

VOTO Nº 243/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935086/2021-77
Expediente nº 4358013/22-8 e 4454740/22-4

Analisa a alteração na autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) da empresa AstraZeneca.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Em 24 de fevereiro de 2022, na 5ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada, a Anvisa aprovou a Autorização de Uso Emergencial do medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe), da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda, com as seguintes especificações:

- **Nomes dos princípios ativos:** cilgavimabe + tixagevimabe

- **Fabricantes:**

IFAs e Produto acabado:

- Samsung Biologics (End: 300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987 - Coréia do Sul)

Embalagem secundária:

- Sharp Corporation (End: 7451 Keebler Way Allentown, Pensilvânia 18106 EUA)
- AstraZeneca AB (End: Forskargatan 18, Sodertalje, 151 85 – Suécia)
- AstraZeneca AB (End: Gartunavagen, Sodertalje, 151 85 – Suécia)

- **Indicação aprovada:**

EVUSHELD® é indicado 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 não estão atualmente infectados com SARS-CoV-2 e que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e:

- Que têm comprometimento imunológico moderado a grave devido a uma condição médica e/ou ao recebimento de medicamentos ou tratamentos imunossupressores e

que podem não apresentar uma resposta imunológica adequada à vacinação contra a COVID-19 ou;

- Para quem a vacinação com qualquer vacina contra a COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a histórico de reação adversa grave (como por exemplo, reação alérgica grave) ou alergia a algum componente da vacina contra COVID-19.

Condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação contra a COVID-19 incluem, mas não se limitam a:

- 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 Di George, síndrome de Wiskott-Aldrich);
- Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas que vivem com HIV e contagens de células CD4 <200/mm³, história de uma doença definidora de AIDS sem reconstituição imunológica ou manifestações clínicas de HIV sintomático); ou
- 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 antifator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B).

- Limitações de Uso do medicamento:

EVUSHELD® não está autorizado para:

- Tratamento da COVID-19; ou
- Profilaxia pós-exposição de COVID-19 em indivíduos que foram expostos a sujeitos infectados com SARS-CoV-2;
- A profilaxia pré-exposição com EVUSHELD® não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação contra a COVID-19 é recomendada. Indivíduos para os quais a vacinação contra a COVID-19 é recomendada, incluindo aqueles com comprometimento imunológico moderado a grave que podem se beneficiar da vacinação contra a COVID-19, devem receber a vacinação contra a COVID-19;
- Em indivíduos que receberam uma vacina contra a COVID-19, EVUSHELD® deve ser administrado pelo menos duas semanas após a vacinação.

- Posologia aprovada:

A dose recomendada é de 300 mg de EVUSHELD®, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 1,5 mL de:

- 150 mg de tixagevimabe
- 150 mg de cilgavimabe

- Apresentação

O medicamento é uma solução pronta para uso para administração intramuscular. Cada frasco contém 150mg/1,5ml de anticorpo monoclonal.

Cada caixa de EVUSHELD® contém dois frascos:

- solução para injeção de tixagevimabe (tampa do frasco cinza-escuro);
- solução para injeção de cilgavimabe (tampa do frasco branca).

Cada frasco contém um excedente para permitir a retirada de 150 mg (1,5 mL).

- Modo de usar:

Injeção intramuscular (IM).

A associação do tixagevimabe e cilgavimabe deve ser administrada como injeções intramusculares separadas e sequenciais em diferentes locais de injeção, de preferência uma em cada um dos músculos glúteos.

- Prazo de validade e cuidados de conservação:

O prazo de validade do medicamento é de 18 meses quando armazenado a 2 °C a 8 °C na embalagem original. Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

- Restrições de uso

O medicamento é de USO INSTITUCIONAL E COMERCIAL, USO/VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS (≥ 40 kg).

- Texto de Bula e Rotulagem

Excepcionalmente e temporariamente, nos termos da RDC nº 400/2020, os modelos de embalagem primária e secundária estarão na rotulagem pandêmica em inglês, para que o medicamento possa ser disponibilizado mais rapidamente aos pacientes. Ainda, a bula será disponibilizada no site da empresa.

O presente pleito trata da avaliação da alteração da autorização de uso emergencial do medicamento EVUSHELD (cilgavimabe + tixagevimabe), solicitada pela empresa Astrazeneca do Brasil Ltda, por meio dos expedientes:

- 4358013/22-8 de 29/06/2022, em que se **pleiteia inclusão de indicação terapêutica para o medicamento para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 40 kg) com COVID-19, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam um risco aumentado de progressão para COVID-19 grave; e**

- 4454740/22-4 de 27/07/2022, em que se **solicita alteração de posologia para**

o produto EVUSHELD (cilgavimabe + tixagevimabe) para profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg), de 300 mg para 600 mg, conforme descrito abaixo:

A dose recomendada é de 600 mg de EVUSHELD, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 3,0 mL de:

- 300 mg de tixagevimabe
- 300 mg de cilgavimabe

Esse é o relatório, passo à análise.

2. **Análise**

A previsão legal para autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 688, de 13 de maio de 2022, que dispõe sobre procedimentos e requisitos para a manutenção das autorizações já concedidas e para os novos pedidos de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental de medicamentos e vacinas contra a Covid-19 para o enfrentamento da pandemia de Sars-Cov-2. Nessa estratégia regulatória, foi publicado o Guia n° 49/2021, que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

Ainda no contexto da pandemia, a autorização temporária de uso emergencial é um instrumento regulatório importante para manter e ampliar a oferta de opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19.

Neste processo, os pareceres técnicos foram emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de 2 (duas) áreas técnicas afetas ao tema na Anvisa, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) e a Gerência de Farmacovigilância (GFARM). A avaliação da alteração da autorização de uso emergencial deste medicamento envolveu uma avaliação dos dados de ensaios clínicos, bem como os dados adicionais sobre segurança, eficácia e o plano de gerenciamento de riscos do medicamento.

2.1 Características do medicamento

Tixagevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante, que se liga ao domínio de ligação do receptor (RBD) na proteína Spike (S) do SARS-CoV-2.

Tixagevimabe bloqueia a ligação SARS-CoV-2 à enzima conversor de angiotensina humana 2 (ACE2), um receptor para proteína S de SARS-CoV-2, inibindo assim a fusão do vírus à membrana celular hospedeira e à infecção subsequente do vírus. Como a molécula foi projetada para conter substituições TM e YTE, tixagevimabe exibe função efetora Fc reduzida e ligação aumentada do receptor Fc neonatal (FcRn). A potência do tixagevimabe é determinada utilizando-se um ensaio ELISA vinculante que mede a capacidade do tixagevimabe de se ligar ao RBD da proteína S.

Cilgavimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se liga ao domínio de ligação do receptor (RBD) na proteína spike (S) do SARS-CoV-2.

Cilgavimabe bloqueia a ligação SARS-CoV-2 à enzima conversor de angiotensina humana 2 (ACE2), um receptor para proteína Spike do SARS-CoV-2, inibindo assim a fusão do vírus à membrana celular hospedeira e à infecção subsequente do vírus.

Como a molécula foi projetada para conter substituições TM e YTE, cilgavimabe exibe função efetora Fc reduzida e ligação aumentada do receptor Fc neonatal (FcRn). A potência do cilgavimabe é determinada também utilizando-se um ensaio ELISA vinculante que mede a capacidade do cilgavimabe de se ligar ao RBD da proteína Spike.

2.2 Pareceres das áreas técnicas

Registro as conclusões apresentadas nos pareceres técnicos das áreas:

2.2.a- Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Quanto à avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o PARECER N° 7/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, emitido pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), concluiu que a análise do Plano de Gerenciamento de Risco (Versão 3) e Addendum Brazil (Versão 4) do medicamento Evusheld® (tixagevimabe e cilgavimabe), da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda, enviado através do expediente n° 5016267/22-7, foi satisfatória sendo que as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

A GFARM apontou que o monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-comercialização.

Por fim, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) concluiu que, considerando as diretrizes da RDC n° 475, de 2021 e do Guia 49, de 2021, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento em questão são compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

2.2.b - Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO)/Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO)

Quanto à avaliação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu os Pareceres técnicos 2096076 (nova indicação) e 2096077 (nova posologia), aos quais faço alguns destaques abaixo.

Quanto a avaliação da inclusão de nova indicação terapêutica, a empresa solicitou a inclusão da indicação em bula do medicamento, nos termos:

“EVUSHELD é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 40 kg) com COVID-19, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam um risco aumentado de progressão para COVID-19 grave”.

Na avaliação da GPBIO, o medicamento demonstrou capacidade de oferecer redundância na proteção, pois ambos os anticorpos podem se ligar simultaneamente e de forma independente ao vírus. Essa redundância na proteção significa que, se a suscetibilidade a um anticorpo for reduzida, o outro anticorpo ainda poderá neutralizar o vírus. Os 2 anticorpos juntos na dose de 600mg mostraram reter atividade in vitro contra a maioria das variantes preocupantes do SARS-CoV-2 e variantes de interesse testadas até o momento, incluindo as variantes Omicron BA.1 e BA.2. EVUSHELD 600 mg demonstrou benefício em relação ao placebo no tratamento de COVID-19 leve a moderado, em um cenário em que a

maioria dos participantes apresentava alto risco de progressão para doença grave. Em uma análise primária o tratamento com EVUSHELD em comparação com placebo levou a uma redução de 50,49% do risco relativo de desenvolver COVID-19 grave ou morte por qualquer causa.

Os participantes tratados com o medicamento no início do curso da doença obtiveram o maior benefício. Aqueles que receberam tratamento ≤ 5 dias ou ≤ 3 dias desde o início dos sintomas, EVUSHELD levou a uma redução do risco relativo de 66,93% e 88,01%, respectivamente.

O tratamento com EVUSHELD em comparação com placebo também reduziu a incidência de insuficiência respiratória em 71,86%. EVUSHELD é convenientemente administrado na dose de 600 mg IM, sem a necessidade de administração em um centro de infusão. Os estudos demonstraram que nenhum ajuste de dose é necessário em adolescentes com 12 anos ou mais com peso igual ou superior a 40 kg.

Os benefícios demonstrados são provenientes de um estudo ainda em andamento. Até o momento da finalização a análise, as avaliações ao dia 169 não haviam sido alcançadas para todos os participantes. Os resultados de eficácia foram obtidos apenas em adultos, não grávidas, não amamentando, não vacinados e soronegativos. Participantes com doença imunossupressora/tratamento estavam sub-representados no estudo.

No geral, o número de participantes que apresentou algum evento adverso foi menor no grupo EVUSHELD do que no grupo placebo. Todos os eventos adversos emergentes do tratamento que ocorreram em pelo menos 1% dos participantes foram relatados em taxas de incidência semelhantes ou menores entre os participantes que receberam EVUSHELD em comparação com aqueles que receberam placebo. Com exceção da doença em estudo e dor no local da injeção, todos os eventos adversos ocorreram em menos de 2% dos participantes.

Mulheres grávidas e lactantes foram excluídas dos estudos, portanto, a segurança de EVUSHELD nesses grupos é atualmente desconhecida.

Não existem riscos importantes identificados ou potenciais importantes para EVUSHELD. Os riscos potenciais incluem reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), aumento da doença dependente de anticorpos (ADE) e eventos cardíacos e tromboembólicos.

Apesar da disponibilidade e sucesso das vacinas SARS-CoV-2, ainda há uma alta incidência de transmissão comunitária de SARS-CoV-2 que está associada a uma alta taxa de morbidade e mortalidade globalmente. Infecções também em indivíduos totalmente vacinados continuam a surgir tanto na população em geral quanto em populações de alto risco. Globalmente, há uma necessidade crítica de reduzir as hospitalizações e reduzir o impacto da COVID-19 nos sistemas de saúde. Prevenir a progressão da COVID-19 leve a moderada continua sendo uma necessidade clínica significativa. EVUSHELD 600 mg IM demonstrou benefício em participantes que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam um risco aumentado de progressão para COVID-19 grave reduzindo risco de morte ou hospitalização em 50,49% quando comparado ao placebo. Não foram identificadas preocupações em estudos toxicológicos não clínicos e o perfil de segurança foi manejável. Os dados de estudos não clínicos e clínicos demonstram um perfil de segurança aceitável para EVUSHELD para a presente indicação. Em conclusão, os dados até o momento apresentados suportam um perfil de benefício-risco positivo para EVUSHELD 600 mg IM para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 40 kg) com COVID-19, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam um risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.

Quanto a avaliação da alteração de posologia, a empresa solicitou a alteração de posologia do medicamento em bula, nos termos:

A dose recomendada é de ~~300~~ 600 mg de EVUSHELD, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de ~~1,5~~ 3,0 mL de:

- ~~150~~ 300 mg de tixagevimabe
- ~~150~~ 300 mg de cilgavimabe

As atualizações às seções de “Posologia e método de administração” e “Propriedades farmacodinâmicas” do texto de bula estão sendo solicitadas para:

- Alterar a dose recomendada de profilaxia de 300 mg IM para 600 mg IM;
- Incorporar informações sobre a duração da proteção (6 meses);
- Adicionar informações sobre o intervalo de nova administração e regime (600 mg IM a cada 6 meses).

Na avaliação da GPBIO, conforme as análises de eficácia e segurança, bem como dados de neutralização in vitro sobre as variantes de preocupação do Sars-Cov-2 e dados disponíveis vida real, suportam um aumento na dose profilática para 600 mg IM, uma duração de eficácia de 6 meses e administração repetida de EVUSHELD 600 mg IM a cada 6 meses para fornecer profilaxia contínua contra a Covid-19 sintomática na população de pacientes indicada. Com base nos dados clínicos de segurança e eficácia apresentados na petição, as incertezas quanto aos efeitos benéficos do produto estão concentradas no surgimento de novas variantes do Sars-COV2 e a manutenção de sua efetividade.

Em relação à segurança, de maneira geral a tolerabilidade de EVUSHELD foi consistente com o perfil de segurança conhecido de cada agente, e os eventos adversos foram controláveis de acordo com as diretrizes de tratamento de toxicidade.

Considerando os dados avaliados bem como as opções terapêuticas disponíveis pode-se afirmar que o medicamento apresenta um perfil risco-benefício favorável para uso como profilaxia na posologia de 600 mg IM. Os resultados também suportam uma avaliação de risco-benefício positiva para a dosagem repetida de EVUSHELD 600 mg IM a cada 6 meses para fornecer profilaxia contínua da Covid-19 sintomática na população de pacientes indicada.

Em virtude da preocupação teórica de que os anticorpos monoclonais dirigidos à proteína de Spike do SARS-CoV-2 possam atenuar a resposta imune à vacina contra a COVID-19, ligando-se ao antígeno da vacina, especificou-se em bula que EVUSHELD® deve ser administrado pelo menos **duas semanas após a vacinação contra a COVID-19** em indivíduos para os quais a vacinação é indicada.

No cenário internacional, em 03/10/2022, a Agência Reguladora Americana (FDA) publicou a informação, alertando os profissionais de saúde e os pacientes, de que pacientes que recebem Evusheld como profilaxia podem ter um risco aumentado de desenvolver Covid-19 quando expostos à variantes do Sars-Cov-2 que não são neutralizadas por Evusheld (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-releases-important-information-about-risk-covid-19-due-certain-variants-not-neutralized-evusheld>).

Posteriormente, em 09/12/2022, a FDA publicou a atualização da Autorização de Uso Emergencial do Evusheld, mantendo as condições aprovadas para profilaxia da Covid-19 em pacientes adultos e pediátricos acima de 12 anos com pelo menos 40 kg (<https://www.fda.gov/media/154704/download>).

Em 16/09/2022, a Agência Europeia (EMA) autorizou o uso de Evusheld como

tratamento da Covid-19 em adultos e adolescentes que não requerem suplementação de oxigênio e possuem maior risco de desenvolver a Covid-19 grave (https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/evusheld-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf e https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_en.pdf).

Em 09/12/2022, a “Emergency Task Force” (ETF) da EMA, emitiu o alerta indicando que os anticorpos monoclonais podem não ser eficazes contra as cepas emergentes do Sars-Cov-2, podendo ter atividade reduzida frente às novas variantes do Sars-Cov-2 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>).

Diante desse cenário, a Segunda Diretoria solicitou que as áreas técnicas envolvidas, GPBIO e GFARM, reavaliassem os posicionamentos emitidos.

A GFARM se manifestou por meio do DESPACHO N° 336/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, mantendo o posicionamento favorável ao pleito em tela.

A GPBIO emitiu o DESPACHO N° 210/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA, fazendo algumas ponderações, das quais destaco:

“De acordo com os resultados dos ensaios de partículas semelhantes a vírus pseudotipados (Referências), o EVUSHELD não retém atividade neutralizante contra BF.7, BA.2.75.2, BQ.1 e BQ.1.1; no entanto, EVUSHELD retém atividade neutralizante contra BJ.1, com valores de inibição (IC50) bastante elevados, indicando um escape de inibição para esta combinação de anticorpos monoclonais.

Conseqüentemente, o uso de anticorpos monoclonais para a prevenção ou tratamento de COVID-19 em pacientes com risco aumentado de evoluir para COVID-19 grave provavelmente não fornecerá um benefício clínico em regiões do Brasil em que BQ.1.1, BQ.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB e BJ.1 está prevalente e/ou está se espalhando. Apesar de não ser conhecido como os dados de neutralização in vitro do pseudovírus se correlacionam com os resultados clínicos, acredita-se que é improvável que o EVUSHELD seja ativo contra as variantes Omicron BF.7, BA.2.75.2, BQ.1 e BQ.1.1.

Além disso, permanece desconhecido até que ponto os anticorpos monoclonais aprovados que diminuam a atividade de neutralização contra as sublinhagens Omicron BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5 serão clinicamente eficazes.

Os dados mais recentes da FIOCRUZ sobre monitoramento genômico dos Sars-Cov2 no País (<https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard/>), mostram que as variantes mais relevantes são as BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5.”

Entretanto, em apertada síntese, a GPBIO manteve o posicionamento favorável, considerando que a bula atual do produto já consta que a capacidade de neutralização do EVUSHELD para as linhagens BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5 é reduzida.

Adicionalmente a GPBIO indica que solicitará à empresa a inclusão de alerta e emissão de carta aos profissionais de saúde contendo as informações de eficácia para as novas variantes do Sars-Cov-2.

A empresa deverá continuar a monitorar de perto a eficácia do medicamento frente ao surgimento de novas variantes e sub-variantes virais do SARS-CoV-2, bem como submeter as informações atualizadas à Anvisa à medida de sua obtenção.

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação de qualidade apresentada foi considerada satisfatória, atendendo o disposto no Guia nº 49, de 2021 e os guias internacionais que versam sobre o tema, como o Guia FDA "Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities".

Com relação à justificativa para a alteração na autorização de uso emergencial do medicamento Evusheld®, incluindo a indicação de tratamento e alterando a posologia para a profilaxia da Covid-19, considero que, no cenário da pandemia, o uso de um novo produto no tratamento e na profilaxia da COVID-19 proporciona mais uma opção no combate a essa doença que já ceifou tantas vidas. Especialmente, pela característica do produto que não é dependente resposta e da integridade do sistema imune do indivíduo, diferente do mecanismo de ação das vacinas, ou seja, no contexto dessa pandemia, é uma ferramenta adicional para minimizar riscos individuais, reduzir os surtos e controlar a disseminação do vírus.

Após a avaliação dos pareceres da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) e da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), esta relatoria corrobora com a avaliação dos especialistas, a qual conclui que esse medicamento atende às expectativas desta Agência quanto aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia no contexto do uso emergencial.

A partir dessas avaliações, entendo que no contexto atual da pandemia, a abordagem apresentada está substanciada de forma adequada para a tomada de decisão, sem ser esperado impacto adverso na segurança deste medicamento. Dados adicionais poderão ser necessários na ocasião da análise do pedido de registro sanitário deste medicamento, conforme as normativas vigentes que versam do processo de registro de medicamentos biológicos.

Caso seja autorizada, possibilitaremos a adição de uma nova estratégia para o tratamento da Covid-19 no portfólio dos procedimentos médicos para reduzir os danos da pandemia.

Baseada na totalidade das evidências apresentadas, entendo que os benefícios conhecidos e potenciais desse medicamento superam os riscos, no contexto de uso emergencial devido à pandemia de Sars-Cov-2, atendendo a critérios de segurança e eficácia para que as alterações pleiteadas possam ser autorizadas como uso emergencial no Brasil.

Não obstante, alerto que:

1 - A profilaxia pré-exposição com Evusheld® **não substitui a vacinação** em indivíduos para os quais a vacinação contra a COVID-19 é recomendada;

2 - Indivíduos para os quais a vacinação contra a COVID-19 é recomendada, incluindo indivíduos com comprometimento imunológico moderado a grave que podem se beneficiar da vacinação contra a COVID-19, **devem receber a vacina**;

3 - Em indivíduos que receberam uma vacina contra a COVID-19, EVUSHELD® somente deve ser administrado, no mínimo, **duas semanas após a vacinação**; e

4- Ao prescrever o Evusheld® como opção de tratamento ou de profilaxia, os profissionais de saúde devem considerar, quando disponíveis, os dados quanto a prevalência de variantes do SARS-CoV-2 em sua região, especialmente as variantes em que a atividade de Evusheld se mostrou reduzida.

Quando o medicamento estiver em uso, a empresa é legalmente obrigada a enviar relatórios de eventos adversos à Anvisa. A empresa deve acompanhar os participantes do ensaio clínico, submeter o relatório final e comunicar quaisquer alertas de qualidade, segurança e eficácia à Anvisa, garantindo que os benefícios do medicamento continuem a superar os riscos. Essas ações contribuem com o monitoramento a que este medicamento está sujeito, permitindo que novas informações de segurança sejam rapidamente identificadas. Destaco também, a importância da atuação dos profissionais de saúde para a realização da notificação de quaisquer suspeitas de reações adversas.

Baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, a empresa deve ainda continuar a gerar dados para obter o registro sanitário junto à Anvisa, ocasião em que se avaliará dados adicionais clínicos e de qualidade.

Além disso, a empresa deve:

1. colaborar com as partes interessadas, incluindo os pacientes, profissionais de saúde e parceiros internacionais, facilitando uma comunicação rápida e efetiva, aprimorando a adoção de medidas pelos processos de farmacovigilância;
2. garantir que todo o ciclo de vida do medicamento esteja em conformidade sanitária, e que os lotes sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação;
3. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
4. monitorar o perfil de segurança e eficácia do medicamento frente às novas cepas variantes do novo coronavírus em circulação no Brasil;
5. manter uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança do medicamento;
6. emitir carta de alerta aos profissionais de saúde esclarecendo sobre a redução da eficácia frente às novas variantes do Sars-Cov-2;
7. cumprir as determinações das áreas técnicas da Anvisa.

Considerando o exposto, reitero que esse pedido de autorização de uso emergencial foi criteriosamente avaliado pelas áreas técnicas da Anvisa e, conforme relatado, a análise também contou com estratégias de reliance, em que a Anvisa, para fins de tomada de decisão, considerou e deu o devido peso às avaliações e decisões já exaradas por outras autoridades regulatórias estrangeiras.

Ainda que seja implícito a todo produto na condição de autorização de uso emergencial, repiso que o Evusheld® só pode ser disponibilizado para uso em estrita obediência às condições da AUE. Quaisquer alterações nas condições autorizadas devem ser submetidas à Anvisa previamente à importação, distribuição, comercialização e uso.

Alerto que os pacientes tratados com Evusheld® devem continuar a se isolar e usar as medidas de controle de infecção (por exemplo, usar máscara, manter o distanciamento social, não compartilhar itens pessoais, limpar e desinfetar as superfícies de “alto contato” e higienizar com frequência as mãos), de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil.

Apesar da disponibilidade de vacinas contra a Covid-19 e de suas doses de

reforço, existe a necessidade médica para determinadas condições clínicas, especialmente, em indivíduos que, por várias razões, estão em alto risco de desenvolver as formas graves da COVID-19 e não desenvolvem resposta imune adequada pela vacinação.

Importante lembrar que a Anvisa pode estabelecer novas condições ou exigências sanitárias a qualquer momento, como, por exemplo, que a empresa adote outras medidas de mitigação de riscos e envie à Agência informações adicionais de segurança. A Anvisa deve continuar revisando os dados de segurança assim que estiverem disponíveis, e, se necessário, adotar medidas protetivas de natureza cautelar para salvaguardar a saúde pública.

Entendo que o Evusheld® seja eficaz e seguro na profilaxia pré-exposição à COVID-19 para os pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) que possuam comprometimento imunológico ou condição médica que não possam receber a vacina contra a Covid-19, bem como para o tratamento da Covid-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg).

Assim sendo, entendo que os benefícios do uso do Evusheld® na população indicada superam os riscos conhecidos e potenciais deste medicamento.

3. Voto

Pelo exposto, voto pela **Aprovação** da alteração na Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe) empresa Astrazeneca do Brasil Ltda.

Voto pela **inclusão da indicação terapêutica para o tratamento de adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 40 kg) com COVID-19, que não necessitam de oxigênio suplementar e que apresentam um risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.**

Voto também pela aprovação da alteração de posologia para o produto EVUSHELD (cilgavimabe + tixagevimabe) para profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg), **na dose de 600 mg de EVUSHELD, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 3,0 mL de 300 mg de tixagevimabe e 300 mg de cilgavimabe, e ainda para a posologia da dosagem repetida de EVUSHELD 600 mg a cada 6 meses para fornecer profilaxia contínua de SARS-CoV-2 sintomático na população de pacientes indicada.**

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/12/2022, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2170677** e o código



CRC C7A3A78C.

Referência: Processo nº 25351.935086/2021-77

SEI nº 2170677