



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Uso emergencial de Tixagevimabe + Cilgavimabe AstraZeneca do Brasil Ltda.

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Referência Regulatória

RDC nº 475/2021

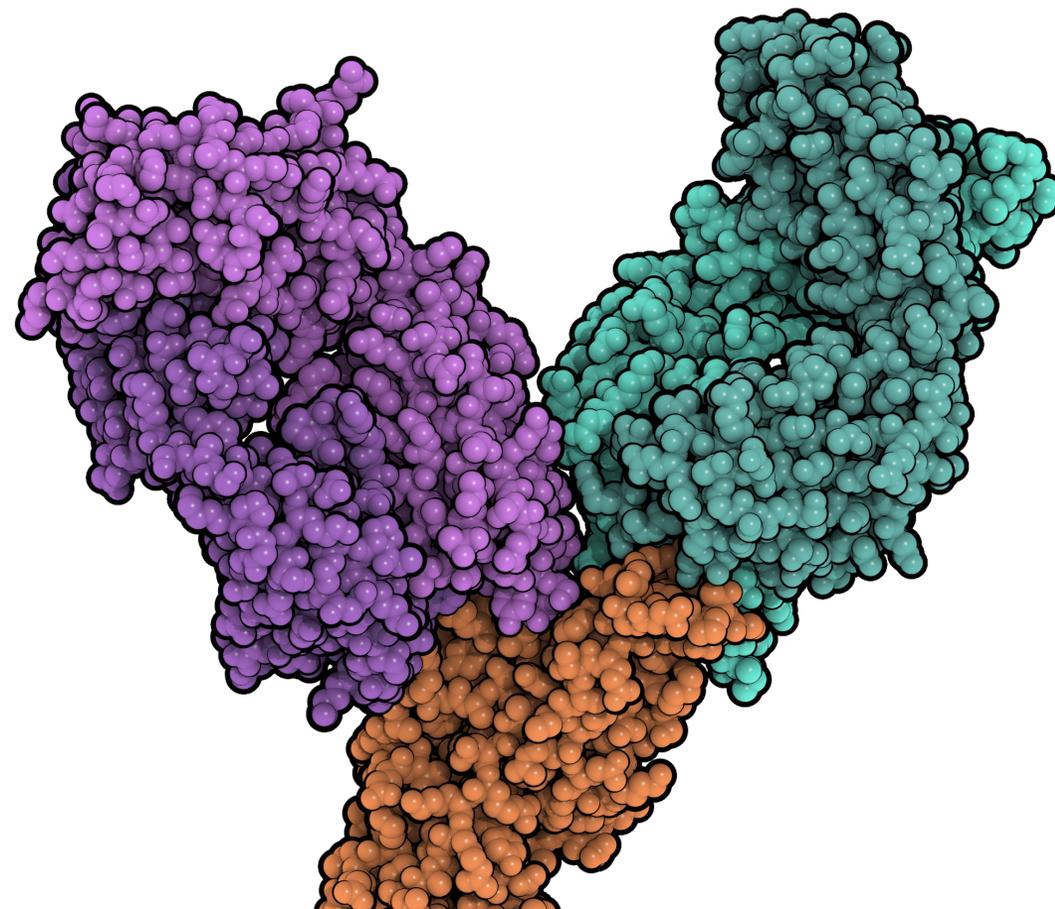
Guia nº 49/2021

[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/
Guia+AUE+Medicamentos.pdf/02e57b9b-ff1c-47ee-b82d-3141b7c5ec71](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6134216/Guia+AUE+Medicamentos.pdf/02e57b9b-ff1c-47ee-b82d-3141b7c5ec71)

Descrição do Produto

Tixagevimabe e Cilgavimabe são anticorpos monoclonais IgG1 humano recombinantes compostos por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas.

Eles se ligam ao domínio de ligação do receptor (RBD) na proteína spike (S) do SARS-CoV-2.



Style made to resemble the Protein Data Bank's "Molecule of the Month" series, illustrated by Dr. David S. Goodsell of the Scripps Research Institute.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

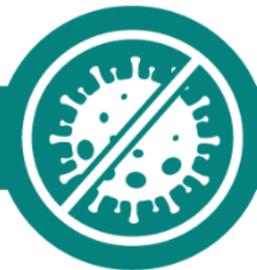




CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Indicação Terapêutica

EVUSHELD é indicado para **profilaxia pré-exposição de COVID-19** em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg).



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Pra quem esse produto é indicado?

- Indivíduos que não estão atualmente infectados com SARS-CoV-2 e que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado e
- Que têm comprometimento imunológico moderado a grave devido a uma condição médica ou ao recebimento de medicamentos ou tratamentos imunossupressores e podem não apresentar uma resposta imunológica adequada à vacinação COVID-19 **ou**
- Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível não é recomendada devido a um histórico de reação adversa grave a uma vacina COVID-19;



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Quais as condições que resultam em imunocomprometimento grave?

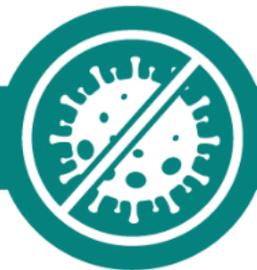
- Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas;
- Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora;
- Recebimento de receptor de antígeno quimérico (CAR) -célula T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão);
- Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

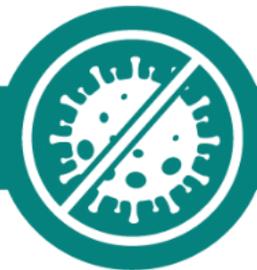
Quais as condições que resultam em imunocomprometimento grave?

- Infecção por HIV avançada ou não tratada
- Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses, agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores;



Posologia

- A dose recomendada é de 300 mg de EVUSHELD intramuscular, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 1,5 mL de:
 - 150 mg de tixagevimabe
 - 150 mg de cilgavimabe



Restrições de Uso

- EVUSHELD **não está autorizado** para:
- Tratamento de COVID-19 ou profilaxia pós-exposição de COVID-19 em indivíduos que foram expostos a alguém infectado com SARS-CoV-2;
- A profilaxia pré-exposição com EVUSHELD **não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada.**
- Em indivíduos que receberam uma vacina COVID-19, EVUSHELD deve ser administrado pelo menos duas semanas após a vacinação.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Principais Aspectos do Desenvolvimento Avaliados pela Anvisa

- Caracterização da substância ativa, processo de fabricação, estratégia de controle do processo, comparabilidade entre processos de fabricação, controle de qualidade, estabilidade, condições de transporte.

Estabilidade do Produto Terminado

- Prazo de validade considerado para aprovação: **18 meses quando armazenado em temperatura de 2°C a 8°C.**
- Se a administração imediata não for possível e as seringas preparadas precisarem ser armazenadas, o tempo total desde a punção do frasco até a administração não deve exceder 4 horas.
- Não congelar. Não agitar. Proteger da luz.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

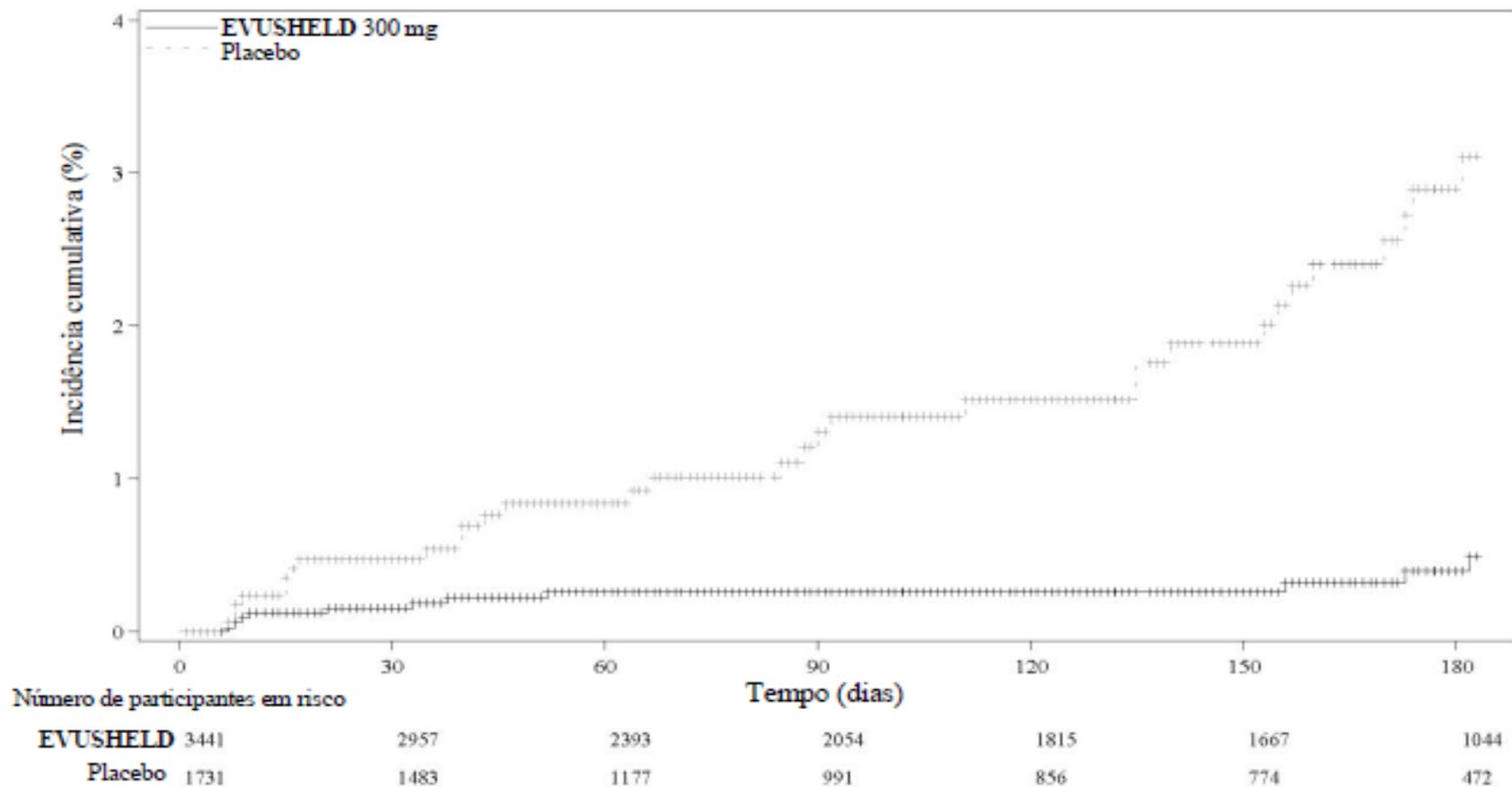
Dados de Segurança e Eficácia



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Provent: Fase III, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo

Figura 1 - Kaplan Meier: Incidência cumulativa de COVID-19 sintomático





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Provent: Fase III, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo

Tabela 1 Incidência de COVID-19 (conjunto completo de análise de pré-exposição)

	N	Número de eventos^a, n (%)	Redução de risco relativo, % (IC de 95%)
EVUSHELD 300 mg^b	3441	8 (0,2%)	77% (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

IC = intervalo de confiança, N = número de participantes na análise.

^a Desfecho primário, um participante era definido como um caso de COVID-19 se o seu primeiro caso de doença sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 ocorresse após a administração e antes do Dia 183.

^b 300 mg (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe).



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Segurança: Fase III, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo

Tabela 3 - Eventos adversos emergentes de tratamento, independentemente da causalidade, ocorrendo em pelo menos 3% dos participantes que receberam EVUSHELD ou placebo na análise primária de segurança

Termo preferido	Número (%) de participantes	
	EVUSHELD (N= 3461)	Placebo (N= 1736)
Dor de cabeça	6%	5%
Fadiga	4%	3%
Tosse	3%	3%

Em um corte de dados adicional (mediciana de acompanhamento de 6,5 meses), o perfil geral de eventos adversos para os participantes que receberam EVUSHELD permaneceu semelhante aos eventos adversos apresentados na Tabela 3.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Segurança: Fase III, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo

Tabela 4 - EAGs cardíacos independentemente da causalidade em PROVENT com início antes do dia 183 usando a data de corte de dados mediana de 6 meses

	EVUSHELD N= 3.461	Placebo N= 1.736
Indivíduos com qualquer EAG cardíaco*	22 (0,6%)	3 (0,2%)
EAGs relacionados à doença arterial coronariana ou isquemia do miocárdio†	10 (0,3%)	2 (0,1%)
Infartos do miocárdio‡	8 (0,2%)	1 (0,1%)
EAGs relacionados à insuficiência cardíaca§ª	6 (0,2%)	1 (0,1%)
EAGs relacionados a uma arritmia¶	4 (0,1%)	1 (0,1%)
Outros (cardiomegalia, cardiomiopatia e parada cardiorrespiratória)	3 (0,1%)	0

* Um indivíduo que recebeu EVUSHELD e um indivíduo que recebeu placebo tiveram dois EAGs cardíacos cada.

† Inclui os termos preferenciais angina pectoris, doença arterial coronariana, arteriosclerose, aumento da troponina, infarto agudo do miocárdio e infarto do miocárdio.

‡ Inclui os termos preferidos infarto agudo do miocárdio, infarto do miocárdio e aumento da troponina (com diagnóstico de alta de infarto do miocárdio).

§ Inclui os termos preferidos insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência ventricular esquerda aguda, insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda.

¶ Inclui os termos preferenciais fibrilação atrial, arritmia, bloqueio atrioventricular paroxístico e frequência cardíaca irregular.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Análise de Risco/Benefício

Análise

- Os estudos não-clínicos apresentados foram **capazes de caracterizar corretamente a farmacologia, farmacocinética e toxicologia** destes anticorpos;
- Estudos não-clínicos *in vitro* também indicam **não haver de sinais de aumento de infecção dependente de anticorpos (ADE)**;
- Os ensaios de neutralização *in vitro* mostraram que isoladamente ou em combinação esses anticorpos têm capacidade neutralizante de Sars-Cov-2 para as diferentes variantes, sendo que **a combinação foi melhor em todas as avaliações.**



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas e conclusões

Incertezas sobre os benefícios e riscos

- É necessário acompanhamento quanto à eficácia e segurança do produto na população de 12 a 18 anos de idade;
- Dados em humanos sobre a eficácia do produto frente às novas variantes de preocupação do vírus;
- É necessário monitoramento do risco associado ao medicamento de desfechos maternos ou fetais adversos.
- Não foi possível estabelecer uma relação causal entre o produto e a ocorrência de eventos cardíacos graves.

Conclusão benefício-risco

- Considerando o momento de pandemia e a solicitação de uso emergencial, em caráter experimental, **a área técnica considera as informações relativas ao produto terminado satisfatórias.**
- No entanto, é necessário que a empresa adeque as especificações de liberação e estabilidade de ambas as substâncias ativas e do produto terminado às faixas aprovadas na autoridade sanitária americana (FDA).



Conclusão benefício-risco

- Dada a atual situação de emergência, considera-se que as incertezas identificadas podem ser resolvidas após a autorização por meio da **continuação dos estudos clínicos em andamento** e do **monitoramento de sua segurança e da eficácia do medicamento frente às novas variantes.**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa