

VOTO Nº 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.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. **Relatório**

No dia 17 de dezembro de 2021, por meio do sistema DATAVISA, expediente nº 7770123/21-2, foi protocolada pela empresa Astrazeneca do Brasil Ltda a solicitação de Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, para o medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe).

No mesmo dia do protocolo, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) iniciaram suas avaliações, simultaneamente, com a urgência que a solicitação requer. As avaliações dessas Gerências Gerais estão presentes nos pareceres emitidos nos autos do processo administrativo.

A proposta para a deliberação nesta Diretoria Colegiada refere-se aos resultados das avaliações, relatadas por esta Segunda Diretoria, referente ao medicamento anticorpo monoclonal uso sistêmico 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: Gartnavagen, Sodertalje, 151 85 – Suécia)

- Indicação:

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 proposta:

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.

2. **Análise**

A previsão legal para autorização de uso emergencial de medicamentos está prevista na Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 475, de 10 de março de 2021, que estabeleceu 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 emergência de saúde pública de importância nacional, decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nessa estratégia 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 é um instrumento regulatório importante para 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 3 (três) áreas da Anvisa. A avaliação da autorização de uso emergencial deste medicamento envolveu uma rigorosa avaliação das condições de boas práticas de fabricação, dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como os dados adicionais sobre segurança, eficácia, qualidade e o plano de gerenciamento de riscos.

Convergente com outras autoridades regulatórias e alinhada às ações de promoção para ampliar o acesso a medicamentos para o combate da Covid-19, foram realizadas reuniões prévias com a empresa antes da submissão dos dados e estudos.

2.1 - Cenário Internacional

No cenário internacional o medicamento Evusheld® possui aprovação para uso emergencial nos Estados Unidos, França, Israel, Itália, Barein, Egito e Emirados Árabes Unidos.

Esse medicamento foi a primeira terapia de anticorpos monoclonais autorizada pela Agência Reguladora dos Estados Unidos para profilaxia pré-exposição de COVID-19. Outras terapias com anticorpos monoclonais foram autorizadas para o tratamento pós-exposição ao vírus SARS-CoV-2.

O Evusheld® (tixagevimab / cilgavimab) está atualmente em análise pela Agência Europeia de medicamentos [\[1\]](#).

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 neutraliza 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.

As substituições de TM incluem: uma leucina por uma fenilalanina no resíduo 248, uma leucina por um ácido glutâmico no resíduo 249 e uma prolina por uma serina no resíduo 345. Estas alterações visam reduzir a função efetora do anticorpo e o risco potencial de aumento da doença dependente de anticorpos. As substituições YTE incluem: uma metionina por uma tirosina no resíduo 266, uma serina por uma treonina no resíduo 268 e uma treonina por um ácido glutâmico no resíduo 270. As substituições YTE visam estender a meia-vida do anticorpo.

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 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.

As substituições de TM incluem: uma leucina por uma fenilalanina no resíduo 248, uma leucina por um ácido glutâmico no resíduo 249 e uma prolina por uma serina no resíduo 345. Estas alterações visam reduzir a função efetora do anticorpo. As substituições YTE incluem: uma metionina por uma tirosina no resíduo 266, uma serina por uma treonina no resíduo 268 e uma treonina por um ácido glutâmico no resíduo 270. As substituições YTE visam introduzir um aumento de afinidade ao receptor Fc neonatal (FcRn) e então estender a meia-vida do anticorpo. Cilgavimabe tem principalmente glicanos do tipo complexo biantenário N-ligados na cadeia pesada.

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.

2.3 Pareceres das áreas técnicas

Registro as conclusões apresentadas nos pareceres técnicos das áreas:

2.3.a - Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a empresa apresentou, neste pedido de uso emergencial, a documentação exigida no Guia n° 49/2021, juntamente com as certificações de boas práticas de fabricação concedidas pela Anvisa ou por parceiros membros do Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica - PIC/S, o que permitiu a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitir o PARECER N° 21/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e DESPACHO N° 58/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA que informa o seguinte:

A empresa sul-coreana Samsung Biologics Co. Ltd. será responsável pela quase totalidade das etapas fabris. Ela é uma terceirista cadastrada junto à GGFIS sob n° A.1327, localizada no endereço: 300, Songdo Bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon, 21987.

A Samsung irá realizar os passos desde o armazenamento e descongelamento dos bancos de células de trabalho e obtenção dos IFAs até a obtenção do produto estéril a granel, ou seja, na forma de frascos envasados e não rotulados, que então seguem para finalização nos seguintes sites:

- Sharp Corporation: 7451 Keebler Way, Allentown, Pensilvânia 18106/EUA. Certificada para Produtos estéreis: embalagem secundária a pedido da Astrazeneca conforme RE 1.115 de 16 de abril de 2020, publicada no DOU de 20 de abril de 2020.
- AstraZeneca AB, Forskargatan 18, Sodertalje, 151 85, Suécia. Cadastro A.0047, regularizada para a atividade e tipo de produto do escopo acima pela RE 1.023, de 08 de abril de 2020, publicada no DOU, de 13 de abril 2020.
- AstraZeneca AB, Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Suécia. Cadastro A.0046, também certificada pela RE 1.023, de 2020 para o granel de produtos estéreis – pós liofilizados.

Desta forma, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária concluiu que, considerando o cenário pandêmico e de emergência em Saúde Pública, bem como toda a documentação apresentada, a fabricante Samsung Biologics Co. Ltd. (Coreia do Sul) cumpre os requisitos de Boas Práticas de Fabricação requeridos pelo Guia 49, de 2020, e se posicionou de forma favorável à Autorização de Uso Emergencial do medicamento biológico Evusheld® no combate à pandemia de Covid-19.

2.3.b - Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Quanto à avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, o PARECER N° 1/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, emitido pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), concluiu que a análise do Plano de Gerenciamento de Risco (Versão 1) apresentado no expediente n° 0309182/22-1, processo 25351.472416/2021-18, referente à solicitação de autorização para uso emergencial do medicamento Evusheld® (tixagevimabe e cilgavimabe), foi finalizada, apontando algumas considerações, a saber:

- as notificações de eventos adversos graves a este medicamento deverão seguir o disposto na RDC nº 475, de 2021;
- após o início da comercialização a empresa deverá apresentar relatórios mensais de segurança adicionalmente aos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco, com os seguintes itens: número de relatos de eventos adversos recebidos durante o intervalo do relatório e cumulativos, por HLT e SOC; resumo da análise dos eventos adversos submetidos durante o intervalo do relatório; novos problemas de segurança identificados no intervalo do relatório; sinais em andamento e fechados no intervalo do relatório; casos relevantes, incluindo análises O/E, de preocupações de segurança descritas no Plano de Gerenciamento de Risco, e casos fatais; considerações em relação à avaliação benefício/risco; e ações de segurança adotadas desde o último relatório;
- o relatório de segurança não substitui, mas complementa a submissão dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco. A necessidade da continuação da submissão do relatório de segurança mensal será reavaliada com base na experiência pós-mercado;
- os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco deverão ser encaminhados trimestralmente;
- que sejam disponibilizadas no site da empresa, as bulas do paciente e do profissional de saúde, como medida de minimização de risco. E que esta medida conste na próxima versão do Plano de Gerenciamento de Risco do medicamento Evusheld®;

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 nº 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.

2.3.c - Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO)/Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

Quanto à avaliação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) emitiu o PARECER Nº 1/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, ao qual faço alguns destaques abaixo.

Inicialmente, para a avaliação do controle de qualidade da substância ativa, a GPBIO retrata que considerou a avaliação feita pela Agência Norte-Americana (FDA) das especificações que foram ajustadas para comercialização nos EUA, incluindo especificação para picos básicos e estreitamento dos limites para pico principal e picos ácidos, portanto, para o Brasil a empresa também deverá adotar, no mínimo, as mesmas especificações aprovadas nos EUA, ou seja: Pico principal $\geq 65\%$; picos ácidos $\leq 30\%$; e picos básicos $\leq 15\%$ para liberação de ambas as substâncias ativas e Pico principal $\geq 60\%$; picos ácidos $\leq 35\%$; e picos básicos $\leq 15\%$ para estabilidade de ambas as substâncias ativas.

Ainda, com relação às especificações para potência das substâncias ativas para a liberação e para a estabilidade, considerando os resultados obtidos nas análises de lotes e teste de estabilidade, os limites inicialmente propostos pela empresa também se mostraram

amplios. Entretanto, como resultado da avaliação pela feita pela FDA, as especificações foram ajustadas para comercialização nos EUA, com estreitamento dos limites aceitos para o teste de potência. Portanto, para o Brasil a empresa também deverá adotar, no mínimo, as mesmas especificações aprovadas nos EUA: 65 a 130% de potência relativa para liberação e estabilidade de ambas as substâncias ativas.

De acordo com a documentação submetida, a GPBIO considerou que as substâncias ativas demonstram possuir os estudos essenciais à produção e manutenção da qualidade do produto acabado. A abordagem apresentada pela empresa foi considerada aceitável no contexto do uso emergencial. Considerou que as substâncias ativas tixagevimabe e cilgavimabe possuem padrões de qualidade satisfatórios e aceitáveis no cenário corrente de pandemia.

Para o produto acabado, a GPBIO também considerou as especificações propostas para determinados testes em faixas muito amplas que os resultados dos lotes clínicos, comerciais e de estabilidade. Assim para autorização de uso emergencial no Brasil, a empresa deverá alinhar as especificações dos testes de cIEF e potência às faixas mais estreitas de acordo com as aprovadas pela FDA.

Segundo a GPBIO, à medida que a empresa for gerando mais dados de qualidade para as especificações do produto, estas devem ser submetidas à Anvisa para apreciação e revisão dos dados de liberação e estabilidade, para melhor ajuste às faixas clínicas.

Quanto à estabilidade do medicamento e definição do prazo de validade, a GPBIO avaliou os resultados dos estudos em condições aceleradas, de estresse e de longa duração (em andamento) para os produtos acabados tixagevimabe e cilgavimabe, dando suporte ao prazo de validade de 18 meses, quando conservado em temperatura de 2 a 8°C. Para a confirmação e adequação deste prazo, a empresa deve continuar monitorando o produto no estudo de estabilidade de longa duração em andamento, e estes dados devem ser apresentados à Anvisa no momento do registro do produto ou tão logo estejam disponíveis.

Em síntese, quanto à qualidade dos produtos terminados, a GPBIO concluiu que estes possuem padrões satisfatórios e aceitáveis no contexto atual.

Quanto à eficácia do medicamento, a partir da totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados do estudo clínico PROVENT (NCT04625725), um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de EVUSHELD® administrado como profilaxia pré-exposição ao SARS-CoV-2 contra o desenvolvimento da Covid-19 sintomática, pode-se concluir que EVUSHELD® é eficaz para uso como profilaxia pré-exposição para COVID-19 em adultos e indivíduos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais com peso mínimo de 40 kg) que não estão infectados pelo SARS-CoV-2 e que não tiveram contato recente com indivíduo infectado. Sendo assim, os benefícios conhecidos e potenciais do EVUSHELD®, quando usado para a profilaxia pré-exposição da COVID-19, superaram os riscos conhecidos e potenciais do produto.

No estudo clínico PROVENT (NCT04625725) a administração de EVUSHELD® resultou em uma redução de 77% na incidência de doença sintomática positiva para SARS-CoV-2 RT-PCR, e, redução de 69% do risco de morte por qualquer causa em comparação com o placebo.

Os dados de eficácia para o acompanhamento, demonstraram uma redução de risco de 83% para incidência de doença sintomática por SARS-CoV-2 (RT-PCR positiva), e, redução do risco relativo em 3 a 6 meses (88%) semelhante à redução do risco relativo em 0-3 meses (79%), indicando que a eficácia protetora de Evusheld® pode durar seis meses.

Embora esses dados tenham sido limitados, eventos além de 6 meses em sujeitos do braço EVUSHELD® versus placebo sugerem que a eficácia protetora pode não se estender além de seis meses.

Para comprovação da eficácia, também foram apresentados dados do estudo STORM CHASER, de Fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, para avaliação da eficácia pós-exposição ao Sars-CoV-2, com EVUSHELD® administrado como profilaxia pós-exposição contra o desenvolvimento de infecção sintomática por SARS-CoV-2 em indivíduos não vacinados após exposição potencial (dentro de 8 dias) a um indivíduo identificado com infecção por SARS-CoV-2 positiva confirmada em laboratório. A análise de eficácia primária, comparação da incidência do primeiro caso de um indivíduo de doença sintomática para SARS-CoV-2 RT-PCR positiva que ocorreu após a dose e antes do dia 183, não mostrou dados significativos para o uso de EVUSHELD® nesses casos comparado com placebo, com 23 casos de COVID-19 no braço EVUSHELD® (3,1%) e 17 casos no braço placebo (4,6%) (redução do risco relativo de apenas 33%).

Em relação à avaliação dos riscos conhecidos e potenciais, o banco de dados de segurança geral para EVUSHELD® é composto por mais de 4.220 indivíduos que receberam a dose de tixagevimabe 150 mg e cilgavimabe 150 mg, por via intramuscular, com dados de segurança de acompanhamento de 6 (seis) meses. No geral, a segurança foi semelhante entre os receptores de EVUSHELD® e placebo.

Foi observado um desequilíbrio no número de eventos adversos cardíacos graves no estudo PROVENT, particularmente eventos de infarto do miocárdio (0,23%) e insuficiência cardíaca (0,17%) nos indivíduos que receberam EVUSHELD® de acordo com os dados de acompanhamento até o dia 183. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação causal entre o medicamento e os Eventos Adversos Graves (EAGs) de infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca. Os outros eventos adversos importantes preocupantes foram reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia. Em geral, as reações de hipersensibilidade relatadas foram reações leves a moderadas no local da injeção (3% dos sujeitos tratados com EVUSHELD®). Para mitigar o risco de reações de hipersensibilidade, é recomendável que os indivíduos devem ser monitorados clinicamente por pelo menos uma hora após a administração de EVUSHELD®.

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.

Espera-se que o EVUSHELD® mantenha o monitoramento de atividade contra as variantes do SARS-CoV-2, incluindo Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Epsilon (B.1.427 e B.1.429), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Mu (B.1.621) e Zeta (P.2), e variantes de preocupação, Delta (B.1.617 .2 e AY), com base em dados de neutralização apresentados no dossiê do produto. A suscetibilidade da variante Ômicron (B.1.1.529) recentemente identificada ao cilgavimabe, tixagevimabe e tixagevimabe + cilgavimabe ainda não foi determinada clinicamente. No entanto, foram apresentados dados de que o medicamento mantém atividade neutralizante reduzida in vitro.

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

Uma vez que o estudo clínico que avaliou a eficácia pós-exposição ao SARS-CoV-2 (STORM CHASER) não atingiu seu objetivo primário para profilaxia pós-exposição e o

benefício desta dose de EVUSHELD® para o tratamento da COVID-19 não foi comprovado, **EVUSHELD® não está autorizado para profilaxia ou tratamento pós-exposição**. Desta forma, o uso de EVUSHELD® deve se limitar a indivíduos com comprometimento imunológico moderado a grave que podem não apresentar uma resposta imune adequada à vacinação contra a COVID-19 ou indivíduos para os quais a vacinação contra a COVID-19 não é recomendada devido a uma reação adversa grave a uma vacina COVID-19 ou a seus componentes.

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".

Em termos de segurança, os eventos adversos identificados foram em sua maioria leves a moderados e manejáveis, com um bom perfil de segurança para o produto.

2.4 - Avaliação da Segunda Diretoria

Antes de passar a análise mais detalhada dessa relatoria, 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, no entanto, nenhum outro produto está disponível no país com essa finalidade, ficando desassistidas aquelas pessoas que não desenvolvem uma resposta imunológica adequada às vacinas ou que possuem alguma contraindicação para a imunização por intolerância a algum componente das vacinas.

Com relação à justificativa para a autorização de uso emergencial do medicamento Evusheld® na profilaxia da Covid-19, considero que, no cenário da pandemia, o uso de um novo produto na profilaxia da COVID-19 pode proporcionar mais uma estratégia para a proteção da população, em especial, considerando que a sua atuação 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.

O Evusheld® é uma combinação de dois anticorpos, que se destina a ser administrado antes da exposição, "profilaxia pré-exposição". A combinação de anticorpos monoclonais (tixagevimabe + cilgavimabe), desenhados para terem uma meia vida prolongada, com capacidade de neutralizar variantes de preocupação atuais, para uso em administração intramuscular, possui um o perfil de benefício/risco favorável e eficácia para uma população de alto risco com indicação de uso de um tratamento profilático para COVID-19, portanto, espera-se que o uso desse medicamento reduza a necessidade de hospitalização em pacientes com COVID-19 leve a moderado.

Após a avaliação dos pareceres da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (GGFIS) 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 qualidade ou na segurança deste medicamento. Novos dados 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.

Assim, caso seja autorizada hoje, possibilitaremos a adição de uma nova estratégia para a profilaxia no portfólio dos procedimentos médicos para reduzir os danos da pandemia.

Em um protocolo de autorização de uso emergencial são avaliadas todas as evidências científicas disponíveis e equilibradas cuidadosamente os riscos com os respectivos benefícios, conhecidos ou potenciais. Esclareço que os dados clínicos disponíveis para o Evusheld® são limitados e alerto que podem ocorrer eventos adversos que ainda não foram relatados. Contudo, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes pelo estágio de desenvolvimento do Evusheld®, essa Relatoria entende, baseada na totalidade das evidências apresentadas e nos dados complementares pré-clínicos e clínicos, 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 mínimos de qualidade, segurança e eficácia para ser autorizado e permitido o uso emergencial no Brasil.

Não obstante, alerto que:

1 - a Anvisa não está autorizando o uso de Evusheld® para tratamento da COVID-19 ou para profilaxia pós-exposição da COVID-19 em indivíduos que foram expostos a alguém infectado pelo SARS-CoV-2;

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

3 - 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;

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

5- Ao prescrever o Evusheld® como opção de tratamento profilático, os profissionais de saúde devem considerar, quando disponíveis, os dados quanto a prevalência de variantes do SARS-CoV-2 em sua região.

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. atualizar a documentação do processo de Autorização de Uso Emergencial para adequar as especificações de liberação e estabilidade para os testes de cIEF e potência de ambas as substâncias ativas e do produto terminado às faixas aprovadas na autoridade sanitária americana (FDA);
3. 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;
4. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
5. monitorar o perfil de segurança e eficácia do medicamento frente às novas cepas variantes do novo coronavírus;
6. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança do medicamento; e
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 do avanço da campanha de vacinação em curso no Brasil, ainda existe uma 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.

Ressalta-se que esta autorização, caso aprovada pela DICOL, será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização definitiva, ou seja, o registro sanitário.

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.

Lembro que quanto mais o vírus causador da COVID-19 circula, mais chances este tem de sofrer mutações e resultar em variantes de preocupação para a saúde pública. Neste contexto, é muito importante que as pessoas reduzam o risco de exposição ao vírus, como o uso das máscaras e a higienização das mãos, e, sempre que possível, mantenha os ambientes bem ventilados e evite a aglomerações, bem como, se vacinem contra a COVID-19 (com todas as doses necessárias, segundo o esquema de vacinação).

Ressalto que mesmo no cenário da adoção das medidas preventivas e da vacinação, acredito, por todos os pontos avaliados até o momento, que os anticorpos monoclonais também são ferramentas potenciais para combater os agravos da COVID-19, e considero que a profilaxia pré-exposição à Covid-19 pode ser uma arma particularmente importante para proteger os mais vulneráveis, e os que estão em alto risco de serem hospitalizados ou de óbito, como pessoas com leucemia, imunodeficiências primárias ou adquiridas ou aquelas submetidas a tratamentos imunossupressores, como os pacientes transplantados.

Assim, mais uma vez, destaco que é importante ampliar 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 ampliar as ferramentas profiláticas;
- que a infecção com o SARS-CoV-2 pode causar doença grave, inclusive, colocando em risco a vida dos pacientes;
- que o medicamento é indicado para pessoas que possuem comprometimento imunológico que podem não apresentar resposta imunológica adequada por meio da vacinação;
- as análises realizadas pelas áreas técnicas da Anvisa; e
- as autorizações já emitidas por outras autoridades regulatórias.

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. Assim sendo, 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 Autorização temporária do Uso Emergencial do medicamento Evusheld® (Tixagevimabe + Cilgavimabe) empresa Astrazeneca do Brasil Ltda.

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

[1] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments> .



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/02/2022, às 10:57, 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 **1789644** e o código CRC **0E9471D3**.

Referência: Processo nº 25351.935086/2021-77

SEI nº 1789644