

VOTO Nº 031/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.935086/2021-77

Avalia a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, para o medicamento Evusheld (Tixagevimabe + Cilgavimabe) da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda.

Posição do Diretor: **FAVORÁVEL**

Área responsável: **GGMED, GGFIS e GFARM**

Relatora da matéria: **Meiruze Souza Freitas**

Relator deste voto: **Alex Machado Campos**

1. Relatório

Trata-se do processo Datavisa 25351.472416/2021-18, protocolado em 17/12/2021, pela ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - CNPJ 60.318.797/0001-00, referente ao assunto 11856 - Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, para o medicamento Evusheld (Tixagevimabe + Cilgavimabe).

Antes de destacar os aspectos específicos relacionados a essa nova autorização de uso emergencial, que será hoje deliberada por essa Diretoria Colegiada, gostaria de tecer alguns comentários importantes sobre o atual contexto da pandemia e o papel dessa Agência.

A Anvisa é reconhecidamente uma Agência que se distingue por promover e proteger a saúde da população brasileira, garantindo o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

Nesses quase dois anos de pandemia, diversas ações regulatórias foram adotadas para que, ao modular critérios técnicos e administrativos, fosse salvaguardado o acesso a produtos, vacinas e medicamentos fundamentais no combate ao Sars-Cov-2. Sempre sob a ótica da vigilância sanitária, sem descuidar do exame necessário da relação benefício risco de cada produto.

Trabalhamos incansavelmente nesses dois anos. Foram publicadas mais de quarenta Resoluções de Diretoria Colegiada, editadas diversas Notas Técnicas e concluídas muitas avaliações e aprovações de registros e autorizações temporárias de uso emergencial de vacinas e medicamentos contra a Covid-19.

Atualmente, existem quatro vacinas autorizadas no Brasil (vacina da Janssen; Coronavac; Vacina Oxford/Covishield da Fiocruz/AstraZeneca; e vacina Comirnaty), quatro medicamentos com aprovação de uso emergencial (Sotrovimabe, Casirivimabe + Imdevimabe, regdanvimabe e Baricitinibe) e somente um único medicamento registrado com indicação terapêutica para Covid-19 (Veklury - rendesivir).

Os resultados dos nossos esforços são, portanto, traduzidos no acesso a vacinas e medicamentos seguros e eficazes, que atuam diretamente na redução do número de hospitalizações e de mortes ocasionadas pela Covid-19, amenizando o impacto da pandemia em nosso país.

Vimos o número de mortes confirmadas diariamente chegar a mais de quatro mil óbitos em abril/2021 e cair para cerca de oitocentos óbitos segundo os últimos dados atualizados de fevereiro/2022¹.

E, apesar do aumento do número de casos observado em janeiro de 2022 em relação a outros momentos da pandemia, esse pico não se refletiu em mortalidade equivalente àquela observada em outros momentos. Análise realizada no município do Rio de Janeiro verificou que a "taxa de internação entre idosos não vacinados ou com vacinação incompleta foi 17 vezes a taxa de idosos internados com dose de reforço. Entre pessoas de 12 a 59 anos, a taxa entre não vacinados ou com vacinação incompleta foi 10 vezes a taxa de internados com dose de reforço", conforme [Boletim Epidemiológico de 24/01/2022](#). Achados como esse refletem a efetividade esperada para a vacinação da população em um momento que atingimos a cobertura de 72% da população com esquema primário completo segundo estimativa do ICICT/Fiocruz, porém também demonstram a necessidade de manutenção das medidas de redução da transmissão do vírus SARS-CoV-2. Além da vacinação completa, persiste a indicação da utilização de medidas não farmacológicas e isolamento dos casos suspeitos e confirmados da doença.

Alguns levantamentos apontam que, em geral, de cada 10 paciente internados, 8 ou 9 não são vacinados (<https://butantan.gov.br/noticias/no-brasil-96-das-mortes-por-covid-19-sao-de-quem-nao-tomou-vacina-so-imunizacao-coletiva-pode-controlar-a-pandemia>) e os outros dois pacientes que são vacinados, na maioria das vezes são extremamente frágeis, com comorbidades ou idosos². Tais dados reforçam a importância da vacinação e a centralidade dessa medida no combate à pandemia.

Não obstante, não podemos esquecer dos grupos populacionais mais vulneráveis, aqueles que possuem comprometimento do sistema imunológico e que, portanto, podem não apresentar uma resposta imunológica adequada à vacinação contra a COVID-19 ou aqueles para os quais a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível não é recomendada. Para esses indivíduos, a vacinação pode não ser uma opção ou, em mesmo sendo, pode não atingir os patamares de proteção necessários à prevenção de morbimortalidade associada à infecção.

De acordo com a Nota Técnica 24, de 10 de fevereiro de 2022, do ICICT/Fiocruz (https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/nota_tecnica_24_monitoracovid.pdf), ainda existe no Brasil uma epidemia de não vacinados que lotam os hospitais, sufocam os serviços de saúde e impossibilitam atendimento de outros problemas de saúde.

Destaca-se que esse cenário pode facilitar a circulação e surgimento de novas variantes e a instalação destas novas variantes provoca maior mortalidade e internações na população, sobretudo na parcela não vacinada.

Um artigo elaborado em parceria entre docentes do Instituto Federal da Paraíba (IFPB) e a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) comprovou que o avanço da vacinação contra Covid-19 no Brasil levou a uma redução de 96,44% no número de mortes causadas pela doença. O texto foi, inclusive, aceito para publicação em uma das mais renomadas revistas científicas internacionais - Fractals³.

Outro dado importante, divulgado por meio de Nota da Fiocruz, indica que, considerando os piores períodos da pandemia, a letalidade da Covid-19 chegou a cerca de 4%; porém, com a variante Ômicron, o pico de letalidade até o momento é de apenas 0,4%.

Segundo a mesma Nota, em pessoas vacinadas e sem complicações prévias, a doença parece seguir um curso mais brando. No entanto, em pessoas não vacinadas e mesmo sem comorbidades ou fatores de risco, essa variante apresenta um risco de internação e óbito⁴.

Portanto, são justamente esses, os não vacinados por motivos de contraindicação e os imunocomprometidos, que constituem a população alvo do medicamento ora em discussão por essa Diretoria Colegiada.

Trata-se do produto Evusheld, composto pelos anticorpos monoclonais tixagevimabe e cilgavimabe, para a profilaxia de Covid-19. Assim, estamos tratando do primeiro medicamento cuja indicação terapêutica está no campo da prevenção da infecção e não do tratamento. Preciso reforçar: o uso desse medicamento em nada se confunde com o papel das vacinas já autorizadas pela Agência e em amplo uso em nosso país. Seu papel é preencher uma lacuna importante ao permitir a prevenção da doença em pessoas que, de alguma forma, a proteção oferecida pelas vacinas não é alcançada em sua plenitude.

Como já bem exposto pela relatora e pelas áreas técnicas, a justificativa para o uso emergencial de Evusheld e a respectiva avaliação de risco-benefício consideraram o cenário da pandemia e do uso do produto na profilaxia da Covid-19. O medicamento ora em deliberação proporciona eficácia não dependente da integridade do sistema imune do indivíduo, proporcionando uma ferramenta adicional para ajudar a minimizar riscos individuais, minimizar surtos e controlar a disseminação da doença na pandemia atual.

No cenário profilático, ou seja, da prevenção, estão disponíveis, até o momento, somente as vacinas, sendo que nenhum outro produto com a indicação proposta está disponível no país, ficando desassistidas aquelas pessoas que não montam uma resposta adequada às vacinas ou que estejam impossibilitadas de seu uso por intolerância a algum de seus componentes.

Existe, assim, uma população cuja necessidade médica ainda não foi completamente atendida. São adultos e crianças (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) com comprometimento imunológico moderado a grave, que não apresentam uma resposta adequada às vacinas, ou que estão impossibilitados de utilizá-las por intolerância a algum de seus componentes.

Dados da literatura apontam que cerca de 2% da população global é considerada em risco aumentado de uma resposta inadequada a uma vacina contra a COVID-19. Evidências emergentes indicam que proteger populações vulneráveis de contrair a COVID-19 pode ajudar a prevenir a evolução viral, que é um fator importante no surgimento de variantes^{5,6}.

Destarte, a deliberação de hoje vai ao encontro dessa lacuna médica e constitui mais uma opção profilática no enfrentamento à Covid-19 pela população brasileira, constituindo importante alternativa indicada ao uso preventivo.

Importante reforçar que o medicamento Evusheld possui indicação de uso específica e limitada à população alvo descrita em seu texto de bula (aqueles que não estão atualmente infectados com o vírus SARS-CoV-2 e que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com o vírus e que tenham comprometimento do sistema imunológico moderado a grave devido a uma condição médica e/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, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19), não sendo proposto como alternativa preventiva a qualquer indivíduo.

Portanto, para a população geral, elegível à vacinação, a imunização permanece sendo a melhor forma de prevenção à infecção pelo Sars-Cov-2, assim como aos impactos da doença, como hospitalização e óbito.

A presente avaliação vai também ao encontro dos anseios da sociedade civil e médica brasileira, como pode ser evidenciado em entrevista concedida pelo vice-presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Alexandre Naime Barbosa, ao destacar que "Essas medicações são muito aguardadas, porque existe um subgrupo de pessoas em que as vacinas têm menor efetividade, como aquelas com comorbidades e, principalmente, imunossuprimidas", afirmou o também professor da Unesp⁷.

Desta feita, apesar de, pela primeira vez em dois anos, falar-se no início do fim da pandemia, diante das incertezas que revestem o cenário epidemiológico do Brasil e do mundo e que dificultam as previsões quanto ao curso da pandemia, precisamos sempre adotar todas as estratégias possíveis, no campo da prevenção e do tratamento.

Por fim, reforço que o nosso empenho e dedicação permanecem, buscando sempre a aprovação de produtos que podem fazer a diferença na defesa da vida e da saúde da população brasileira.

2. Análise

Os aspectos de segurança, eficácia e qualidade do medicamento Evusheld (Tixagevimabe + Cilgavimabe) foram analisados de forma minuciosa, seguindo rigorosamente os critérios científicos, as balizas regulatórias da Agência e os importantes guias internacionais.

As análises técnicas caminharam para compreender a relação benefício-risco do medicamento, considerando suas peculiaridades e o cenário nacional, apontando para a superação dos riscos e prevalência dos benefícios, conforme bem explicitado no Voto da relatora e nas apresentações conduzidas pelas áreas técnicas.

Ressalto, particularmente, os aspectos relacionados à Gerência de Farmacovigilância (GFARM), que supervisiono na Quinta Diretoria, a qual se manifestou por meio do PARECER N° 1/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (SEI n° 1786289).

De acordo com o referido Parecer, não foram listados riscos identificados ou

riscos potenciais importantes que impactem na segurança do medicamento avaliado.

O Plano de Gerenciamento de Risco submetido pela empresa Astrazeneca do Brasil Ltda apresentou-se em conformidade com os requisitos regulatórios de Farmacovigilância e de autorização temporária de uso emergencial.

A empresa irá monitorar mudanças no perfil benefício risco por meio de atividades de Farmacovigilância de rotina como ações de detecção e gerenciamento de sinais de segurança.

Adicionalmente, no período de pós autorização, também serão implementadas atividades de intensificação da Farmacovigilância, tais como:

- Notificação de eventos adversos graves à Anvisa em até 24 horas, em conformidade com a RDC nº 475/2021. Essas notificações serão enviadas pelo sistema eletrônico de notificações de eventos adversos a medicamentos e vacinas – VigiMed.

- Encaminhamento do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), no formato estabelecido pela Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020, que “dispõe sobre o RPBR a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano”, em periodicidade estabelecida pela Anvisa, que, atualmente, é trimestral. Complementarmente à esta medida, a empresa também enviará um sumário mensal das notificações de eventos adversos recebidos.

- Disponibilização das bulas aprovadas no website da empresa, contribuindo para a comunicação do risco.

- Realização de estudo pós-autorização, a fim de monitorar o perfil benefício-risco do medicamento.

Deve-se ter em mente que, para qualquer medicamento, existe um risco associado ao seu uso. Por este motivo, deve-se observar as informações de bula para a prescrição e uso do medicamento. Adicionalmente, medidas de minimização de risco adicionais poderão ser implementadas após a concessão da autorização de uso emergencial, caso as atividades já propostas se mostrem insuficientes para gerenciar as preocupações de segurança.

Por fim, destaco que as vacinas provaram ser a melhor defesa disponível contra a COVID-19. No entanto, existem certos indivíduos imunocomprometidos que podem não apresentar uma resposta imune adequada à vacinação COVID-19, ou aqueles que têm um histórico de reações adversas graves a uma vacina e, portanto, não podem recebê-la, precisando de uma opção de prevenção alternativa. A deliberação de hoje autoriza o uso da combinação de dois anticorpos monoclonais para reduzir o risco de desenvolver COVID-19 nesses indivíduos.

E reforço o já pontuado pela relatora da matéria: a prevenção pré-exposição com o medicamento Evusheld não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada. A Anvisa já aprovou quatro vacinas para prevenir a COVID-19 e os resultados clínicos graves associados a infecções pelo Sars-Cov-2, incluindo hospitalização e morte. Portanto, insto que todos se vacinem, sempre que elegíveis. A vacina salva vidas e protege a coletividade, constituindo-se em uma importante ferramenta custo-efetiva no combate a doenças infecciosas.

E se a responsabilidade social não motiva as pessoas a se vacinarem, também existe a questão das novas variantes. [As evidências sugerem](#) que as pessoas cujo sistema imunológico não responde adequadamente à infecção podem proporcionar um ambiente ideal para mutações.

Em outras palavras, proteger os membros mais vulneráveis da sociedade é, em última análise, a melhor maneira de proteger toda a sociedade.

Destaco que o produto Evusheld não é autorizado para o tratamento de COVID-19 ou para a 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.

Portanto, a combinação de anticorpos monoclonais em deliberação por esse Colegiado representa mais uma opção à prevenção da doença, sendo indicado para um público-alvo específico e que em nada se confunde aos indivíduos elegíveis à imunização, com perfil de benefício/risco favorável e a eficácia comprovada em uma população de alto risco, suportando o uso de Evusheld como um tratamento profilático para COVID-19 nas populações pretendidas.

3. Voto

Diante do exposto e considerando:

- As conclusões técnicas dos especialistas da Anvisa, que apontam para o atendimento dos necessários critérios de segurança, eficácia e qualidade do medicamento;
- A missão institucional da Anvisa de promover e proteger a saúde da população;
- O status regulatório de aprovação do medicamento por outras autoridades sanitárias estrangeiras;
- A necessidade médica não atendida devido à ausência de alternativas terapêuticas para pessoas imunossuprimidas ou que possuem intolerância a componentes das vacinas contra Covid-19;
- A importância do acesso a medicamentos que atuem na profilaxia pré-exposição de COVID-19 aos indivíduos indicados ao uso do produto;
- O atendimento às normas que tratam da autorização de uso emergencial de medicamentos; e
- Os benefícios conhecidos e potenciais do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe), quando utilizados de acordo com a autorização concedida por esta Agência, superam seus riscos conhecidos e potenciais.

Acompanho a relatora e VOTO por AUTORIZAR o uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe) da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda.

Referências Bibliográficas

1. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&uniformYAxis=0&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=New+per+day&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA>

2. Griffin, 2021. BMJ 2021;374:n2074

3. <https://www.ifpb.edu.br/noticias/2022/02/pesquisa-comprova-reducao-de-96-44-nas-mortes-por-covid-19-devido-a-vacina/artigo-fractals-prof-ifpb-patos.pdf>
4. https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/nota_tecnica_24_monitoracovid.pdf
5. Oliver, S. Data and clinical considerations for additional doses in immunocompromised people. ACIP Meeting July 22, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>. [Last accessed: December 2021].
6. Corey L, et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. N Engl J Med. 2021; 385:562-566. DOI: 10.1056/NEJMs2104756.
7. <https://www.metropoles.com/brasil/por-que-a-omicron-aumenta-necessidade-de-aprovacao-de-novos-antivirais>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 24/02/2022, às 12:36, 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 **1790447** e o código CRC **DC75DC28**.