

VOTO Nº 68/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935086/2021-77

Expediente nº 0210551/23-2

Analisa a avaliação risco-benefício quanto a manutenção da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) da empresa AstraZeneca, para profilaxia pré-exposição e tratamento da COVID-19.

Área responsável: : Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançadas (GGBIO).

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. DO RELATÓRIO

No dia 24 de fevereiro de 2022, na 5ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa, o medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) foi autorizado para 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. Assim sendo, os benefícios do uso do Evusheld® na população indicada superam os riscos conhecidos e potenciais deste medicamento, nos termos do VOTO Nº 46/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (1789644).

Posteriormente, em 15/12/2022, por meio do Circuito Deliberativo CD 1259/2022 (2180536), a Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, por unanimidade:

i) APROVAR a autorização temporária do uso emergencial, do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe) empresa Astrazeneca do Brasil Ltda, incluindo a 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; e

ii) APROVAR a 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, nos termos do Voto nº 243/2022/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 2170677).

Conforme VOTO Nº 46/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (1789644), a autorização de

uso emergencial foi condicionada ao monitoramento e a manutenção da eficácia frente ao aparecimento das variantes do SARS-CoV-2

A atual discussão trata da avaliação da manutenção da eficácia do medicamento EVUSHELD para fins de uso na profilaxia pré-exposição e tratamento da Covid-19, frente ao cenário das novas variantes do Sars-Cov2 em circulação no Brasil.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. DA ANÁLISE

Inicialmente, destaco que a previsão legal para Autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 688, de 13 de maio de 2022, que dispõe sobre os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, de **medicamentos** e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da pandemia de SARS-CoV-2. Na mesma linha regulatória, foi publicado o Guia nº 49/2021, que trata da solicitação de Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE) de medicamentos para Covid-19.

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

No âmbito do acompanhamento dos medicamentos e vacinas autorizados pela via da autorização de uso emergencial, a Anvisa solicita que as empresas detentoras apresentem periodicamente os dados de eficácia e efetividade dos seus produtos contra as novas variantes do Sars-Cov-2 em circulação.

Neste processo, em 12 de dezembro de 2022, a Gerência de Produtos Biológicos emitiu o DESPACHO Nº 210/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2173173) em resposta à solicitação feita pela Segunda Diretoria frente à declaração da "Emergency Task Force - EMA", em 09 de dezembro de 2022, que advertiu sobre a perda da atividade dos anticorpos monoclonais frente às variantes de preocupação [\[1\]](#).

Em sua manifestação, em 12 de dezembro de 2022, a Gerência de Produtos Biológicos, considerou que:

- a bula do medicamento Evusheld já constava a observação de que a capacidade de neutralização para as linhagens BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5 é reduzida;
- manteve a sugestão de aprovação da ampliação de uso para incluir a indicação de tratamento da Covid-19 bem como a alteração de posologia, em análise à época; e
- indicou a necessidade de inclusão de alerta e emissão de carta aos profissionais de saúde sobre as novas variantes.

Em 03 de janeiro de 2023, a Gerência de Produtos Biológicos emitiu o DESPACHO Nº 4/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2200854), em que alerta para a alteração do cenário das variantes do Sars-Cov-2 no Brasil e sobre os dados apresentados no pedido de registro do medicamento Evusheld, no bojo do Processo DATAVISA 25351.613380/2022-10, ainda em análise, considerando que os resultados indicam que o medicamento EVUSHELD apresenta reduções muito elevadas na capacidade de neutralização para estas novas variantes (BA.4.6 e BF.7, BA.2.75.2, BQ.1 e BQ.1.1).

Em 06 de fevereiro de 2023, a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançadas (GGBIO) emitiu o DESPACHO Nº 61/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2242114), informando

que recebeu em 27/01/2023 documento SEI nº 2234596, da empresa Astrazeneca, informando que em 26/01/2023, a FDA – Agência Reguladora dos EUA declarou que o EVUSHELD não está atualmente autorizado para uso emergencial na profilaxia pré-exposição de COVID-19 nos EUA até novo aviso, devido à alta frequência de circulação de variantes do vírus SARS-CoV-2 que o EVUSHELD não neutraliza.

Desta forma, a Segunda Diretoria solicitou à GGBIO a emissão de um Parecer contendo a descrição dos estudos e dados avaliados, bem como a avaliação risco-benefício, que culminaram na sugestão de se reavaliar a manutenção da Autorização de Uso Emergencial do medicamento no Brasil.

Em atenção à solicitação, a GPBIO emitiu o PARECER Nº 3/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2253072), que discorre sobre as características do medicamento aprovado, sobre os dados de eficácia e segurança clínica inicialmente avaliados, dados de capacidade de neutralização para as primeiras variantes Ômicron (B.1.1.529) do Sars-Cov-2, histórico de redução da capacidade de neutralização, novas informações acerca da susceptibilidade da variante Ômicron ao Evusheld, monitoramento do cenário epidemiológico da Covid-19 e o balanço risco-benefício do medicamento.

A respeito da avaliação risco-benefício da autorização do medicamento Evusheld a GPBIO coloca, em apertada síntese, que os resultados mais recentes apresentados no bojo do processo de registro, ora em análise pela área, também descritos no documento emitido pela agência europeia EMA (dezembro 2022) “ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern” indicam que o medicamento não mantém atividade neutralizante *in vitro* contra as cepas BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 e BQ.1.1.

Adicionalmente, dados recentes mostram que as cepas predominantes, até 16 de janeiro de 2023, são as variantes BQ.1 (~77%) e BA.5 (~15%), para as quais Evusheld demonstrou redução da capacidade de neutralização.

Desta forma, é esperado que nas regiões geográficas, que incluem o Brasil, onde predominam as novas variantes do Sars-Cov2, que este medicamento já não exerça seu efeito clínico da mesma forma como observado inicialmente nos estudos clínicos iniciais.

Assim, considerando este aspecto acerca da redução de capacidade de neutralização a GPBIO pontuou que o benefício/risco do EVUSHELD não é positivo, pois existe a possibilidade de infecção de escape em caso de profilaxia contra COVID-19 ou falha do tratamento uma vez que as variantes atualmente predominantes no país apresentam alta redução na capacidade de neutralização do vírus Sars-Cov2, sobretudo a subvariante BQ.1.

Por fim, a GPBIO concluiu que os resultados recentes apresentados demonstraram que o medicamento não mantém atividade neutralizante *in vitro* contra as cepas BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 e BQ.1.1. Paralelamente, dados epidemiológicos mais atualizados (<https://covariants.org/per-country>) mostram que as cepas mais predominantes atualmente no Brasil são a variante BQ.1 (77%) e a BA.5 (15%). A subvariante XBB também já está presente, e com uma tendência de aumento.

Portanto, considerado este aspecto acerca da redução e/ou perda de capacidade de neutralização a área técnica coloca que o benefício/risco do EVUSHELD é negativo, pois existe a possibilidade de infecção de escape em caso de profilaxia contra COVID-19 ou falha do tratamento, em vista das variantes predominantes no país atualmente.

2.1. Cenário Internacional

No cenário internacional o medicamento Evusheld® possui aprovação pela European Medicines Agency (EMA) para o tratamento e profilaxia pré-exposição, conforme a EPAR – Product information [2], atualizado em 26/09/2022.

Porém em 02/12/2022, a Emergency Task Force (ETF) da EMA emitiu um alerta de que os anticorpos monoclonais podem não ser eficazes contra as cepas emergentes do Sars-Cov-2 [3].

No referido alerta a ETF pontua que é improvável que os anticorpos monoclonais atualmente autorizados para a COVID-19 sejam eficazes contra as cepas emergentes do Sars-Cov-2, pois esses anticorpos foram projetados para neutralizar o vírus ligando-se à proteína spike em sua superfície. Entretanto, as cepas emergentes possuem mutações importantes nessa proteína que podem reduzir a capacidade de neutralização dos anticorpos.

Estudos laboratoriais recentes mostraram que os anticorpos monoclonais direcionados à proteína spike são pouco eficazes na neutralização das cepas Ômicron BA.4.6, BA.2.75.2 e XBB. Os dados também mostraram que esses anticorpos monoclonais não neutralizam significativamente BQ.1 e BQ.1.1, que devem se tornar as cepas dominantes na União Europeia nas próximas semanas.

Embora ainda não se saiba até que ponto a atividade neutralizante reduzida se traduz em benefícios reduzidos para os pacientes, os profissionais de saúde precisarão considerar tratamentos alternativos, especialmente se subvariantes como BQ.1 e BQ.1.1 se tornarem predominantes. A ETF, portanto, incentiva os Estados-Membros da União Europeia a garantir que os profissionais de saúde tenham acesso a outros tratamentos antivirais para pacientes com risco aumentado de COVID-19 grave [4].

O CDC (EUA) alerta em seu portal eletrônico que EVUSHELD é uma combinação de anticorpos monoclonais que **foi usada para profilaxia pré-exposição** para proteger contra a infecção por SARS-CoV-2, **não está atualmente autorizada para uso emergencial nos Estados Unidos porque é improvável que seja ativa contra certos SARS-CoV-2 variantes**. De acordo com os [dados mais recentes do CDC Nowcast](#), essas variantes são responsáveis por mais de 90% das infecções atuais nos EUA. Isso significa que não se espera que o Evusheld forneça proteção contra o desenvolvimento de COVID-19 se exposto a essas variantes. Recomenda que os estabelecimentos de saúde e fornecedores com EVUSHELD devem reter todos os produtos para o caso de variantes de SARS-CoV-2 neutralizadas por EVUSHELD tornarem-se mais prevalentes nos EUA no futuro [5].

A FDA, Agência reguladora dos Estados Unidos, anunciou em 26 de janeiro de 2023, que Evusheld não está mais autorizado para uso emergencial nos Estados Unidos.

A FDA dos EUA revisou a [Autorização de Uso de Emergência](#) para Evusheld (tixagevimab co-embalado com cilgavimab) para limitar seu uso quando a frequência combinada de SARS-CoV-2 variantes nacionalmente é menor ou igual a 90%. Com base nessa revisão, **o Evusheld não está atualmente autorizado para uso nos EUA até novo aviso da Agência** [6].

Os dados avaliados mostram que é improvável que o Evusheld [seja ativo](#) contra certas variantes do SARS-CoV-2. De acordo com os [dados mais recentes do Covid Data Tracker](#) [7], essas variantes são responsáveis por mais de 90% das infecções atuais nos EUA. Isso significa que não se espera que o Evusheld forneça proteção contra o desenvolvimento de COVID-19 se exposto a essas variantes [8].

A ação da FDA teve o objetivo de limitar o uso do Evusheld evita a exposição dos pacientes a possíveis efeitos colaterais do Evusheld, como reações alérgicas, que podem

ser potencialmente graves, em um momento em que menos de 10% das variantes circulantes nos EUA que causam infecção são suscetíveis ao produto.

Os anticorpos monoclonais são proteínas produzidas em laboratório que imitam a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos nocivos, como vírus, como o SARS-CoV-2. E, como outros vírus, o SARS-CoV-2 pode sofrer mutações com o tempo, fazendo com que certos produtos não funcionem contra certas variantes.

2.2. Características do medicamento

Os anticorpos monoclonais do Evusheld® (tixagevimabe e cilgavimabe) são projetados para se ligarem à proteína spike do vírus SARS-CoV-2, de forma a impedir que o vírus entre nas células e cause a infecção da COVID-19. A tecnologia farmacêutica para a extensão de meia-vida, aumenta a durabilidade da ação em comparação com os anticorpos monoclonais convencionais. A associação foi projetada para reduzir o risco de resistência desenvolvida pelo novo coronavírus e suas variantes. Esse medicamento demonstrou neutralizar as variantes virais de surgimento recente do SARS-CoV-2, incluindo a variante Delta e Ômicron.

Esses anticorpos monoclonais se ligam a epítomos distintos do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike do Sars-CoV-2 e não se ligam a outros coronavírus humanos.

Tixagevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante composto por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas. Ele se liga ao domínio de ligação do receptor (RBD) na proteína Spike (S) do SARS-CoV-2. O anticorpo foi projetado para conter dois conjuntos de três substituições de aminoácidos que são chamados de TM (mutação tripla) e YTE.

Cilgavimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante composto por duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas. Ele se liga ao domínio de ligação do receptor (RBD) na proteína spike (S) do SARS-CoV-2. A cadeia pesada do anticorpo foi projetada para conter dois conjuntos de três substituições de aminoácidos que são chamados de TM (mutação tripla) e YTE.

2.3. Avaliação da Segunda Diretoria

É importante considerar que as pessoas imunocomprometidas são mais propensas a ter uma resposta imunológica menor à vacinação contra a COVID-19, também são mais vulneráveis a desenvolverem a infecção na forma grave, o que pode resultar em maior chance de hospitalizações quando comparado as pessoas saudáveis.

Outro ponto a sopesar é que há pessoas, as quais as vacinas contra a COVID-19 são contraindicadas para uso, por exemplo, indivíduos com histórico de reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) à vacina ou a qualquer um de seus componentes.

Hoje, temos um adequado arsenal de vacinas com inovação tecnológica na estratégia de profilaxia à COVID-19, bem como para o tratamento da Covid-19, temos os seguintes medicamentos aprovados: Baricitinibe, Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), Lagevrio (Molnupiravir), Veklury® (rendesivir) e Sotrovimabe, em que as atividades não foram impactadas pelo surgimento das novas variantes [\[9\]](#).

Com relação à justificativa para a reavaliação da autorização de uso emergencial do medicamento Evusheld® na profilaxia da Covid-19, considero que, no cenário

atual da pandemia, diante da progressão das mutações do Sars-Cov-2, conforme os dados do Genomahcov da Fiocruz, em fevereiro de 2023, a variante predominante no Brasil já é a Ômicron XBB [10].

Sendo assim, conforme os dados avaliados pela área técnica (GPBIO), é improvável que o medicamento Evusheld possua ação de neutralização contra as variantes do Sars-Cov-2 em circulação atualmente.

Assim, mais uma vez, destaco que é importante ampliar e atualizar o arsenal das estratégias farmacológicas para o enfrentamento da pandemia, em especial, aquelas capazes de atuar contra as variantes do novo coronavírus que circulam no Brasil.

Por fim, baseada na avaliação da totalidade das evidências científicas disponíveis, equilibrando os riscos conhecidos ou potenciais com os benefícios do medicamento para uso durante essa emergência de saúde pública e considerando:

- o atual contexto da pandemia;
- a necessidade de se manter atualizadas as ferramentas profiláticas e de tratamento;
- que a infecção com o SARS-CoV-2 pode causar doença grave, inclusive, colocando em risco a vida dos pacientes;

Entendo que, neste momento o medicamento Evusheld® não deva ser utilizado para o tratamento e profilaxia pré-exposição à COVID-19, uma vez que, os benefícios do uso do Evusheld® não mais superam os riscos na população ao qual ele foi indicado inicialmente.

Esta é a análise desta relatoria, e passo ao voto.

3. VOTO

Pelo exposto, voto pela **Suspensão** temporária da Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe) empresa Astrazeneca do Brasil Ltda, até que sejam apresentados novos dados que comprovem a eficácia do medicamento contra as variantes de preocupação do Sars-Cov-2 em circulação no Brasil.

Caso haja lotes do medicamento em território brasileiro, a empresa deve fazer a comunicação aos profissionais de saúde quanto à ineficácia do medicamento contra as variantes em circulação do Sars-Cov-2.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada.

Solicito a inclusão deste em Circuito Deliberativo para deliberação da Diretoria Colegiada.

REFERÊNCIAS

[1] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2> Acessado em 01/03/2023.

[2] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf Acessado em 02/03/2023.

[3] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2> Acessado em 02/03/2023.

[4] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2> Acessado em 02/03/2022.

[5] Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html> Acessado em 03/03/2023.

[6] Disponível em: <https://www.fda.gov/media/154704/download> Acessado em 03/03/2023.

[7] Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home> Acessado em 03/03/2023.

[8] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us> Acessado em 03/03/2023.

[9] Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos> Acessado em 03/03/2023.

[10] Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/> Acessado em 03/03/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/03/2023, às 15:07, 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 **2273207** e o código CRC **DAF27343**.