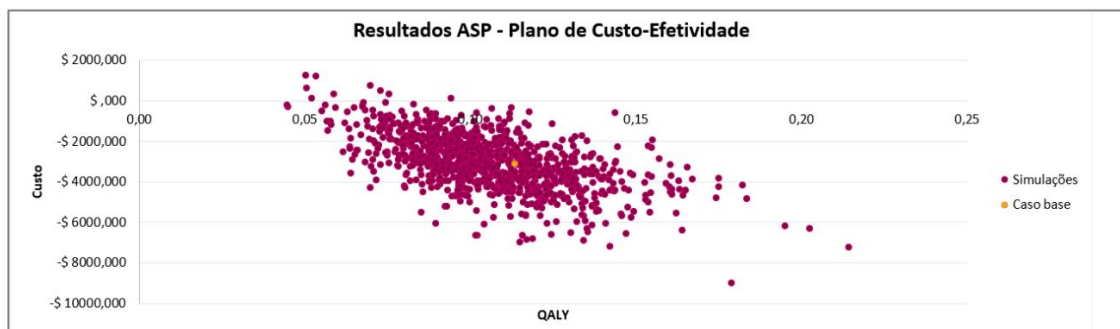


Figura 22. Plano de custo-utilidade AZD7442.

Fonte: material do demandante (consulta pública)

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

As contribuições com destaque para o tópico “Análise de impacto orçamentário” sobre a tecnologia estão apresentadas no quadro abaixo, e respondidas conforme cada caso.

Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do NATS
Empresa fabricante da tecnologia “Número de pacientes considerados neste pedido de incorporação Após a submissão, o cálculo total do número de pacientes foi atualizado para 89.890. O total de pacientes considerados inicialmente no dossiê submetido para CONITEC foi de 281.983”. “Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), que prontamente disponibilizou as informações atualizadas sobre o total de pacientes transplantados em acompanhamento pela instituição. Esse dado foi também validado pelo próprio Ministério da Saúde, por meio do total de pacientes em uso de imunossuppressores para transplante no SUS”.	Agradecemos a contribuição. A principal diferença em relação a estimativa de cálculo da população elegível se deu devido a diferente fonte de dados para obtenção de número de pacientes transplantados para o ano 1 de análise. Anteriormente, o demandante obteve essa informação no DATASUS SUS (nº de transplantes atuais 147.170 no modelo pré consulta pública). Após a consulta pública, o dado foi obtido da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, e validado em consulta ao Ministério da Saúde, quanto ao número de pacientes em uso de imunossuppressores para transplante no SUS (nº de transplantes atuais 88.011 no novo modelo). O documento em questão indicou o número de pacientes transplantados (CID Z94.4, 94.0, 94.1; respectivamente hepático, renal e cardíaco) que fazem uso de everolimo, imunoglobulina humana, micofenolato de mofetila, sirolimo e tacrolimo. Esses dados foram atualizados no modelo.
Empresa fabricante da tecnologia “Foram apresentados três cenários de difusão do AZD7442 entre os pacientes elegíveis para o uso. Contudo, para manter um cenário mais conservador, consideramos nessa proposta de incorporação uma taxa de difusão lenta em que a participação de mercado do AZD7442 no primeiro ano para o SUS é de 35%, com incrementos anuais de 5%”. “Recente publicação de Al Jurdi et. al. 2022, estudo este realizado no centro de transplantes no Hospital Geral de Massachusetts que avaliou em mundo real a efetividade da combinação do uso de tixagevimabe e cilgavimabe em 222 pacientes transplantados de órgãos sólidos e comparou os resultados com um grupo controle pareado de 222 pacientes também transplantados de órgãos sólidos, vacinados e no cenário de predominância da Ômicron. De acordo com os resultados do estudo, “breakthrough infection” foi observado em 32 pacientes (14%) do grupo controle. Esse risco observado foi convertido em probabilidade anual e diária de infecção por SARS-CoV-2 e utilizado em nossos modelos econômicos”.	Um ponto sensível da análise, é em relação a probabilidade anual de desenvolver COVID-19 sintomática, uma variável atrelada a incertezas, conforme discutido no tópico da análise de custo-efetividade. Antes da consulta pública, o valor usado pelo demandante para a referida variável havia sido de 42,1%; sendo de 99,9% na nova análise, um valor muito discrepante e elevado em relação ao anterior. Os pareceristas do Nats realizaram uma adequação na fórmula da variável em questão, sendo esta probabilidade estimada de 47,3%. A mudança em relação ao valor utilizado anteriormente ocorreu devido ao novo risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, obtido a partir do estudo de Al Jurdi, 2022, conforme descrito anteriormente. Dessa maneira, foram obtidos os seguintes resultados de impacto orçamentário (considerando Market share de difusão lenta; primeiro ano para o SUS é de 35%, com incrementos anuais de 5%): Ano 1: -R\$ 168.942.219 Ano 2: -R\$ 160.697.682

	Ano 3: -R\$ 224.155.135 Ano 4: -R\$ 202.031.632 Ano 5: -R\$ 181.326.272 Acumulado cinco anos: -R\$ 937.152.941
Empresa fabricante da tecnologia <i>“A metodologia uso do fator de correção de 2,8, além de ter sido utilizada em diversas avaliações anteriores da CONITEC, inclusive de tecnologias para enfrentamento da COVID-19, foi amplamente discutida e explicada durante a reunião da CONITEC. Ademais, destaca-se a importância desta metodologia para contas públicas, fato que reforça a necessidade de adotá-la tendo em vista que a perspectiva deste pedido de incorporação é do sistema público de saúde.”</i>	Agradecemos a contribuição. Os custos da SIGTAP foram multiplicados por 2,8, justificando que apenas expressam custos federais. Como mencionado anteriormente não há um consenso ou diretriz sobre a utilização desse fator de correção de 2,8. A alteração exclusiva desse parâmetro, em conjunto com a adequação citada anteriormente alteraria o resultado para (Market share difusão lenta): Ano 1: R\$ 32.572.239 Ano 2: R\$ 53.849.496 Ano 3: R\$ 50.037.241 Ano 4: R\$ 76.769.176 Ano 5: R\$ 103.767.713 Acumulado cinco anos: R\$ 316.995.863.

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

A maioria das contribuições em “outros aspectos” não foi técnica. Além disso, as contribuições técnicas presentes nesta seção foram as mesmas descritas nos campos anteriores, as quais já foram abordadas previamente.

12.2 Contribuições de experiências

12.2.1 Perfil dos participantes

Das 778 contribuições relacionadas a experiência ou opinião sobre a tecnologia avaliada, 70,4% (n=548) foram realizadas por participantes interessados no tema, enquanto a participação como pacientes (n= 81, 10,4%) ou como familiar, amigo ou cuidador (n=79, 10,2%) foi similar. A participação de empresas ou organizações representaram 2,3% (n=18) das contribuições realizadas e profissionais da saúde representaram 6,7% (52) das contribuições. Informações mais detalhadas em relação a origem das contribuições de experiência ou opinião são apresentadas na tabela 15.

Tabela 15. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 42/2022, de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N (%)
Pessoa Física	760 (97,7)
Paciente	81 (10,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	79 (10,2)
Profissional de saúde	52 (6,7)
Interessado no tema	548 (70,4)
Pessoa Jurídica	18 (2,3)
Empresa	12 (1,5)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,1)
Fundação privada de direito público	0
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica*	0
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Organização de Sociedade Civil	5 (0,6)
Outra	0
Total	778 (100)

Os participantes relataram terem sido informados sobre a consulta pública principalmente por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=617, 79,3%), além de outros meios como redes sociais (n=85, 10,9%), e-mail (n=34, 4,4%), associação/entidade de classe (n=26, 3,3%), site da CONITEC (n=5, 0,6%), Diário Oficial da União (n=2, 0,3%) ou outros (n=9, 1,2%).

Conforme apresentado na tabela 16, a maioria das contribuições foram realizadas por participantes do sexo feminino (n=460, 59,1%). Em relação a raça autodeclarada, a maioria dos participantes reportaram ser de raça branca (n=397, 51,0%), seguido por pardos (n=291, 37,4%) e pretos (n=79, 10,2%). A idade do participante não foi reportada em 75,8% (n=590) das contribuições. Nas contribuições em que os participantes informaram a idade (n= 188, 24,2%), a maioria reportou estar na faixa etária entre 25 a 39 anos (n= 80, 42,6%) ou 40 a 59 anos (n= 76, 40,4%).

Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 42 no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	778 (100)
Feminino	460 (59,1)
Masculino	318 (40,9)
Cor ou Etnia	778 (100)
Amarelo	7 (0,9)
Branco	397 (51,0)
Indígena	4 (0,5)
Pardo	291 (37,4)
Preto	79 (10,2)
Faixa etária	188 (24,2)
Menor de 18 anos	1 (0,5)
18 a 24 anos	8 (4,3)
25 a 39 anos	80 (42,6)
40 a 59 anos	76 (40,4)
60 anos ou mais	23 (12,2)

Em relação a opinião sobre a recomendação preliminar, a maioria dos participantes foram favorável a incorporação pelo SUS (n=722, 92,8%), enquanto 4,4% (n=31) dos participantes relataram não ter uma opinião formada e 3,2% (n=25) foram desfavoráveis, reportando “Não acho que deve ser incorporado no SUS”. Quatorze participantes enviaram anexos, sendo em sua maioria artigos ou resumos já analisados neste relatório, manifestações de entidades destacando informações favoráveis do tixagevimabe/cilgavimabe.

12.2.2 Experiência como interessado no tema

Em 93,4% (n=512) das 548 contribuições feita por indivíduos interessados no tema, o participante foi favorável a incorporação da tecnologia avaliada no SUS, enquanto 3,3% (n=18) foram desfavoráveis a incorporação. Considerando as contribuições em que os participantes registraram algum comentário, ou seja, contribuições não vazias (n=469, 85,6%), em 87 delas os participantes reportaram ter experiência com a tecnologia avaliada, sendo que em apenas uma delas a tecnologia avaliada foi citada. Nesta contribuição, assim como em algumas outras contribuições desse grupo, o cuidador destaca em seu comentário a importância de uma opção terapêutica adicional a vacina para pacientes imunocomprometidos:

“Com o relaxamento das medidas de proteção, as pessoas que não tem uma resposta tão boa a vacina, estão totalmente desprotegidos, muitas vezes sem conseguir fazer seus tratamentos de base. Por isso é importante ter uma opção adicional a vacina, para que essas pessoas voltem a viver suas vidas.”

Ainda nesta contribuição, o cuidador descreve os efeitos positivos do uso da tecnologia avaliada reportando nenhum efeito negativo observado:

“Meu tio, transplantado renal ainda vivia com todos os cuidados do início da pandemia e sabemos que a infecção por Covid-19 é 3 vezes mais comum em imunossuprimidos vacinados do que na população geral. Agora o médico dele o deixa voltar ao convívio familiar sem maiores riscos de perder o transplante”.

12.2.3 Experiência como paciente

Dos 81 participantes relatando experiências como paciente, a maioria foram favoráveis a incorporação da tecnologia avaliada pelo SUS (n=78, 96,3). De sessenta (74,1%) contribuições não vazias, apenas 1 participante afirma ter tido experiência com a tecnologia avaliada, entretanto 30 participantes afirmam ter tido experiência com outras tecnologias relacionadas ao manejo da doença avaliada, como vacinas, medicamentos biológicos, imunossuppressores, entre outras. Ainda no grupo de contribuições não vazias, em 20 delas o participante alega pertencer a um grupo de risco (transplantado, imunossuprimido, ou portador de doenças autoimunes), sendo que entre os principais comentários estão:

- Relatos de medo constante em adquirir a doença Covid-19 nessas condições:

“Acho que deve ser incorporado no SUS porque nós imunossuppressores corremos muitos riscos da Covid-19, eu mesma fiquei internada e graças a Deus consegui vencer essa batalha, mas muitos não conseguiram e vivemos com medo...então acho que a medição deve sim”

“Sou paciente de D. Crohn, uso imunossuppressores, e tenho vivido basicamente recluso em casa pelo temor de contaminação pela COVID-19., Necessito (ou melhor, necessitamos) da aprovação deste medicamento. ”

- Esperança de ter uma “vida normal” com uso da medicação profilática:

"Sou transplantado renal e acredito q essa medicação será muito importante para nós imunossuprimidos possamos voltar a ter uma ""vida normal"

- Relatos de experiência com desfechos adversos graves relacionada a infecção por COVID-19, mesmo após vacinação:

“sou transplantada renal e tive covid e não desejo novamente ter essa ou qualquer outro tipo de covid. Desta vez me salvei por milagre mesmo com as vacinas”

“Ampliar o arsenal terapêutico contra covid 19 é um ótima ideia que vai ampliar a saúde pública no Brasil e a qualidade de vida de pacientes imuno deprimidos assim como eu que mesmo após as doses de vacinação me infectei 3 vezes com covid e duas vezes precisei de tratamento avançado em unidades hosp.”

12.2.4 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Do total de contribuições realizadas por familiar, amigos ou cuidadores de pacientes (n=79), em 92,4% (n=73) os participantes foram favoráveis a incorporação da tecnologia pelo SUS. Considerando as contribuições não vazias (n=68, 86,1%), 27 participantes reportaram experiência com a tecnologia avaliada ou com outra tecnologia relacionada a doença avaliada, reportando principalmente ainda a ocorrência de desfechos adversos graves em pacientes do grupo de risco mesmo sendo alguns já vacinados como apresentado nos transcritos abaixo:

“Minha mãe mesmo estando vacinada com coronavac, fez forma grave de COVID-19. Então acredito que ela não foi capaz de criar os anticorpos necessários, devido a sua condição de saúde.”

“Sim, com a Vacina CoronaVac, minha sogra que é idosa e já esta vacinada. Pegou corona vírus duas vezes e ficou com sintomas muito graves na duas vezes”

Ainda nesse grupo de participantes, alguns relatos destacam como importante a disponibilização de alternativas profiláticas para pessoas com imunossupressão, relatando a perda de familiares e/ou amigos desse grupo:

“Perdi diversos amigos e parentes para a COVID, inclusive uma familiar que era imunossuprimida. Se ela tivesse essa medicação disponível estaria protegida e entre nós. Por este motivo acredito que essa profilaxia deveria estar disponível aos pacientes que mais necessitam (não respondem a vacina).”

“Acredito que essa prevenção será fundamental na vida de alguns pacientes desfavorecidos e prejudicados no combate ao COVID. Tive uma grande amiga que faleceu por conta do COVID mesmo com as 4 doses de vacina, e acredito muito que essa medicação poderia ter feito a grande diferença para ela.”

12.2.5 Experiência como profissional da saúde

Cinquenta e dois participantes contribuíram como profissional de saúde, sendo que em 50 (96,2%) delas os participantes foram favoráveis a incorporação dessa tecnologia pelo SUS. Das 44 (84,6%) contribuições não vazias, em duas delas, o participante não foi favorável a incorporação desta tecnologia pelo SUS, com um dos participantes afirmando experiência profissional com outras tecnologias relacionadas a essa doença, comentando conforme transcrito abaixo:

"As mutações acumuladas na proteína Spike (ou proteína "S") na variante Omicron diminuiu consideravelmente a agressividade do vírus Sars Cov 2., O resultado dessas mutações favoreceram uma transmissibilidade maior, mas uma letalidade inversamente proporcional, ou seja, muito menor."

Entre as 42 contribuições não vazias e favoráveis a incorporação da tecnologia pelo SUS, em 17 (40,5%) delas o participante alegou ter experiência ou com a tecnologia avaliada (n=8) ou com outras tecnologias relacionada a doença avaliada (n=9), e as principais contribuições foram relacionada a observação de baixa resposta vacinal nos pacientes imunossuprimidos como transcrito abaixo:

"sou profissional da área da saúde e frequentemente como educadora física especializada em pacientes com deficiência (exemplo AIJ, Artrite reumatoide entre outras), vejo uma gigante preocupação de meus alunos contra o Covid e sua baixa eficácia das vacinas... este produto pode mudar este cenário"

"Indicado para pacientes, principalmente oncológicos que ainda estão morrendo por COVID, mesmo sendo vacinados"

"Atuo em hospital de oncologia, com pacientes extremamente imunossuprimidos, para os quais a infecção por COVID 19 tem demonstrado mais comumente evolução para doença grave, profilaxia especialmente na fase neutropênica de doentes hematológicos é uma estratégia necessária hoje."

12.2.6 Experiência como empresa ou organização

Dezoito participantes apresentaram contribuições como empresa (n=13) ou como Organização Civil (n=5), com 50% (n=9) sendo favorável a incorporação pelo SUS, enquanto os outros reportaram não terem opinião formada. Ao todo, em 4 contribuições o participante alegou ter experiência ou com a tecnologia avaliada (n=2) ou com outras tecnologias relacionadas a doença analisada (n=2). Das 6 (33,3%) contribuições não vazias, a principal preocupação nesse grupo é com a falta de assistência profilática em grupos imunossuprimidos como representado pelo comentário transcrito abaixo:

"Os portadores de Imunodeficiências primárias não respondem bem a vacina, muitos deles estão com dificuldade em manter o tratamento com imunoglobulina o que os torna ainda mais vulneráveis e a medicação evita os casos graves nesses pacientes"

13. CONSIDERAÇÕES PÓS CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 42/2022 ficou vigente no período entre 08/07/2022 e 27/07/2022. Foram recebidas 942 contribuições, sendo 164 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 778 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições (n= 884, 93,8%) foi discordante à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do tixagevimabe/cilgavimabe no SUS para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência.

As contribuições técnico-científicas à evidência clínica reforçaram a evidência clínica do estudo PROVENT, inicialmente detalhado neste parecer. Outros estudos foram citados pelos contribuintes, publicados em datas posteriores à realização da busca feita pelos pareceristas do NATS. Contudo, a maioria dos estudos não atende aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática, principalmente devido aos desfechos reportados e ao desenho metodológico. Ressalta-se ainda que vários estudos *in vitro* foram citados nas contribuições, os quais alguns revelaram manutenção da neutralização promovida pela tecnologia frente às linhagens da variante ômicron, enquanto outros apontaram incertezas deste benefício. Por fim, destaca-se o estudo de Jurdi et al. 2022, também publicado em data posterior a realização do parecer, que atende aos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática. Trata-se de uma coorte comparativa realizada no momento de maior predominância da variante ômicron (especialmente das linhagens B.1.1.529, BA.2 e BA.2.12.1) que apontou menor número de casos de COVID-19 em pacientes transplantados que receberam tixagevimabe/cilgavimabe, principalmente na dose de 300/300mg, aliado a baixa incidência de eventos adversos. Contudo, ressalta-se que o estudo algumas preocupações com relação ao risco de viés e confiança baixa a muito baixa, de acordo com o sistema GRADE.

A maioria das contribuições a respeito das avaliações econômicas destacou que a tecnologia em caso de incorporação ampliará o acesso ao tratamento, e que poderá até promover uma economia de gastos, devido à redução de custos relacionados a complicações da doença. Novas adequações foram abordadas pelo demandante, incluindo novos valores quanto ao risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, e dados de casos de internações, admissões em UTI, óbitos e recuperações (obtidos da literatura e do DATASUS, respectivamente), além de um novo valor para o custo do tratamento com a tecnologia em questão. Com isso, foram apresentados novos resultados nas análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Entretanto, ainda persistem incertezas atreladas a estas avaliações, especialmente em relação a variável de risco de infecção por SARS-CoV-2 na população-alvo, que geram impacto nos resultados.

Entre as contribuições no formulário de experiência, destacam-se preocupações em relação a falta de alternativas profiláticas para grupos de indivíduos imunocomprometidos, mediante a observação de baixa resposta vacinal e ocorrência de desfechos mais graves da COVID-19 nesse grupo de pacientes.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 10ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 17 de agosto de 2022, deliberaram, por unanimidade, a não incorporação do cilgavimabe + tixagevimabe para a profilaxia pré-exposição à Covid-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que os novos estudos publicados e destacados na consulta pública, não trouxeram elementos para mudança da recomendação preliminar, permanecendo a incerteza da evidência clínica da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 761/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 115, DE 28 DE SETEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o cilgavimabe + tixagevimabe para a profilaxia pré-exposição à Covid-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada.

Ref.: 25000.052929/2022-69, 0029402170.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o cilgavimabe + tixagevimabe para a profilaxia pré-exposição à Covid-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57.10.1016/j.ajem.2022.01.028.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [cited 2022 11 de maio]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2022. Available from: file:///C:/Users/aline/Downloads/20220511_Weekly_Epi_Update_91.pdf.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. [cited 2022 11 de maio de 2022]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-32.10.1002/jmv.27588.
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Brasília.2021.
7. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Brasília.2022.
8. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. Brasília.2022.
9. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-21.10.1016/j.cmi.2021.10.005.
10. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252-60.10.1016/j.ijid.2021.11.009.
11. Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Boaventura VS, Pescarini JM, Júnior JB, Machado TM, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100154.10.1016/j.lana.2021.100154.
12. Agha ME, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Suboptimal Response to Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA Vaccines in Patients With Hematologic Malignancies: A Need for Vigilance in the Postmasking Era. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab353.10.1093/ofid/ofab353.
13. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(7):661-2.10.1056/NEJMc2108861.
14. Kappelman MD, Weaver KN, Boccieri M, Firestone A, Zhang X, Long MD. Humoral Immune Response to Messenger RNA COVID-19 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1340-3.e2.10.1053/j.gastro.2021.06.016.
15. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1744-51.10.1038/s41591-021-01469-5.
16. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1322-9.10.1136/annrheumdis-2021-220626.
17. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med*. 2022;14(635):eabl8124.10.1126/scitranslmed.abl8124.
18. ANVISA. VOTO Nº 46/2022/SEI/DIRE2/ANVISA. Processo nº 25351.935086/2021-77. Analisa a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) da empresa AstraZeneca. Brasília.
19. AztraZeneca. Bula EVUSHELD TM. Tixagevimabe + cilgavimabe. 2022.

20. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Seegobin S, et al. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/ Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(SUPPL 1):S810.10.1093/ofid/ofab466.1646.
21. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.10.1056/NEJMoa2116620.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.10.1136/bmj.l4898.
23. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. ed. Brasília, DF.
25. Kwon JH, Tenforde MW, Gaglani M, Talbot HK, Ginde AA, McNeal T, et al. mRNA Vaccine Effectiveness Against COVID-19 Hospitalization Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2022.10.1093/infdis/jiac118.
26. Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2022;376:e068632.10.1136/bmj-2021-068632.
27. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *Jama*. 2021;325(24):2457-65.10.1001/jama.2021.7152.
28. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822.10.1371/journal.pone.0254822.
29. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(5):e13705.10.1111/tid.13705.
30. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) 2021 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>.
31. NIH COVID-19 Treatment Guidelines: Prevention of SARS-CoV-2 Infection 2022 [updated 29 de abril de 2022; cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>.
32. Australian Product Information. EVUSHELD™ tixagevimab and cilgavimab 2022. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2022-PI-01156-1&d=20220314172310101&d=20220314172310101&d=20220512172310101&d=20220512172310101>.
33. Agence nationale de sécurité du médicament. Tixagévímab 150 mg / Cilgavímab 150 mg, solution injectable (Evusheld) 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>.
34. Health Canada. Health Canada authorizes Evusheld for the prevention of COVID-19 in immune compromised adults and children 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2022/04/health-canada-authorizes-evusheld-for-the-prevention-of-covid-19-in-immune-compromised-adults-and-children.html>.
35. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 2022 [updated 08 de maio de 2022; cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6326>.
36. CADTH Drug implementation Advice. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HD0008-Evusheld>.
37. Montgomery H, Hobbs R, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2022. 10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
38. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N. Engl. Med*. 2022. 10.1056/NEJMc2207519.
39. Jurdi AA, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022. 10.1111/ajt.17128.

40. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Kidney International*. 2022;103:440–442. 10.1016/j.kint.2022.05.007.
41. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. *medRxiv*. 2022. 10.1101/2022.05.28.22275716.
42. Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. 2022. *Cell*. 2022;185(14): 2422-2433.e13. 10.1016/j.cell.2022.06.005.
43. Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet*. 2022;22(7):942-943. 10.1016/S1473-3099(22)00365-6.
44. Case JB, Mackin S, Errico JM, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nature Communications*. 2022; 13:3824.10.1038/s41467-022-31615-7.
45. Ordaya EE, Beam E, Yao JD, Razonable RR, Vergidis P. Characterization of Early-Onset Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients Who Received Tixagevimab-Cilgavimab Prophylaxis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022. 10.1093/ofid/ofac283.
- 46 - Saúde, M.d., BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL - Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19 Semana Epidemiológica 24. 2022.
47. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.
48. Conte WL, Golzarri-Arroyo L. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) boosts antibody levels to SARS-CoV-2 in patients with multiple sclerosis on b-cell depleters. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022; 63:103905. 10.1016/j.msard.2022.103905.
49. Sturver R, Shah GL, Korde NS. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2022; 40. 10.1016/j.ccell.2022.05.007

17. ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Embase	((('covid-19'/exp OR 'covid-19' OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus infection':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection':ti,ab,kw) AND 'cilgavimab and tixagevimab drug combination':ti,ab,kw OR 'evusheld':ti,ab,kw OR 'azd7442':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	4
LILACS	(mh:("COVID-19")) OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection") AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination") OR ("Evusheld") OR ("AZD7442"))	12
Medline Pubmed via	(((((("COVID-19"[MeSH Terms]) OR ("SARS-CoV-2 Infection"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus Disease"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Disease"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Infection"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease 2019"[Text Word])) OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"[Text Word])) AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "Evusheld"[Text Word] OR "AZD7442"[Text Word]))	4
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 1148 #2 ("SARS-CoV-2 Infection"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Disease"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Infection"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 2019"):ti,ab,kw OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"):ti,ab,kw 3081 #3 ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"):ti,ab,kw OR ("Evusheld"):ti,ab,kw OR ("AZD7442"):ti,ab,kw 10 #4 (OR #1 #2) AND #3	2

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

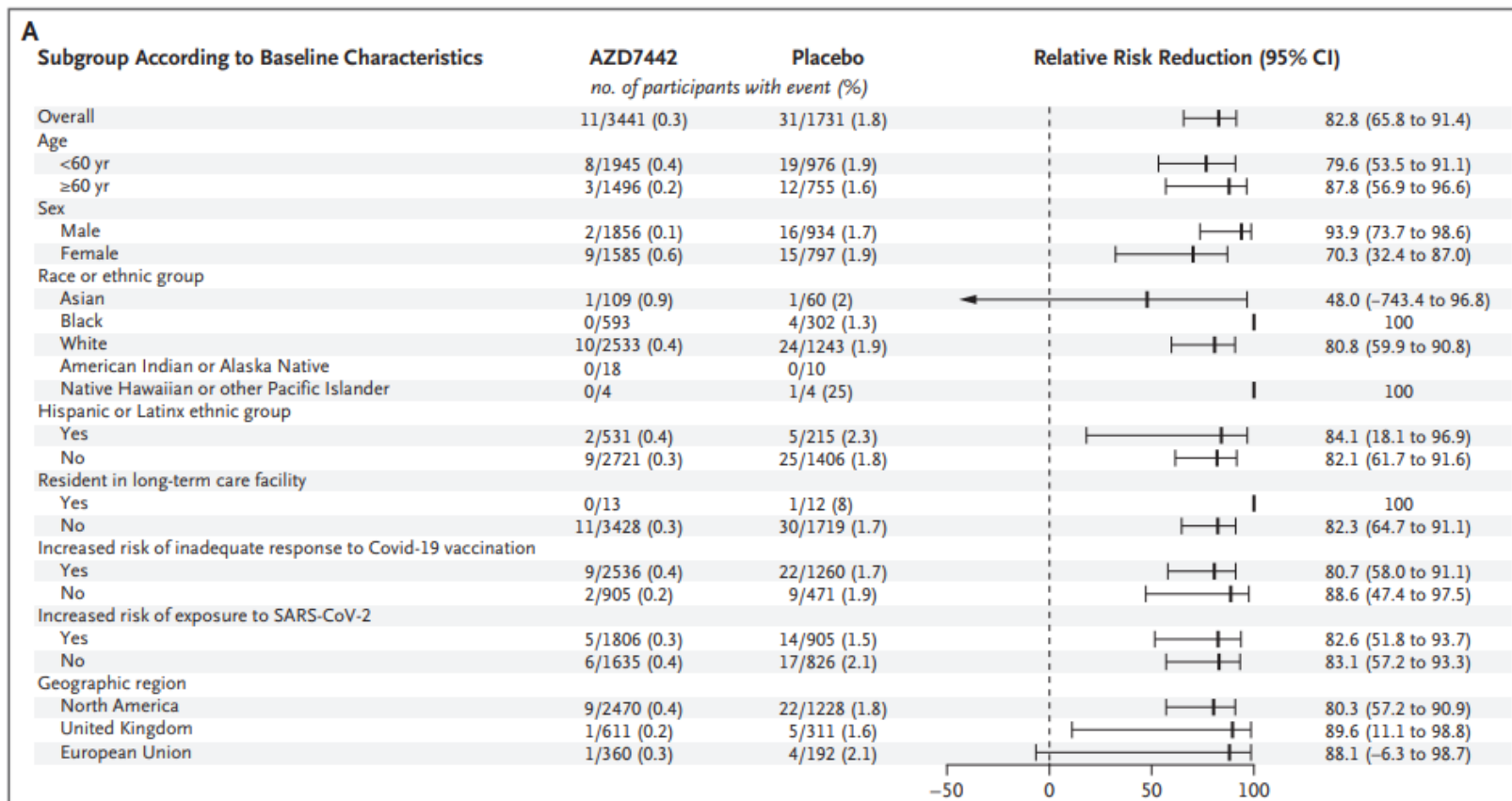
Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "COVID"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV"[Title/Abstract]) AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "tixagevimab and cilgavimab"[Title/Abstract] OR "Evusheld"[Title/Abstract] OR "AZD7442"[Title/Abstract] OR "cilgavimab/tixagevimab"[Title/Abstract])	17
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR coronavirus:ti,ab OR covid:ti,ab OR 'sars cov 2':ti,ab OR '2019 ncov':ti,ab) AND ('cilgavimab plus tixagevimab'/exp OR 'azd 1061 plus azd 8895' OR 'azd 1061/azd 8895' OR 'azd 7442' OR 'azd 8895 plus azd 1061' OR 'azd 8895/azd 1061' OR 'azd1061 plus azd8895' OR 'azd1061/azd8895' OR 'azd7442' OR 'azd8895 plus azd1061' OR 'azd8895/azd1061' OR 'cilgavimab plus tixagevimab' OR 'cilgavimab/tixagevimab' OR 'evusheld' OR 'tixagevimab plus cilgavimab' OR 'tixagevimab/cilgavimab')	54
Cochrane Library	(coronavirus OR covid-19 OR "Sars COV" OR "2019 ncov" OR "Sars-COV 2" in Title Abstract Keyword) AND ("cilgavimab and tixagevimab" OR Evusheld OR "AZD7442" OR "AZD 7442" OR "cilgavimab/tixagevimab" OR "cilgavimab plus tixagevimab"):ti,ab, kw.	10
LILACS	Título, resumo, assunto: (covid OR coronavirus OR "Sars Cov" OR "SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV") AND ("cilgavimab and tixagevimab" OR "cilgavimab/tixagevimab" OR "cilgavimab plus tixagevimab" OR Evusheld OR "AZD7442" OR "AZD 7442")	2

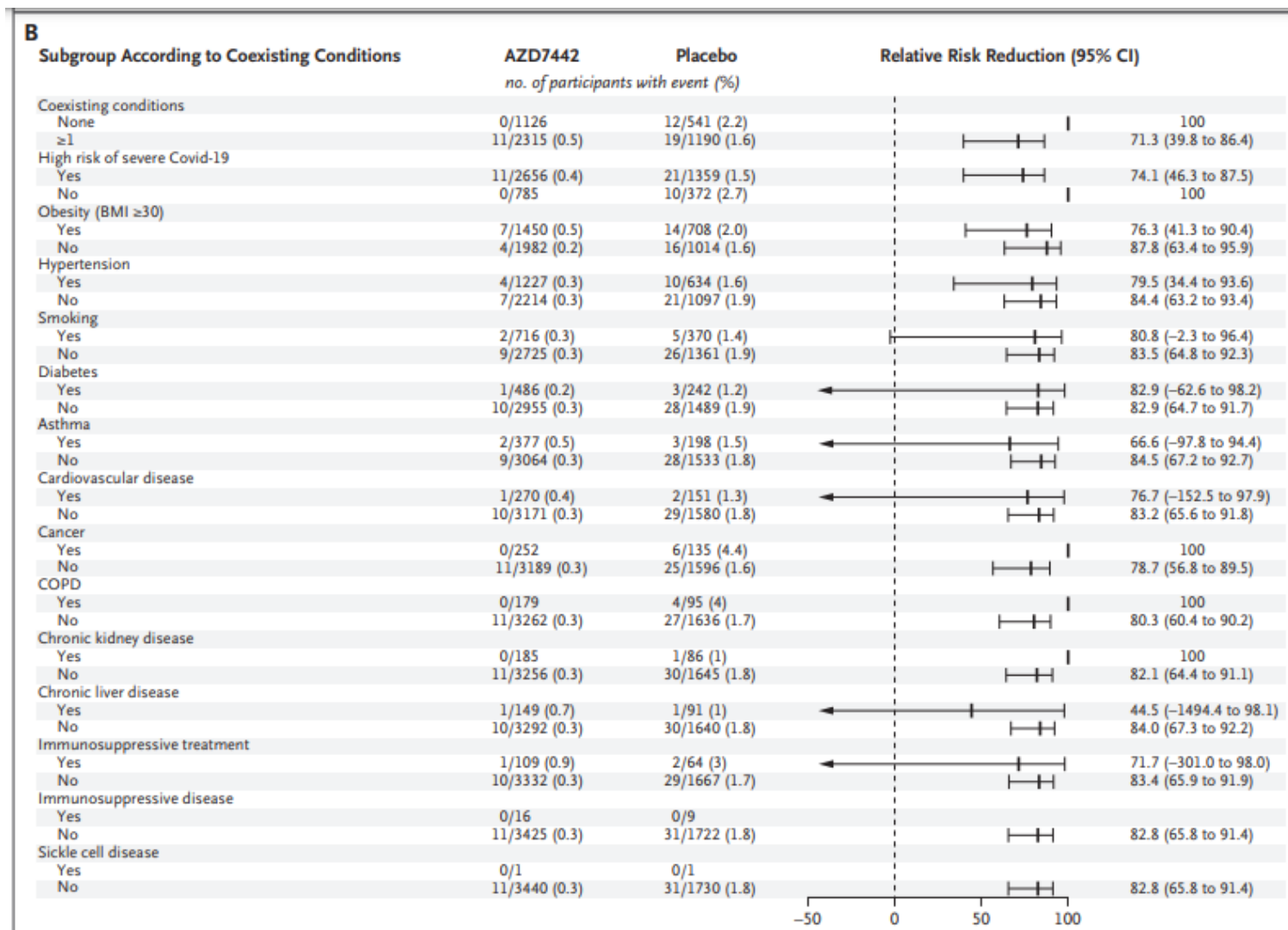
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 3 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Adashi, 2022	Antiviral Therapeutics: Key to Curbing the COVID-19 Pandemic	Revisão de literatura
Barrière, 2022	Omicron variant: A clear and present danger for patients with cancer	Revisão de literatura/ carta ao editor
<i>Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud, 2022</i>	Tixagevimab e cilgavimab (Evusheld) para el tratamiento de pacientes con COVID-19	Parecer técnico
Lo Muzio, 2022	Vaccine or monoclonal therapy: which is the winning weapon against COVID-19?	Revisão de literatura
Rubin, 2022	Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis Can't Come Fast Enough for Some People	Revisão de literatura/ notícia
Rubin, 2022	Questions Remain About Who Will Get Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis	Revisão de literatura/ notícia
Wise, 2022	Covid-19: Evusheld is approved in UK for prophylaxis in immunocompromised people	Revisão de literatura/ notícia
	Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19	Emprego da intervenção para o tratamento da COVID-19
	COVID-19 Updates: Increased dosage of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)	Revisão de literatura/ notícia
	Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19	Revisão de literatura/ notícia

Anexo 4 - Redução de risco relativo na incidência do primeiro SARS-COV-2 com AZD 7442 em comparação com placebo, em um acompanhamento médio de 6 meses





Fonte: Levin, 2022

