

PARECER TÉCNICO- CIENTÍFICO

Anticorpo monoclonal de longa ação para prevenção de COVID-19

*AZD7442, (EVUSHELD® –
TIXAGEVIMAB E CILGAVIMAB)*

AstraZeneca

Abril, 2022

Versão 2.0

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
RESUMO EXECUTIVO.....	7
1 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL.....	10
1.1 Características clínicas da COVID-19	10
1.2 Epidemiologia.....	13
1.3 Diagnóstico	14
1.4 Prevenção e tratamento.....	15
1.5 Carga da doença e necessidades não-atendidas	23
2 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA	28
2.1 Características da tecnologia.....	28
2.2 Situação regulatória da tecnologia.....	31
2.3 Indicação proposta para incorporação	31
2.4 Preço proposto para incorporação.....	31
3 COMPARADORES PARA ESTA AVALIAÇÃO	32
4 USO DA TECNOLOGIA	33
4.1 Recomendações por agências internacionais de ATS	33
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA	34
5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes	34
5.2 Síntese das evidências	36
5.3 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência	47
5.4 Discussão da evidência científica	48
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE.....	51
6.1 Resumo das características da análise de custo-utilidade.....	51
6.2 Objetivo	51
6.3 População-alvo	52
6.4 Perspectiva	52
6.5 Intervenção e comparador	52
6.6 Horizonte temporal.....	53
6.7 Taxa de desconto	53
6.8 Estrutura do modelo.....	53
6.9 Parâmetros demográficos.....	54
6.10 Parâmetros clínicos	54

6.11	Parâmetros de custos e uso de recursos	60
6.12	Utilidade	63
6.13	Parâmetros para análise de sensibilidade	65
6.14	Resultados	65
6.15	Discussão do estudo de custo-utilidade	69
7	 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	71
7.1	Resumo das características da análise de impacto orçamentário	71
7.2	Objetivo	71
7.3	Intervenção e comparador	71
7.4	População-alvo	72
7.5	Perspectiva	72
7.6	Horizonte temporal.....	72
7.7	Taxa de desconto	72
7.8	Estrutura do modelo.....	72
7.9	Parâmetros demográficos.....	73
7.10	Parâmetros epidemiológicos.....	73
7.11	Taxa de difusão.....	75
7.12	Parâmetros clínicos	75
7.13	Parâmetros de custos e uso de recursos	75
7.14	Parâmetros para análise de sensibilidade	76
7.15	Resultados	76
7.16	Discussão da análise de impacto orçamentário	78
8	 CONCLUSÃO	80
9	 REFERÊNCIAS.....	83
10	 APÊNDICES.....	94
	Apêndice I: Estratégia de busca de evidências utilizada em cada base de dados	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da progressão da COVID-19 e principais parâmetros laboratoriais.	11
Figura 2. Distribuição dos casos (cumulativo) confirmados de COVID-19.	13
Figura 3. Esquemática e medicamentos utilizados para o uso de IOT.	18
Figura 4. Representação esquemática do mecanismo de ação de AZD7442.	29
Figura 5. Fluxograma PRISMA (82).	37
Figura 6. Redução relativa no risco (RRR) da doença sintomática por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva com AZD7442 versus placebo por características da linha de base, corte de dados em 6 meses. ...	44
Figura 7. Redução relativa no risco (RRR) da doença sintomática por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva com AZD7442 versus placebo por subgrupos de comorbidades, corte de dados de 6 meses.	45
Figura 8. Julgamento do risco de viés para os principais desfechos de PROVENT segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)	47
Figura 9. Modelo esquemático do modelo utilizado para análise de custo-utilidade do tratamento profilático de COVID-19 com AZD7442.	54
Figura 10. Gráfico de Tornado para AZD7442.	68
Figura 11. Plano de custo-utilidade AZD7442.	69
Figura 12. Estrutura do modelo de árvore de decisão para análise de impacto orçamentário de AZD7442 para profilaxia de COVID-19.	73
Figura 13. Gráfico de Tornado para AZD7442 versus ausência de profilaxia.	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos recomendados para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados	18
Tabela 2. Estratégias de medicamentos para analgo-sedação no cenário de escassez.....	20
Tabela 3. Preço proposto para incorporação	31
Tabela 4. Características dos participantes de PROVENT	40
Tabela 5. Resultados dos principais desfechos de eficácia do estudo PROVENT	43
Tabela 6. Resultados de segurança de PROVENT	46
Tabela 7. Frequência de realização dos procedimentos por estado de saúde.....	61
Tabela 8. Custos unitários dos procedimentos considerados no modelo	62
Tabela 9. Valores de utilidade por estado de saúde	64
Tabela 10. Razão de custo utilidade incremental com o AZD7442	66
Tabela 11. Resultados de anos de vidas, anos de vida ajustados pela qualidade e custos com e sem o tratamento com AZD7442 por estado de saúde	67
Tabela 12. Parâmetros populacionais e epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário	74
Tabela 13. Estimativa da população elegível para os períodos de 2022 a 2026	75
Tabela 14. Cenários de taxa de difusão para o uso do AZD7442	75
Tabela 15. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário referência	76
Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário de difusão lenta	77
Tabela 17. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário de difusão rápida.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina-2
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise do impacto orçamentário
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD	Análise de sensibilidade determinística
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
CLIA	Imunoensaios de quimioluminescência
CNAF	Cateter nasal de alto fluxo
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina tipo 2
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos
GMT	Títulos médios geométricos
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IC50	Concentração inibitória máxima do anticorpo monoclonal necessária para uma redução de 50% da infecção
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IOT	Intubação orotraqueal
IV	Intravenoso
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MHT	Monitoramento do horizonte tecnológico
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NNT	Número necessário a tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto interno bruto
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
RBD	Domínio de ligação do receptor
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
Rob 2.0	<i>Risk of Bias</i> versão 2.0
RRR	Redução relativa do risco
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real

SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe
SpO2	Saturação Periférica de Oxigênio
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TOS	Transplante de órgãos sólidos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VNI	Ventilação não-invasiva

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: AZD7442 (Evusheld®).

Indicação: Prevenção (pré-exposição) da infecção por SARS-CoV-2.

Contexto: O SARS-CoV-2 é o betacoronavírus causador da COVID-19, uma doença com sintomas respiratórios e intestinais que teve seus primeiros casos reportados em dezembro de 2019 na China. Até 17 de fevereiro de 2022 já haviam sido registrados no Brasil mais de 24 milhões de casos por COVID-19 e mais de 641 mil mortes, correspondendo a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2,5%. O curso clínico da COVID-19 pode ser dividido em três estágios: infecção precoce, fase pulmonar e fase de hiperinflamação. Os pacientes podem apresentar de sintomas brandos (febre, tosse, diarreia) a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos. Embora, mundialmente, mais de 80% das pessoas que têm COVID-19 desenvolvam a forma leve da doença; idosos, indivíduos com comorbidades e/ou imunossuprimidos são considerados grupos de risco para doença grave. As vacinas são o único recurso medicamentoso de prevenção da COVID-19 aprovado no Brasil. Com o início da vacinação, houve um controle da doença, no entanto, respostas imunológicas sub-ótimas às vacinas começaram a serem observadas, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, incluindo os com doenças autoimunes e neoplasias hematológicas e aqueles que receberam tratamentos imunomoduladores, diálise e transplante de órgãos. Diante disso, há a necessidade de complementar a estratégia de prevenção da COVID-19 adotada no país para os pacientes que apresentam resposta subótima às vacinas. Dessa maneira, propõe-se a incorporação da associação dos anticorpos monoclonais AZD7442 como estratégia de prevenção da COVID-19 em pacientes aqui considerados de risco.

Pergunta de pesquisa: O uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia (pré-exposição) ao COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária?

Evidências científicas: uma revisão sistemática foi conduzida para identificar as evidências disponíveis do uso de AZD7442 na profilaxia (pré-exposição) ao COVID-19. A revisão foi conduzida nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 22 publicações. Além disso, foi incluída uma publicação por outros métodos de pesquisa. Ao final, foram incluídas duas publicações sendo um manuscrito submetido para publicação de um ensaio clínico randomizado ainda em andamento, o PROVENT, e um resumo em congresso publicado sobre o estudo. A avaliação da qualidade metodológica e o risco de viés do estudo randomizado foi feito a partir da ferramenta RoB 2.0. Ademais, foi feita a avaliação da certeza de evidência a partir do sistema GRADE. Os resultados do desfecho primário do estudo PROVENT demonstraram superioridade de uma administração de AZD7442 sobre placebo em um tempo mediano de acompanhamento de 83 dias (RRR 76,7%; IC95% 46,0 a 90,0; $p < 0,001$), no cenário exploratório, com acompanhamento

mediano de 196 dias, foi observado benefício consistente e até superior que o observado na análise primária (RRR 82,8%, IC95% 65,8 a 91,4). O benefício observado em toda amostra foi consistente nos subgrupos segundo características da linha de base e segundo comorbidade de COVID-19. Pacientes com doença imunossupressora ou em uso de medicamentos para manutenção de enxerto, corresponderam a 0,5% e 3,3% da amostra, respectivamente. É importante ressaltar que essas proporções estão em acordo com a baixa prevalência dessas condições na população geral. Em relação à segurança, AZD7442 foi bem tolerado e seguro, com a maioria dos eventos de gravidade leve a moderada. O estudo apresentou alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés em todos os domínios avaliados, e alto nível de certeza da evidência em relação ao benefício do AZD7442 na prevenção de COVID-19.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de Markov com sete estados de transição embasado no estudo de AZD7442, bases de dados públicas brasileiras e dados publicados na literatura nacional e internacional. O custo incremental médio do uso do AZD7442 foi de R\$ 161,15 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,09 AVAQs ao longo de um ano. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 3.915/AVAQs, considerado custo-efetivo a um limiar de 1 PIB *per capita* (~R\$ 4.058/mês). Pode também ser considerada custo-efetiva quando o custo de oportunidade é o benefício perdido (ex.: APAC de TMO, R\$ 71 mil) derivado de uma opção não escolhida (o AZD7442). Em outras palavras, considerando os benefícios clínico-econômicos do medicamento inovador, o SUS desembolsará R\$ 3.915 para cada 1 ano de vida com plena qualidade de vida, sugerindo que essa tecnologia é custo-efetiva.

Análise de impacto orçamentário: Sem AZD7442, o impacto orçamentário médio é de R\$ 2,3 bilhões/ano, enquanto com AZD, o impacto foi de R\$2,2 bilhões. Ao longo de 5 anos, devido à prevenção do COVID-19, há uma redução de gastos da ordem de R\$146 milhões no SUS.

Recomendações de outras agências de ATS: Atualmente, o AZD7442 possui aprovação pela agência sanitária da Europa (EMA – European Medicines Agency) e, nos Estados Unidos e na Austrália, o produto possui autorização para o uso emergencial no combate à pandemia por COVID-19. Esse produto tem sido adquirido via negociações e compra centralizada junto aos Governos. Dessa maneira, as agências de avaliações de tecnologia em saúde não participaram da aquisição dos primeiros lotes do produto.

Considerações finais: O uso de AZD7442 em pacientes com alto risco de não resposta à vacina contra COVID, como receptores de transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes com imunodeficiência primária, é eficaz, seguro e promove o uso racional dos recursos públicos. Além disso, promove a equidade, uma vez que pacientes com alto risco de não responder a vacina podem não estar contemplados à resposta imunológica da vacina anti-COVID-19. Ficou demonstrado que é oportuno prevenir COVID-19 do ponto de vista clínico e econômico, uma vez que a mesma pode promover uma menor ocupação de leitos hospitalares e, conseqüente, de custos com hospitalização

de casos graves, além de evitar perdas de investimento em transplantes. Dessa maneira, a incorporação ao SUS de AZD7442 representa uma alocação de recursos eficiente e uma estratégia complementar de prevenção da COVID-19 para os pacientes com alto risco de não responder à vacina.

1 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

1.1 Características clínicas da COVID-19

- O curso clínico da COVID-19, causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode ser dividido em três estágios: infecção precoce, fase pulmonar e fase de hiperinflamação;
- Os sintomas se manifestam quatro a cinco dias após a infecção e incluem de sintomas brandos (febre, tosse, diarreia) a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos;
- Os grupos de risco para doença grave ou morte por COVID-19, incluem idosos, indivíduos com comorbidades e/ou imunossuprimidos, como por exemplo os receptores de transplantes de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas e pacientes com imunodeficiência primária

Os coronavírus são uma família de vírus que causam doenças respiratórias e intestinais em humanos e animais (1). São membros da subfamília *Coronavirinae* que se divide em quatro gêneros - alfacoronavírus, betacoronavírus, gamacoronavírus e deltacoronavírus -, sendo os alfacoronavírus e betacoronavírus capazes de cruzar barreiras animal-humano (1,2). Atualmente, existem sete coronavírus humanos documentados, sendo os três principais: o SARS-CoV (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) - causador da síndrome respiratória aguda grave, identificado em 2003 -, o MERS-CoV (do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) - causador da síndrome respiratória do Oriente Médio, identificado em 2012 - e o SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) (2,3). A COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), doença causada pelo SARS-CoV-2, teve seus primeiros casos reportados em dezembro de 2019 na China e foi classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (4).

Todos esses coronavírus possuem estrutura genotípica dos betacoronavírus, consistindo em um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo que codifica proteínas estruturais, como por exemplo a proteína *spike*, a proteína de envelope, de membrana e nucleocapsídeo, que são críticas para o ciclo de vida viral (1,2).

Com relação à COVID-19, o curso clínico pode ser classificado em três estágios: infecção precoce, fase pulmonar e fase de hiperinflamação (Figura 1) (3). A infecção precoce ocorre durante a entrada de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, que é mediada pela ligação da proteína *spike* ao receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) nas células epiteliais de superfície, como as do pulmão, intestino e sistema nervoso central, por exemplo (1,2,5,6). Devido a ampla expressão de ECA-2 no corpo humano, o SARS-CoV-2 pode causar diversos sintomas em graus de gravidade variados, incluindo manifestações gastrointestinais; de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave; e insuficiência múltipla de órgãos (3,6). No entanto, durante a fase de infecção precoce, a maior parte dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como tosse seca e febre (3).

A fase pulmonar é caracterizada pela inflamação localizada no pulmão e, é geralmente nessa fase que os pacientes são internados. A fase de hiperinflamação, é a mais grave, marcada por inflamação sistêmica ou tempestade de citocinas, desencadeando a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), falência múltipla de órgãos ou lesões cardíaca e renal (3). No entanto, é importante ressaltar, que as fases pulmonar e de hiperinflamação ocorrem em menos de 20% dos pacientes com COVID-19 (7).

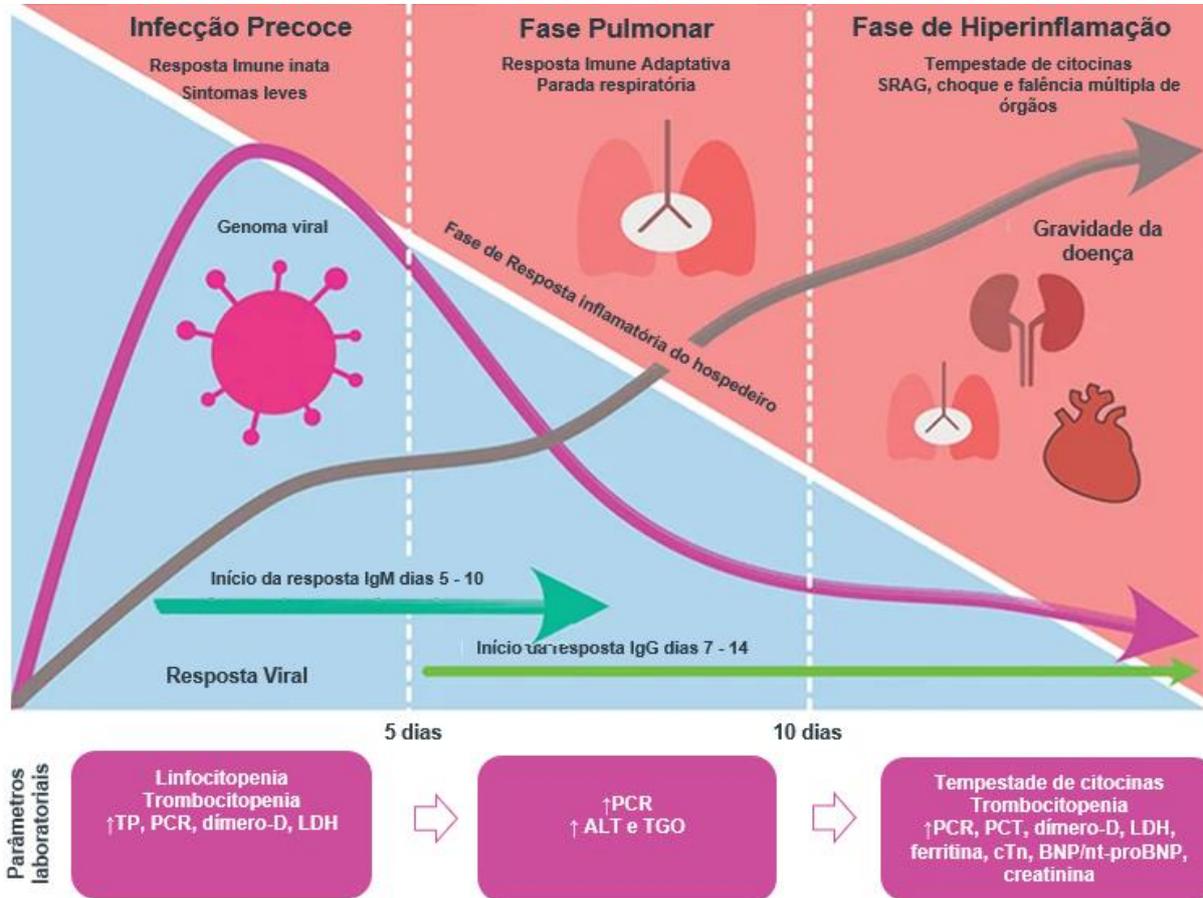


Figura 1. Representação esquemática da progressão da COVID-19 e principais parâmetros laboratoriais.

Adaptado de Ciaccio et al. (3) e Hertanto et al. (8).

ALT: alanina aminotransferase; BNP/nt-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; cTn: troponina; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; PCT: procalcitonina; SRAG: síndrome respiratória aguda grave; TGO: aspartato aminotransferase; TP: tempo de protrombina.

Além disso, de acordo com a literatura, a depender do curso clínico, os pacientes podem ser classificados nas seguintes categorias de gravidade da doença (**Quadro 1**):

Quadro 1. Classificação dos pacientes de acordo com a gravidade do COVID-19 (9)

Gravidade da doença	Características
Assintomática	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2, mas que não apresentam sintomas consistentes com COVID-19.
Leve	Indivíduos que apresentam qualquer um dos vários sinais e sintomas de COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dores musculares, náuseas, vômitos, diarreia, perda de paladar e/ou olfato), mas não apresentam falta de ar, dispneia ou imagens anormais do tórax.

Moderada	Indivíduos que apresentam evidências de doença respiratória inferior durante a avaliação clínica ou de imagem e que apresentam SpO ₂ ≥94%.
Grave	Indivíduos que têm SpO ₂ <94%, PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg, frequência respiratória >30 respirações/min ou infiltrados pulmonares >50%.
Crítica	Indivíduos que apresentam insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos.

mmHg: milímetro de mercúrio; PaO₂/FiO₂: razão da pressão parcial de oxigênio arterial com a fração de oxigênio inspirada; SpO₂: saturação de oxigênio;

Após a infecção, a carga viral de SARS-CoV-2 atinge o pico no trato respiratório superior na primeira semana ou no início dos sintomas, com maior risco de transmissão no início do curso da doença, mesmo entre indivíduos assintomáticos (10,11). Pacientes graves ou imunossuprimidos podem ter eliminação de vírus mais prolongada, e alguns pacientes podem ter eliminação intermitente de RNA (10). Como os outros coronavírus, as principais vias de transmissão do SARS-CoV-2 são por meio de gotículas ou por secreções respiratórias infectadas (5).

O período de incubação do vírus é estimado em aproximadamente cinco dias (intervalo de dois a 14 dias) (5). Entre os indivíduos sintomáticos, os sintomas se manifestam quatro a cinco dias após a infecção (7). Em pessoas com COVID-19 grave a falta de ar se desenvolve cerca de uma semana após o início dos sintomas (7).

O sistema imunológico desempenha um papel vital durante a COVID-19 e o grau de disfunção imunológica se correlaciona com a gravidade da doença. Idade avançada, comorbidades - como por exemplo doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doença respiratória crônica, obesidade, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, câncer - e imunossupressão, consistem em fatores de risco importantes para a doença grave, uma vez que, afetam o sistema imunológico, que por sua vez impacta diretamente na resposta do organismo a COVID-19 (12–14). O sistema imunológico desempenha um papel vital durante a COVID-19 e o grau de disfunção imunológica se correlaciona com a gravidade da doença. Idade avançada, comorbidades - como por exemplo doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doença respiratória crônica, obesidade, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, câncer - e imunossupressão, consistem em fatores de risco importantes para a doença grave, uma vez que, afetam o sistema imunológico, que por sua vez impacta diretamente na resposta do organismo a COVID-19 (12–14).

Um estado inicial imunossuprimido ocasiona o retardo da resposta imune no início da infecção da COVID-19, que pode, potencialmente, permitir a replicação viral descontrolada nos estágios iniciais de doença, justamente por maior lentidão no desenvolvimento de resposta imunológica específica ao vírus. Este evento pode ser seguido por uma resposta hiperinflamatória do indivíduo e, conseqüentemente, progressão clínica para doença grave e/ou morte (13,15). Além disso, os medicamentos de base utilizados por esses indivíduos também podem influenciar na progressão da doença e limitar as opções de tratamento dos sintomas (13). Evidência crescente tem demonstrado que pacientes imunocomprometidos apresentam curso clínico e desfechos da COVID-19 piores que

aqueles população não imunocomprometida (16,17). Dentre esses indivíduos, pode-se citar aqueles transplantados de órgãos sólidos ou células-tronco, e pacientes com imunodeficiência primária.

1.2 Epidemiologia

- Atualmente a taxa de letalidade mundial por COVID-19 é de aproximadamente 1,0%, enquanto a do Brasil é de 2,5%;
- No mundo, aproximadamente 81% dos casos de COVID-19 são leves ou moderados, 14% graves e 5% críticos.

Até o dia 17 de fevereiro de 2022, a OMS havia relatado mais de 416 milhões de casos de COVID-19 diagnosticados e mais de 5,8 milhões de mortes, o que corresponde a uma taxa de mortalidade mundial de aproximadamente 1,0% (Figura 2) (18).

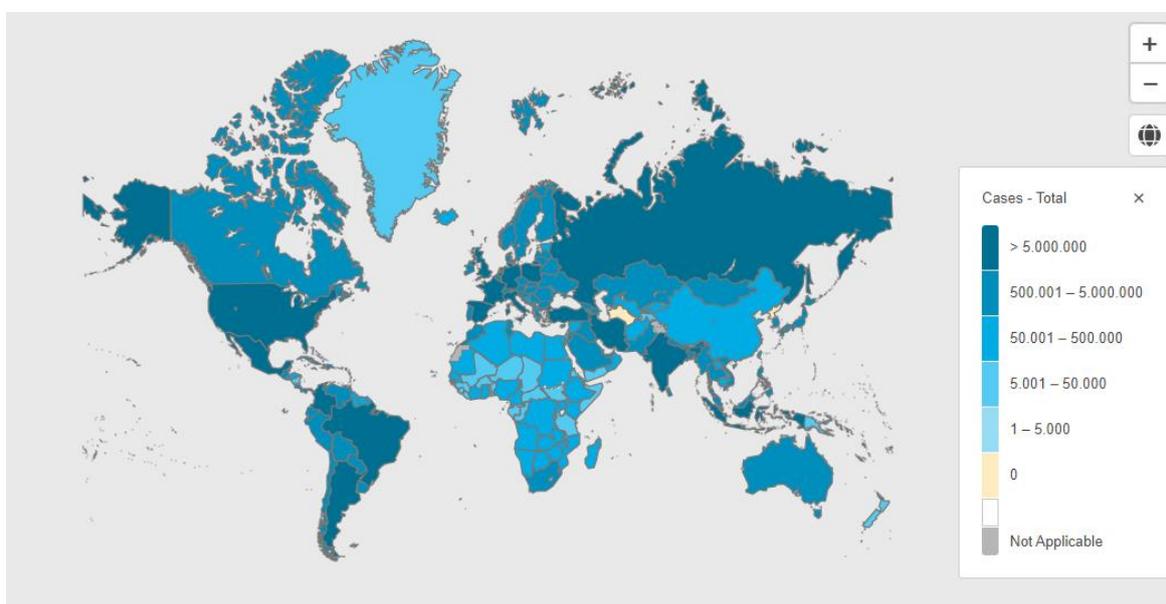


Figura 2. Distribuição dos casos (cumulativo) confirmados de COVID-19.

Fonte: World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (18)

O Brasil, até a mesma data, registrou mais de 24 milhões de casos e mais de 641 mil mortes, correspondendo a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 2,5% (18,19). É importante ressaltar que, a partir de abril de 2021, a evolução do número de óbitos no Brasil por COVID-19 reduziu e, conseqüentemente, houve redução da taxa de mortalidade, isso ocorreu devido a consolidação das campanhas de vacinação e da finalização da aplicação de segunda dose da vacina nos grupos de risco, como idosos e portadores de doenças crônicas (20).

A região Sudeste do país é a que possui reportado o maior número cumulativo de casos (mais de 10 milhões) e mortes (mais de 306 mil) (19). No entanto, esses dados podem estar subestimados, já que, uma parcela dos indivíduos infectados não é detectada por apresentarem a doença

assintomática, sintomas leves ou pela dificuldade de determinados grupos terem acesso aos serviços de saúde ou exames – que podem ser limitados em algumas regiões (21).

Globalmente, cerca de 81% dos casos de COVID-19 são leves ou moderados, entretanto, aproximadamente 14% dos casos evoluem para quadros graves da doença e 5% requerem atendimento em unidade de terapia intensiva (UTI) (7). Em uma revisão sistemática com metanálise de 212 estudos envolvendo 281.461 pacientes com COVID-19, observou-se que a maior parte dos pacientes eram do sexo masculino, que cerca de 30% desses pacientes apresentavam comorbidades, sendo hipertensão (74%), diabetes (71%) e doenças cardiovasculares (52%) as mais prevalentes (22). E, idade avançada, sexo masculino, diabetes e hipertensão foram associados a maior mortalidade nessa população (22). Já, um estudo epidemiológico brasileiro utilizando a base de Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) demonstrou alta prevalência de pacientes com COVID-19 internados com comorbidades, como por exemplo doença cardíaca (65,7%), diabetes (53,55%), obesidade (11,76%), doença renal (11,71%), imunossupressão (8,14%) e doenças hematológicas (2,45%), com taxa de letalidade média de 52% (23). E, alta taxa de letalidade entre os pacientes hospitalizados com mais de 60 anos (74% das mortes), sendo que 54,38% e 53,04% dos pacientes com imunossupressão e doenças hematológicas, respectivamente, que participaram do estudo morreram (23).

1.3 Diagnóstico

- O diagnóstico de pacientes com COVID-19 é realizado clinicamente, laboratorialmente e/ou pela avaliação de exames de imagem;
- Atualmente o teste de diagnóstico padrão-ouro é realizado por meio da reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real, mas testes sorológicos/imunológicos também podem ser utilizados.

A avaliação clínica, testes laboratoriais e por imagem são utilizados para o diagnóstico de COVID-19. O diagnóstico clínico é realizado por meio de investigação clínico-epidemiológica, anamnese e exame físico em caso de sinais e sintomas. O diagnóstico laboratorial pode ser feito por testes de biologia molecular, sorologia ou imunológicos.

O teste de diagnóstico padrão-ouro para identificar pessoas infectadas com SARS-CoV-2, atualmente, consiste na detecção da sequência genética viral, a partir da reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em amostras coletadas do trato respiratório superior ou inferior por meio de swab de pacientes sintomáticos na fase aguda (até o 7º dia após o início dos sintomas) (24). A taxa de sensibilidade do teste de RT-PCR é estimada entre 66-80% e, embora, a especificidade do teste seja alta pode haver resultados falso-positivos devido à contaminação do *swab* (25).

Além do RT-PCR, os testes sorológicos/imunológicos também podem ser utilizados como ferramentas auxiliares no diagnóstico de COVID-19. Os testes sorológicos são baseados na detecção de antígenos virais ou de anticorpos produzidos durante a resposta à infecção pelo SARS-CoV-2. Esses testes são desenvolvidos para detecção de anticorpos IgA, IgM e/ou IgG específicos do vírus – detectados a partir de uma a três semanas após o início dos sintomas -, em sague total, soro ou plasma, ou detecção de proteínas virais, geradas nos primeiros dias de infecção em amostras do trato respiratório. Os testes sorológicos consistem em ensaios imunoenzimáticos (ELISA, do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), imunoenaios de quimioluminescência (CLIA), imunocromatográficos (teste rápido) e outros por imunofluorescência (24,25). Faz parte do diagnóstico diferencial o uso de tomografia computadorizada de alta resolução com o intuito de identificar alterações que são compatíveis com COVID-19 (24).

1.4 Prevenção e tratamento

1.4.1 Vacinas contra COVID-19

- Atualmente a única alternativa medicamentosa para prevenção do COVID-19 é a vacinação;
- As vacinas incorporadas ao SUS são a ChAdOx-1 nCoV-19 (Fiocruz), uma vacina de adenovírus, e a BNT162b2 (Pfizer/Wyeth), vacina de RNAm.

A OMS considera que a vacinação em massa é a única forma de acabar com a pandemia de COVID-19. Segundo a avaliação do *Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE), as seguintes vacinas cumprem os requisitos de segurança e eficácia: AstraZeneca/Oxford *vaccine*; Johnson&Johnson; Moderna; Pfizer/BionTech; Sinopharm; Sinovac; COVAXIN; Covovax e Nuvaxovid (atualização em 12/01/2022) (26). Além disso, 144 candidatos a vacina estão em desenvolvimento clínico, e 195 em desenvolvimento pré-clínico (27).

Atualmente para prevenção e controle da COVID-19 é recomendado pelo Ministério da Saúde a vacinação de toda a população (24). O intuito da vacinação profilática é induzir a produção de anticorpos neutralizantes e linfócitos T de memória para evitar a replicação do SARS-CoV-2, de maneira a prevenir formas graves e óbitos. No Brasil, está incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) as vacinas ChAdOx-1 nCoV-19 (Fiocruz – AstraZeneca/Oxford) e a BNT162b2 (Pfizer/BionTech) (28). A vacina ChAdOx-1 nCoV-19 é uma vacina de adenovírus (ChAdOx-1) que é deficiente para replicação e que contém a sequência genética da proteína *spike* de superfície do SARS-CoV-2. Após a administração, o RNAm (RNA mensageiro) é inserido e ativado, e inicia-se a tradução do antígeno que irá desencadear a resposta imune (29). A vacina BNT162b2 é uma vacina de RNAm modificada com nucleosídeo formulada em nanopartículas lipídicas, dessa maneira o RNA não replicante entra nas células hospedeiras e expressa transitoriamente o antígeno S do SARS-CoV-2. O RNAm codifica a proteína S da membrana mutada e bloqueia a proteína S em uma conformação

pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz a imunidade e a produção de anticorpos neutralizantes contra a proteína *spike* (30).

As duas vacinas foram incorporadas ao SUS em junho de 2021 (28). A decisão foi baseada em publicações de análises interinas e nos resultados das análises econômicas. Os dados de eficácia da vacina ChAdOx-1 nCoV-19 foram oriundos da publicação de uma análise interina de dados agregados de quatro ensaios clínicos randomizados e demonstrou eficácia de 70,4%. Já a vacina de BNT162b2 demonstrou eficácia de 95% e o dado foi oriundo de um estudo de fase 2/3. Ambas as vacinas demonstraram serem custo-efetivas quando comparadas a não vacinação. Ademais, em cinco anos a vacina ChAdOx-1 nCoV-19 obteve uma economia de R\$ 72 bilhões enquanto a economia gerada pela BNT162b2 foi de R\$ 9 bilhões (28).

Além dessas, o Plano Nacional de Imunização considera como vacinas disponíveis no Brasil e utilizadas na vacinação: a vacina absorvida de COVID-19 (inativada) da Sinovac/Instituto Butantan e a vacina recombinante da Johnson&Johnson (Janssen) (31). Segundo o Dashboard da OMS, até 21 de fevereiro de 2022, mais de 10,4 bilhões de doses de vacina contra COVID-19 já haviam sido administradas globalmente, representando 55 pessoas com esquema completo de vacinação por 100 habitantes. Até a mesma data, o Brasil possuía 72,92 pessoas com esquema completo de vacinação por 100 habitantes (18).

1.4.2 Prevenção pré-exposição (PReP) medicamentosa

O único medicamento aprovado para a prevenção pré-exposição de COVID-19 no Brasil é AZD7442, uma associação de dois anticorpos monoclonais de meia vida estendida, tixagevimabe e cilgavimabe, indicada para prevenção de COVID-19 em indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina, como receptores de órgãos sólidos ou medula óssea e com imunodeficiência primária (32). Em um monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), a Conitec fez uma breve avaliação de AZD7442, indicando que, embora, até o momento da elaboração do relatório não existissem evidências substanciais para concluir acerca da eficácia e segurança do uso de AZD7442 na profilaxia de Covid-19, caso a sua eficácia e segurança fossem comprovadas, AZD7442 poderia ser útil na profilaxia de indivíduos que não podem ser vacinados ou que apresentassem resposta subótima a vacinação (33).

AZD7442 obteve autorização de uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pelos Estados Unidos e Austrália, e no *European Medicines Agency* (EMA) o produto foi autorizado na profilaxia pré-exposição ao SARS-CoV-2 (34).

1.4.3 Tratamento da COVID-19

Não existe tratamento específico para o vírus SARS-CoV-2, de forma que o tratamento da doença consiste no cuidado sintomático e das complicações. A seguir são apresentadas visões gerais dos principais guias de prática clínica sobre o tema.

1.4.3.1 Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Ministério da Saúde

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 são compostas por quatro capítulos e objetivam sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos direcionados aos pacientes com COVID-19 com o intuito de reduzir a morbimortalidade dos pacientes (35). Atualmente, embora todos os quatro capítulos tenham recebido parecer favorável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), apenas o Capítulo 1 possui a decisão final do Ministério da Saúde em relação ao parecer favorável (35).

1.4.3.1.1 Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica

Status: aprovada

O capítulo 1 das diretrizes objetiva orientar o uso de oxigênio, intubação orotraqueal, ventilação mecânica e otimizar o uso dos sedativos e bloqueadores neuromusculares visando a segurança e a assistência adequada dos pacientes (36). A oxigênio terapia e o suporte respiratório são recomendados pelas características da doença de aumentar a frequência respiratória e hipoxemia dos pacientes acometidos por COVID-19. Essa intervenção é iniciada quando os pacientes se apresentam fora da meta de saturação periférica de oxigênio (igual ou acima de 90% com máximo de 94%). Se após o início da suplementação de oxigênio os pacientes se mantiverem abaixo de 90% de saturação, é indicado o início da ventilação mecânica de acordo com o fluxo:

1. Saturação Periférica de Oxigênio (SpO_2) < 90%: Iniciar O₂ CN baixo fluxo: 1 a 6 L/min
2. SpO_2 mantém-se em < 90%: Máscara com reservatório não reinalante 10 a 15 L/min
3. SpO_2 mantém-se em < 90% e/ou com sinais de esforço respiratório: ventilação não-invasiva (VNI) ou cateter nasal de alto fluxo (CNAF) (se disponível)
4. SpO_2 mantém-se em < 90% e/ou com sinais de esforço respiratório: ventilação mecânica invasiva;

Se o serviço não possuir uma das técnicas disponíveis, deve-se utilizar a próxima da lista. A ventilação mecânica invasiva deve ser utilização para a manutenção adequada da oxigenação dos tecidos quando há vigência de pneumopatia grave causada pelo SARS-CoV-2. Para isso, é utilizada a intubação orotraqueal (IOT), sendo necessária a otimização do uso de medicamentos sedativos e de bloqueadores musculares para garantir a segurança dos pacientes (Figura 3).

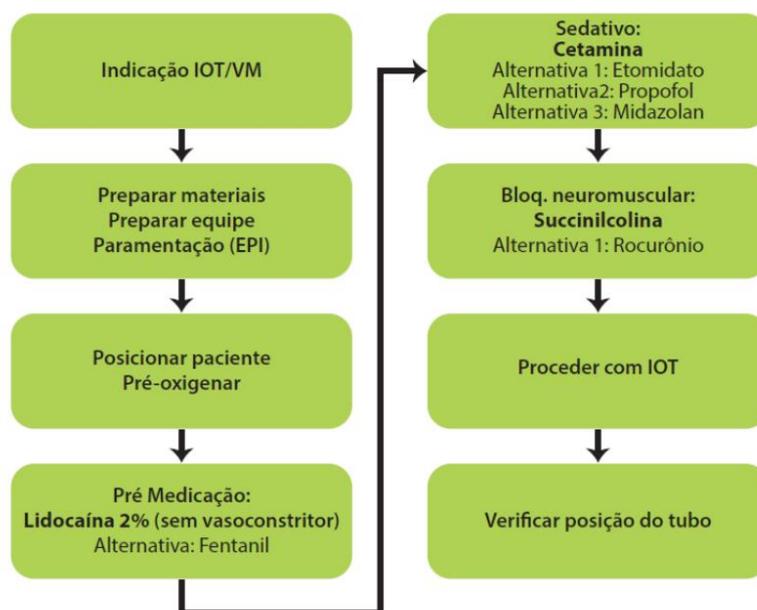


Figura 3. Esquematização e medicamentos utilizados para o uso de IOT.

IOT: Intubação orotraqueal. Fonte: CONITEC 2021 (36).

Para a realização da IOT, diversos equipamentos de proteção individual são necessários e as equipes devem manter kits pré-montados para agilizar o processo: Bolsa auto-insuflável (tipo AMBU®) ou bolsa com válvula uni-direcional e adaptador com entrada lateral de fonte de oxigênio, filtro HEPA ou HME; Jogo de máscaras faciais (3 a 5); Jogo de laringoscópio: cabo e lâminas curvas (3 e 4); Jogo de tubos endotraqueais (6.5 a 8.5); Cânulas orofaríngeas (Guedel -3-4); Guia de intubação tipo bougie ou estilete metálico (“fio guia”); Sistema de aspiração de secreções e sonda (ou ponta rígida) para aspiração; Máscara laríngea (3 a 5); Avental; Luvas; Gorros; Protetor fácil (“face-shield”) ou óculos de proteção com fechamento lateral e; Máscara N95 ou PFF2.

1.4.3.1.2 Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso

Status: não aprovada

O capítulo 2 orienta a prática clínica do tratamento medicamentoso dos pacientes hospitalizados com COVID-19 (37). Um resumo das indicações de uso medicamentoso para os pacientes hospitalizados é apresentado na tabela abaixo:

Tabela 1. Medicamentos recomendados para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados

Recomendação	Medicamentos
Positiva	<p>Anticoagulantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • P preferencial: heparina não-fracionada 5 mil UI subcutânea, 8/8 horas • Alternativas: enoxaparina 40 mg subcutânea, 1x/dia ou fondaparinux 2,5 mg subcutânea, 1x/dia <p>Corticosteroides:</p>

- **Preferencial:** dexametasona, 6 mg intravenoso ou via oral, 1x/dia por 10 dias
- **Alternativas:** hidrocortisona, 50 mg intravenoso, 6/6 horas, por 10 dias ou metilprednisolona, 40 mg intravenoso, 1x/dia, por 10 dias

Incerta

Antimicrobianos (conforme protocolos institucionais) e somente na presença de infecção bacteriana associada;

Tocilizumabe 8 mg/kg (máximo de 800 mg) por via intravenosa em dose única em pacientes em VNI ou CNAF. Medicamento sem aprovação em bula para essa indicação.

Negativa

Rendesivir: benefício clínico não justifica uso de rotina;

Azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectiva, lopinavir/ritonavir e plasma convalescente: sem evidência de benefício clínico para o uso.

Adaptado de CONITEC, 2021 (37).

O uso de dexametasona é recomendado fortemente com certeza de evidência moderada para pacientes em uso de oxigenação suplementar. Já em pacientes sem suplementação, esses medicamentos não são recomendados. Pacientes que já possuem indicação de corticoides por condições prévias (asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas e maturação pulmonar em gestantes) devem usar os medicamentos de acordo com a indicação clínica. Já os anticoagulantes são recomendados (de forma não graduada) para a profilaxia do tromboembolismo venoso nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Apesar de ser clinicamente indicado o uso de tocilizumabe para pacientes em uso de VNI ou CNAF, o medicamento não apresentou aprovação da Anvisa para tal indicação e há incertezas em relação ao acesso por conta da alta demanda e o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes imunossuprimidos (37).

1.4.3.1.3 Capítulo 3: Controle da Dor, Sedação e Delirium em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva

Status: não aprovada

O capítulo 3, de maneira complementar ao capítulo 1, aborda o uso de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares em pacientes sob ventilação mecânica (38). Os pacientes em ventilação mecânica devem ser avaliados por escalas de dor, sedação e delirium durante todo o processo de ventilação mecânica. Para a analgesia, as estratégias recomendadas são: 1) fentanil ou remifentanil (em baixas doses); 2) morfina em infusão contínua ou intermitente e; 3) dose analgésica de dexroacetamina, dexmedetomidina, ou analgésicos e anti-inflamatórios simples. Para a sedação, é recomendado o uso de: 1) propofol e; 2) midazolam. Outros medicamentos são listados para o caso de escassez dos medicamentos recomendados na diretriz:

Tabela 2. Estratégias de medicamentos para analgo-sedação no cenário de escassez

Classe	Medicamentos
Opioides	<ul style="list-style-type: none">• Tramadol bolus endovenoso (EV) de 100 mg de 6/6h<ul style="list-style-type: none">○ Opção enteral: comprimidos de 100 mg, solução oral 100 mg/mL (23 gotas = 1mL)• Codeína enteral: comprimidos de 30 mg e 60 mg, solução oral 03 mg/mL de 6/6h• Metadona bolus EV de 10 mg de 6/6h<ul style="list-style-type: none">○ Opção enteral: comprimidos de 10 mg• Morfina enteral: comprimidos de 10 e 30 mg, solução 10 mg/mL (23 gotas = 1mL)
Anticonvulsivantes	<ul style="list-style-type: none">• Carbamazepina enteral: 200 mg a 1.200 mg/dia (comprimidos de 200 mg), solução oral 20 mg/mL• Gabapentina enteral: 400 mg a 1.200 mg/dia (comprimidos de 300 mg e 400 mg)• Pregabalina enteral: 75 mg a 300 mg/dia (comprimidos de 75 mg e 150 mg)
Neurolépticos	<ul style="list-style-type: none">• Haloperidol intramuscular (IM) - 2,5 mg (0,5 mL) a 5 mg (1mL) de 8/8h (ampola 5 mg/mL)<ul style="list-style-type: none">○ Opção enteral: 1 a 15 mg/dia (comprimidos de 1 mg e 5 mg)• Clorpromazina IM – 5 mg a 400 mg/dia (ampola 25 mg/5mL)<ul style="list-style-type: none">○ Opção enteral: 25 a 400 mg/dia (comprimidos de 25 mg e 100 mg, solução gotas 4%: 40 mg/mL)• Periciazina enteral: 1 a 25 mg/dia (comprimidos de 10 mg, solução gotas 1%:10 mg/mL – 4 gotas = 1 mg e 4%: 40 mg/mL)
Outros Fármacos	<ul style="list-style-type: none">• Lorazepam enteral: 1 a 10 mg/dia (comprimidos de 2 mg)• Olanzapina enteral: 5 a 20 mg/dia (comprimidos orais dispersíveis de 10 mg)• Quetiapina enteral: 25 a 400 mg/dia (comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg)• Risperidona enteral: 2 a 6 mg/dia (comprimidos de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg); solução 1 mg/mL em apresentação de 30 mL• Anestésicos inalatórios, preferencialmente sob a supervisão de anestesistas e no uso de aparelho de anestesia.

Adaptado de CONITEC, 2021 (38).

1.4.3.1.4 Capítulo 4: Assistência hemodinâmica e medicamentos vasoativos

Status: não aprovada

Por fim, o capítulo 4 orienta a prática clínica em relação a assistência hemodinâmica e estratégias farmacoterapêuticas para pacientes com disfunções cardiovasculares com COVID-19 (39).

A estratégia para ressuscitação hemodinâmica no caso de pacientes de acometidos por COVID-19 deve seguir a mesma estratégia que outras doenças críticas, realizando a avaliação hemodinâmica logo durante a entrada no hospital. Os pacientes com COVID-19 costumam apresentar disfunção cardiovascular (taquicardia, hipotensão, comprometimento do débito cardíaco e redução da perfusão tecidual). Se os pacientes apresentarem choque séptico por conta do vírus (ou por coinfeções bacterianas) a otimização hemodinâmica deve ser priorizada (39).

A hipoperfusão é um parâmetro importante que deve ser avaliado, onde os sinais clínicos e laboratoriais apresentados pelos pacientes são, por exemplo: hipotensão, tempo de enchimento

capilar acima de três segundos, temperatura da pele diminuída, livedo, livedo na região do joelho, redução da diurese, alteração do nível de consciência, hiperlactatemia, redução da SvcO₂ e aumento do delta de CO₂ (39).

Pacientes que apresentam hipoperfusão devem receber reposição volêmica inicial. Para isso, os cristaloides são os fluídos de escolha, sem benefício clínico claro entre as soluções, mas com indicação de sugestão do uso de soluções balanceadas ou solução salina para ressuscitação aguda. Como recomendação negativa, hidroxietilamido não deve ser usado para a sepse ou choque séptico em pacientes com COVID-19 e sugere-se não utilizar a albumina para a ressuscitação aguda de adultos com COVID-19 e sepse ou choque séptico (39).

Para o tratamento de hipotensão, medicamentos vasopressores devem ser utilizados. A diretriz sugere o uso das seguintes opções terapêuticas: 1) noradrenalina; 2) noradrenalina associada a vasopressina em pacientes não responsivos; 3) noradrenalina associada a adrenalina em pacientes não responsivos que apresentem sinais de disfunção ventricular esquerda. A dopamina deve ser evitada pelo risco de indução de taquicardia, mas pode ser usada em pacientes que apresentam bradicardia associada a hipotensão ou quando há a falta de noradrenalina (39).

Outros medicamentos recomendados são (39):

- Inotrópicos: dobutamina para pacientes com COVID-19 e sepse ou choque séptico onde há suspeita ou identificação de baixo débito cardíaco após a ressuscitação volêmica adequada; Adrenalina pode ser utilizada em pacientes com doses elevadas de noradrenalina e disfunção miocárdica;
- Corticosteroides: terapia em baixa dose para a reversão do choque em pacientes com uso de noradrenalina com duração de 4 horas de dose intermediária;
- Bicarbonato: indicado apenas para pacientes com choque séptico, disfunção renal e pH abaixo de 7,2.

1.4.3.2 Diretrizes para tratamento da COVID-19 do *National Institutes of Health* (NIH)

O *National Institute of Health* (NIH), agência americana responsável por pesquisas, possui diretrizes para o tratamento de COVID-19 que é atualizado conforme novas informações acerca surgem (40). As recomendações de tratamento são específicas dependendo da gravidade da doença. Em sua última versão, 27 de outubro de 2021, é recomendado para prevenção da COVID-19, a vacinação para todas as pessoas elegíveis de acordo com o *Advisory Committee on Immunization Practices*, para profilaxia pós-exposição, o uso de determinados anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 e não são recomendados medicamentos para a profilaxia pré-exposição do SARS-CoV-2, exceto em ensaios clínicos (40).

1.4.3.3 Diretriz para o manejo da COVID-19 do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, possui uma diretriz com orientações para o manejo da COVID-19 em crianças, jovens e adultos em todos os níveis de atenção à saúde. Em sua última versão, março de 2021, há orientações a respeito de medicamentos, como prevenir e tratar complicações da doença, como por exemplo lesões renais e cardíacas, tromboembolismo e co-infecções (41). No entanto, não há informações acerca de medicamentos que podem ser utilizados para a profilaxia pré-exposição do SARS-CoV-2.

1.4.3.4 *Infectious Diseases Society of America*

A *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* realiza atualizações periódicas de recomendações de uso de medicamentos para o tratamento e prevenção da COVID-19. As primeiras recomendações foram elaboradas em abril de 2020 por um grupo de especialistas (médicos infectologistas, farmacêuticos e especialistas metodológicos de diversas áreas do conhecimento), onde uma revisão sistemática da literatura de estudos revisados por pares e literatura cinzenta foi conduzida para identificação das evidências disponíveis. Para as recomendações, foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (42).

A sua última recomendação está sumarizada no quadro abaixo:

Quadro 2. Resumo dos medicamentos com recomendações positivas pelo IDSA.

	Situação clínica					
	Profilaxia pré-exposição	Profilaxia pós-exposição (exposto e saudável)	Cuidado ambulatorial (doença leve a moderada)	Cuidado hospitalar (doença leve a moderada sem necessidade de oxigenação suplementar)	Cuidado hospitalar (doença moderada a grave, não crítica – SpO2 ≤ 94% na atmosfera normal)	Cuidado hospitalar (doença crítica, por exemplo na UTI com necessidade de ventilação mecânica, choque séptico, em ECMO)
Medicamento		-	-	-	-	-
Corticosteroides	-	-	-	Sugere contra o uso	Sugere o uso	Recomenda o uso
Tocilizumabe	-	-	-	-	Sugere o uso	Sugere o uso
Sarilumabe	-	-	-	-	Sugere o uso	Sugere o uso
Rendesivir	-	-	Sugere o uso	Sugere contra o uso	Sugere o uso	Sugere contra o uso
Pre-exposição com tixagevimabe/cilgavimabe	Sugere o uso	-	-	-	-	-
Pós-exposição com casirivimabe/imdevimabe		Sugere o uso	-	-	-	-
Bamlavimabe/etrsivimabe ou casirivimabe/imdevimabe ou Sotrovimabe	-	-	Sugere o uso	-	-	-

Baricitinibe associado a rendesivir e corticosteroides	-	-	-	-	Sugere o uso	-
Baricitinibe associado a rendesivir	-	-	-	-	Sugere o uso	-
Tofacitinibe	-	-	-	-	Sugere o uso	-
Nirmatrelvir/ritonavir	-	-	Sugere o uso	-	-	-
Molnupiravir	-	-	Sugere o uso	-	-	-

Adaptado de ISDA 2022 (42)

Nota: a palavra “recomenda” indica forte recomendação e a palavra “sugere” indica recomendação condicional. Medicamentos não listados no quadro acima não apresentam recomendação ou possuem apenas recomendações negativas.

O uso em profilaxia pré-exposição tixagevimabe associado a cilgavimabe é sugerido para pacientes moderadamente ou gravemente imunocomprometidos com risco aumentado de resposta imune inadequada a vacina de COVID-19 ou onde as vacinas não são recomendadas pela documentação de eventos adversos graves. A dose recomendada para a profilaxia é de 150 mg de cada anticorpo (tixagevimabe e cilgavimabe) administrados em duas injeções consecutivas por via intramuscular (42).

1.5 Carga da doença e necessidades não-atendidas

- Receptores de transplantes de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas e pacientes com imunodeficiência primária fazem parte do grupo de risco para COVID-19;
- Esses pacientes apresentam maior incidência de complicações e mortalidade superior à da população geral, além disso, constituem população com menor resposta à vacinação;
- Existe a necessidade de alternativas eficazes que substituam ou complementem a vacinação da população com resposta subótima, como é o caso dos imunossuprimidos;
- O uso de anticorpos monoclonais neutralizantes demonstrou eficácia ao reduzir a incidência de COVID-19 em uma população com resposta subótima a vacina, como os imunossuprimidos por tratamento medicamentoso, por exemplo os transplantados, e os imunossuprimidos devido à doença de base, por exemplo, os pacientes com imunodeficiência primária.

A COVID-19 continua a causar mortalidade substancial e já desencadeou mais de 5,8 milhões de mortes em todo o mundo até 17 de fevereiro de 2022 (18). Embora varie amplamente por região, a taxa de mortalidade por infecção de COVID-19 é estimada em 1,0%, número provavelmente subestimado, devido a diagnósticos incorretos – diagnóstico atribuído a doenças com quadro clínico semelhante, como a gripe – e, o fato de haver parcelas negligenciadas ou mal atendidas da população que têm menos probabilidade de acesso aos serviços de saúde e/ou exames (18). A doença resultou em muitas hospitalizações e mortes em todo o mundo colocando uma carga significativa sobre os sistemas de saúde e as economias (18,43–45). Ao longo da pandemia o número de pacientes hospitalizados e admitidos em UTIs tem apresentado picos substanciais. O tratamento de pacientes com COVID-19 tem impactado principalmente os departamentos de emergência, equipes médicas, UTIs e resultado em atrasos significativos em cirurgias urgentes e eletivas (46).

Pacientes que desenvolvem a forma grave ou crítica da doença podem ficar hospitalizados por longos períodos, com alto consumo de recursos de saúde (47). E, no SUS, não estão disponíveis tratamentos específicos para COVID-19 (35,37–39). Nesse sentido, a prevenção da doença torna-se ainda mais necessária (35).. Com o início da vacinação, a COVID-19 começou a ser controlada e os números de indivíduos infectados caiu (19).

No entanto, respostas imunológicas subótimas às vacinas começaram a serem observadas, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles que receberam tratamentos imunomoduladores, e transplante de órgãos. É sabido que esses pacientes apresentam risco aumentado para complicação ou morte por COVID-19 (12–14). Alguns estudos mostraram que as taxas de mortalidade de receptores de transplantes de órgãos sólidos e transplante de células-tronco hematopoiéticas com COVID-19 são elevadas, variando entre 20% e 30%, o que caracteriza uma taxa de mortalidade, no mínimo, 10 vezes maior em comparação com a mortalidade da população em geral, de acordo com os dados globais descritos no início deste dossiê (17,48).

Estudos sobre o curso clínico da COVID-19 em transplantados de órgãos sólidos consistem, em sua maioria, em séries de casos, relatos de casos e inquéritos da China, Espanha, Itália, Holanda, Irã e EUA (49). Nos estudos com mais de 10 pacientes, observou-se maioria de homens mais velhos (idade mediana de 51-72 anos). Comorbidades, como hipertensão, diabetes e obesidade foram frequentemente relatadas. As taxas de complicações, incluindo ventilação mecânica, foram altas na maioria dos estudos, chegando a 39% em um estudo na cidade de Nova York (50) e 75% em um estudo no Irã (51), ambos em receptores de transplante renal. A mortalidade entre os receptores de transplante de órgão sólido variou significativamente, de 5% a 67%, potencialmente refletindo diferenças geográficas no número de casos e recursos hospitalares disponíveis. Um estudo com 90 receptores de transplante de órgão sólido (rim, pulmão, fígado, coração, coração-rim) da cidade de Nova York relatou uma taxa de mortalidade de 18% (49,52). Em um estudo multicêntrico com mais de 400 receptores de transplante de órgão sólido com COVID-19, 78% necessitaram de hospitalização, 34% necessitaram de cuidados intensivos e 27% necessitaram de ventilação mecânica (48).

Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas também apresentaram altas taxas de complicações relacionadas a COVID-19, com até 15% dos pacientes necessitando de intubação (17). Entretanto, estudos com esses pacientes são mais escassos, e normalmente essa população é avaliada dentro de estudos sobre neoplasias hematológicas (50). Um estudo realizado pela *European Society for Blood and Marrow Transplantation* e o *Grupo Español de Trasplante Hematopoyético* com 382 pacientes com COVID-19 transplantados revelou que a maioria desenvolveu doença respiratória do trato inferior (83,5%) e mais de um quarto (22,5%) necessitou de internação em unidade de terapia intensiva UTI. Além disso, foi apresentada alta taxa de mortalidade, com probabilidade de sobrevivência global em seis semanas do diagnóstico de COVID-19 de 77,9% em pacientes receptores de transplante alogênico e 72,1% em receptores de transplante autólogo (53).

Pacientes com imunodeficiência primária também apresentam maior risco de complicações e óbito por COVID-19 (54,55). As imunodeficiências primárias são um grupo de doenças genéticas raras, nas quais há anormalidade no desenvolvimento e/ou maturação das células do sistema imunológico e consequente aumento da susceptibilidade a infecções (56). Um estudo da *United Kingdom Primary Immunodeficiency Network* incluiu 60 pacientes com imunodeficiências primárias, que desenvolveram sintomas de COVID-19 entre março e julho de 2020. Mais da metade dos pacientes (53,3%) precisou de hospitalização, com mortalidade intra-hospitalar de 37,5%. A razão de fatalidade por infecção foi de 20,0%. Tendo em consideração apenas os 38 pacientes com COVID-19 confirmada, e a razão de fatalidade por caso foi de 31,6%. Comparados com razões de fatalidade por infecção e fatalidade por caso do Reino Unido, respectivamente <1% e 14,3%, os números da população com imunodeficiência primária demonstram como esse grupo é vulnerável com relação à morbi-mortalidade por COVID-19 (55).

Um estudo com pacientes da *Iranian Primary Immunodeficiency Registry* revelou incidência e mortalidades maiores nas pessoas com imunodeficiências primárias em comparação com a população geral. Foram avaliados os dados de 2754 pacientes de 19 de fevereiro de 2020, data do primeiro caso de COVID-19 reportado no Irã, até 4 outubro de 2020. Foi observada incidência de COVID-19 1,23 vezes maior entre pacientes com imunodeficiências quando comparados a população geral, isso tendo em conta que os pacientes com alto risco de desenvolverem a doença foram orientados a seguir isolamento social rígido. A mortalidade por COVID-19 observada foi 10 vezes maior (16).

Somado a isso, os custos da assistência médica de pacientes com COVID-19 grave são altos, uma vez que esses pacientes requerem hospitalização e, em uma parcela dos casos essa internação ocorre em UTI. Um estudo brasileiro realizado em um hospital público de São Paulo avaliou os custos de internação de pacientes com COVID-19 (47). Foram avaliadas 3254 internações, apenas 11,6% das internações eram de pacientes sem comorbidades, 1,7% desses pacientes tinham realizado transplante, 1,4% tinham imunodeficiência e 0,6% apresentavam doença hematológica. Um total de 1683 (51,7%) das internações foram em UTI e, até o final do estudo 62% desses pacientes tinham recebido alta e 28,9% haviam falecido. O custo médio por internação de um paciente com COVID-19 foi de R\$ 70.137,68, sendo que para pacientes internados em UTI esse custo era de R\$ 111.015,54. De acordo com os autores, presença de comorbidades foi significativamente associada a maiores custos médios. As comorbidades que apresentaram custos médios mais altos foram: hipertensão (R\$ 81.844,57), diabetes (R\$ 83.261,77), obesidade (R\$ 105.125,60), câncer (R\$ 57.248,58), insuficiência renal crônica (R\$ 85.347,01) e reumática (R\$ 98.593,59), doença hematológica (R\$ 88.290,79) e doenças neurológicas (R\$ 84.681,62) (47).

Além dos custos associados ao manejo de pacientes transplantados com COVID-19 grave, as mortes de pacientes receptores de transplante de órgão sólido ou transplante de células-tronco hematopoiéticas por COVID-19 carregam um impacto adicional. Essas pessoas conviveram com doenças debilitantes durante o período de espera pelo procedimento cujos prazos médios de espera

variam de acordo com o tipo de transplante, podendo ser de cerca de dois anos para transplante renal ou um ano para transplante cardíaco, por exemplo (57,58). Durante esse período de sofrimento pessoal e familiar, há muito gasto financeiro envolvido, por exemplo, o custo de um ano de diálise varia de R\$ 36,3 mil a R\$ 48,6 mil (59), e custo médio de um ano do paciente em lista de espera para o transplante hepático é de até R\$ 60,6 mil (60). Após o período na fila, há o investimento no procedimento do transplante e os cuidados iniciais, que incluem custos referentes à captação do órgão, procedimentos pré-cirúrgicos, procedimentos cirúrgicos, medicamentos imunossupressores, acompanhamentos clínicos, exames e readmissões (61). Estima-se que o transplante hepático, por exemplo, custe aproximadamente 37,5 mil no primeiro ano (60), e o renal R\$ 78,4 mil (61). Para transplante de células-tronco hematopoiéticas, estima-se que o custo médio de procedimentos de internação varie entre R\$ 20,1 mil a R\$ 131 mil (62). Dessa forma, evitar a COVID-19 e seus possíveis impactos nessa população também tem um componente importante relacionado ao investimento financeiro já realizado.

As vacinas de COVID-19 atualmente disponíveis possuem eficácia variando entre 67% e 95% na prevenção de COVID-19 (63). No entanto, os pacientes imunossuprimidos foram excluídos dos ensaios de fase 3 que levaram à autorização de uso emergencial das vacinas. Portanto, dados sobre a imunogenicidade e a eficácia protetora dessas vacinas estão sendo apresentados após as campanhas de vacinação dessa população. Como era o esperado, os resultados de eficácia na população de imunossuprimidos são menores do que as de indivíduos imunocompetentes, colocando assim os pacientes imunocomprometidos vacinados em risco continuado de infecção por SARS-CoV-2 (64–67).

Essas preocupações com a eficácia foram corroboradas por achados de estudos observacionais nos quais as respostas imunes às vacinas de RNAm foram avaliadas. Por exemplo, em estudos observacionais que avaliaram a resposta imune às vacinas de RNAm, os anticorpos anti-SARS-CoV-2 foram detectados em apenas 17% de 436 receptores de transplante de órgão sólido e 6,2% de 145 receptores de transplante renal após a administração de uma única dose de vacina (68,69). Além disso, um estudo de 67 pacientes com malignidade hematológica que receberam duas doses de vacina de RNAm mostrou que 46% dos indivíduos não conseguiram produzir anticorpos contra a proteína *spike*, resultado que contrastou com a taxa de soroconversão de 100% em estudos de fase 1 e 2 de vacinas de RNAm em voluntários saudáveis (64,70).

De qualquer maneira, esses resultados indicam que não se espera que pacientes imunocomprometidos, como aqueles receptores de transplantes de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas e os pacientes com imunodeficiência primária, desenvolvam respostas robustas às vacinas de COVID-19. Assim, os esforços preventivos que substituam ou complementem a vacinação de COVID-19 devem ser explorados. Principalmente, pelo risco contínuo de que a infecção prolongada nesta população leve ao surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 (71).

Além das vacinas, nenhuma terapia foi aprovada para prevenir a COVID-19. Embora vários medicamentos para profilaxia de SARS-CoV-2 estejam sendo investigados, incluindo tenofovir com ou sem emtricitabina, ivermectina, gamaglobulina hiperimune, plasma convalescente, suplementos como zinco, vitamina C e vitamina D, os resultados não tem sido animadores (15,72).

De forma contrastante, a associação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe e cilgavimabe demonstrou redução estatisticamente significativa na incidência de COVID-19 em mais de 3800 adultos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação (73,74). Tendo em vista a necessidade de complementar a estratégia de prevenção da COVID-19 adotada no país para os pacientes que tem menor potencial de resposta às vacinas, propõe-se a incorporação da associação de AZD7442 como estratégia de prevenção da COVID-19 em pacientes receptores de órgãos ou medula óssea e aqueles com imunodeficiência primária.

2 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA

2.1 Características da tecnologia

2.1.1 Ficha técnica da tecnologia

Quadro 3. Informações gerais sobre o Evusheld®

Princípio ativo	Tixagevimabe/cilgavimabe
Nome comercial	Evusheld®
Empresa detentora do registro no Brasil	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA
Número de registro na ANVISA	Uso emergencial aprovado pela ANVISA em 24/02/2022.
Indicação aprovada pela ANVISA	<p>Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg):</p> <ul style="list-style-type: none">• 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<ul style="list-style-type: none">○ Que têm comprometimento 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 (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19. <p>Condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19 incluem, mas não se limitam a:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas• Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora• Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão)• Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich)• Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ ou manifestações clínicas de HIV sintomático)• 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 anti-fator 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	<p>Evusheld® não está autorizado para:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tratamento de COVID-19, ou• Profilaxia pós-exposição de COVID-19 em indivíduos que foram expostos a alguém infectado com SARS-CoV-2;• A profilaxia pré-exposição com Evusheld® não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada. Indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada, incluindo indivíduos com comprometimento imunológico moderado a grave que podem se beneficiar da vacinação COVID-19, devem receber a vacinação COVID-19;• Em indivíduos que receberam uma vacina COVID-19, Evusheld® deve ser administrado pelo menos duas semanas após a vacinação.

2.1.1.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada é de 300 mg de AZD7442, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 1,5 mL de (32):

- 150 mg de tixagevimabe
- 150 mg de cilgavimabe

Tixagevimabe e cilgavimabe devem ser administrados como injeções intramuscular (IM) separadas e sequenciais, em diferentes locais de injeção, de preferência uma em cada um dos músculos glúteos (32).

2.1.1.2 Mecanismo de ação

Tixagevimabe e cilgavimabe são dois anticorpos monoclonais IgG1 humanos recombinantes, com substituições de aminoácidos para estender a meia-vida do anticorpo e reduzir a função efetora do anticorpo e o risco potencial de aumento da doença dependente de anticorpos. Tixagevimabe e cilgavimabe podem se ligar simultaneamente a regiões não sobrepostas do domínio de ligação do receptor (RBD) da proteína spike do SARS-CoV-2. Tixagevimabe, cilgavimabe e a sua combinação se ligam à proteína spike bloqueando sua interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) humano, resultando em um bloqueio da entrada do vírus SARS-CoV-2 e neutralizando-o efetivamente (Figura 4). Tixagevimabe, cilgavimabe e sua combinação bloquearam a ligação de RBD ao receptor ACE2 humano com valores de IC50 de 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) e 0,43 nM (65 ng/mL), respectivamente (32).

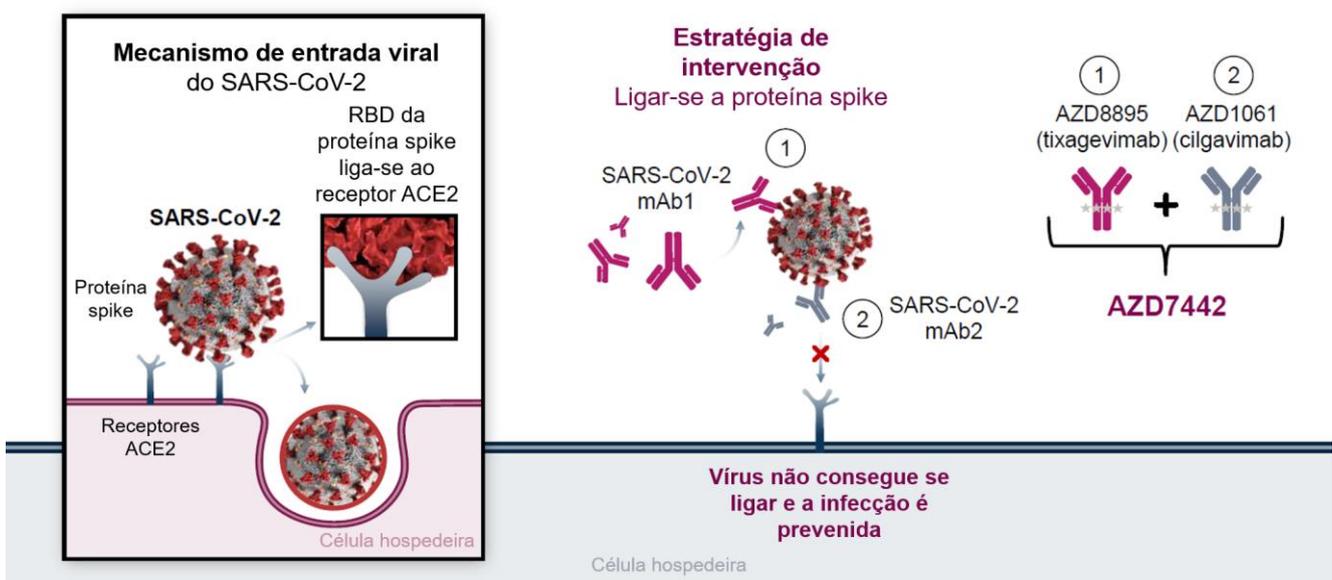


Figura 4. Representação esquemática do mecanismo de ação de AZD7442

ACE2: enzima conversora de angiotensina-2; mAb: Anticorpo monoclonal (do inglês, *monoclonal antibody*); RBD: domínio de ligação do receptor

Fonte: elaboração própria

2.1.1.3 Farmacodinâmica e farmacocinética

A avaliação de AZD7442 em uma faixa de dose de 300-3000 mg por administração intravenosa (IV) estabeleceu uma relação de exposição dependente da dose do título de anticorpo neutralizante. Em um estudo de Fase I, após uma única dose IM de 300 mg de AZD7442 em voluntários saudáveis (N = 10), os títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes em 7, 30, 60, 90, 150, 210 e 270 dias após a dose foram 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 e 98,6, respectivamente, que são semelhantes aos aumentos observados em participantes que receberam 300 mg IV (32).

No estudo pivotal PROVENT, após uma dose única IM de 300 mg de AZD7442, os GMTs de anticorpos neutralizantes em 7, 28, 57 e 91 dias após a dose foram semelhantes aos observados no estudo de Fase I com voluntários saudáveis e foram 16, 22, 17 e 12 vezes maiores, respectivamente, do que o GMT medido no plasma convalescente de pacientes com COVID-19 (GMT = 30,8) (32).

A farmacocinética de tixagevimabe e cilgavimabe é comparável, linear e proporcional à dose entre 300 mg e 3000 mg após uma administração IV única. Com relação à absorção, após uma dose IM única de 300 mg (150 mg de cada anticorpo) em voluntários sadios, as concentrações média (%CV) máxima ($C_{m\acute{a}x}$) foi de 16,5 (35,6%) e 15,3 (38,5%) $\mu\text{g/mL}$ para tixagevimabe e cilgavimabe, respectivamente, que foi alcançada em um $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 14 dias. A biodisponibilidade absoluta estimada após uma dose IM única de 150 mg foi de 68,5% para tixagevimabe e 65,8% para cilgavimabe. Com base na modelagem farmacocinética/farmacodinâmica, o tempo para atingir a concentração sérica protetora mínima (2,2 $\mu\text{g/mL}$) é estimado em 6 horas após a administração IM de 300 mg na região glútea (32).

Com relação à distribuição, o volume de distribuição central médio foi de 2,91 L para tixagevimabe e 2,32 L para cilgavimabe. O volume de distribuição periférico foi de 2,40 L para tixagevimabe e 2,70 L para cilgavimabe. Com respeito ao metabolismo dos anticorpos, ambos são degradados em pequenos peptídeos e componentes aminoácidos através das vias catabólicas da mesma forma que os anticorpos IgG endógenos (32).

O clearance foi de 0,042 L/dia de tixagevimabe e 0,042 L/dia de cilgavimabe com variabilidade entre os participantes da pesquisa de 36% e 24%, respectivamente. A meia vida de eliminação terminal mediana estimada da população foi de 96,6 dias para tixagevimabe e 93,3 dias para cilgavimabe (32).

No estudo pivotal PROVENT, após uma dose IM única de 300 mg de AZD7442, a concentração sérica média foi de 26,7 $\mu\text{g/mL}$ (DP: 11,2) no Dia 29, aproximadamente 12 vezes a concentração sérica protetora mínima (2,2 $\mu\text{g/mL}$). Com base na modelagem de farmacocinética populacional e a correlação forte entre as concentrações séricas e o título de anticorpos neutralizantes ao longo do tempo, a duração da proteção após a administração profilática de uma dose única de 300 mg de AZD7442 é estimada em pelo menos 6 meses (32).

Em um estudo fase I com voluntários saudáveis (NCT04507256), 300 mg de AZD7442 administrado por via IM resultou em GMT >10 vezes superior ao de soro convalescente por mais de três meses, e se manteve três vezes superior a do soro convalescente nove meses após a administração. A extrapolação desses resultados sugere que AZD7442 possa fornecer proteção contra COVID-19 por até 12 meses (75).

2.1.1.4 Contra-indicações

AZD7442 é contraindicado para indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade severas, incluindo anafilaxia, aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da fórmula (histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80) (32).

2.2 Situação regulatória da tecnologia

AZD7442 recebeu autorização para uso emergencial em 24/02/2022.

2.3 Indicação proposta para incorporação

A indicação proposta é de prevenção (pré-exposição) de COVID-19 em pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação: os imunossuprimidos pelo uso de medicamentos para manutenção do enxerto (pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea) e os imunossuprimidos em decorrência de imunodeficiência primária.

2.4 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação de AZD7442 é de R\$ 5.600 (mil dólares, considerando a razão USD 1: R\$ 5,60, sem impostos). Isso equivale a R\$ 5.600 por dose (Tabela 3).

Tabela 3. Preço proposto para incorporação

Princípio ativo	Apresentação	Preço proposto para incorporação
Tixagevimabe/cilgavimabe		R\$ 5.600

3 COMPARADORES PARA ESTA AVALIAÇÃO

Atualmente, a única alternativa medicamentosa para prevenção da COVID-19 recomendada pelo Ministério da Saúde no Brasil é a vacinação (24). No entanto, não há disponíveis no SUS terapias com a mesma indicação aprovada em bula e que atendam especificamente às necessidades da população-alvo da incorporação. Portanto, o comparador adotado para esta avaliação é a ausência de tratamento profilático.

4 USO DA TECNOLOGIA

4.1 Recomendações por agências internacionais de ATS

A aprovação regulatória de AZD7442 é crescente em diversos países. Atualmente, na Europa o produto possui autorização para profilaxia pré-exposição ao SARS-CoV-2 e os Estados Unidos e a Austrália já possuem autorização para o uso emergencial no combate à pandemia por COVID-19. No Brasil, o uso de AZD7442 foi priorizado para análise regulatória (34,76). Esse produto tem sido adquirido via negociações e compra centralizada. As agências de avaliações de tecnologia em saúde não participaram da aquisição dos primeiros lotes do produto.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA

5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

Por meio de uma revisão sistemática, todas as evidências científicas disponíveis sobre tixagevimabe/cilgavimabe foram pesquisadas. Para a realização da revisão sistemática (RS), as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (77) e as recomendações do "Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions" foram seguidas (78).

5.1.1 Pergunta de pesquisa

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 4**.

Quadro 4. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS

P	População	Pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária
I	Intervenção	AZD7442
C	Comparador	Ausência de tratamento profilático
O	Outcomes (Desfechos)	Casos sintomáticos de COVID-19 confirmados, redução de transmissão, hospitalização, casos graves, morte e eventos adversos graves
S	Studies (Estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

A questão de pesquisa definida foi: *“o uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia (pré-exposição) ao COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária?”*

5.1.2 Critérios de elegibilidade

Para a realização da revisão sistemática, a população-alvo selecionada consistiu em pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária, considerando-se os seguintes estudos: RS com ou sem metanálise, ensaios clínicos e estudos observacionais.

Estudos *in vitro* ou com modelos animais, opiniões de especialistas, análises *post-hoc*, estudos observacionais sem braço controle e revisões narrativas foram excluídos. Ademais, estudos que apresentassem qualquer outra característica fora do especificado na pergunta PICOS tornaram os estudos inelegíveis.

5.1.3 Comparadores

Seguindo as recomendações das diretrizes metodológicas para a elaboração de um Parecer Técnico Científico, o comparador ideal para avaliações de tecnologias em saúde é o que esteja disponível no SUS. Não há disponíveis no SUS terapias com a mesma indicação aprovada em bula e que atendam às necessidades da população-alvo. Portanto, o comparador adotado nesta RS é a ausência de tratamento profilático.

5.1.4 Busca de evidências e extração de dados

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com a base a ser pesquisada utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada no dia 15/02/2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o uso do tixagevimabe/cilgavimabe. As pesquisas incluíram estudos publicados até fevereiro de 2022.

As estratégias eram compostas por termos como “COVID-19” e “2019 Novel Coronavirus Disease”, combinados com operador booleano OR. Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no Apêndice I. Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para agrupar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (79) para a seleção dos estudos elegíveis. Tanto na Fase 1 quanto na Fase 2 os estudos foram avaliados, com cegamento, por dois revisores independentes, sendo analisados inicialmente o título e o resumo e, na Fase 2 avaliou-se o texto completo. Ademais, a divergência entre dois avaliadores sobre a inclusão ou não das publicações foram resolvidas por um terceiro revisor.

A qualidade metodológica do estudo incluído foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (77). O ensaio clínico randomizado foi avaliado utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (80). A classificação da qualidade da evidência dos desfechos primários de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos, foram realizadas de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (81).

5.2 Síntese das evidências

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 22 publicações. Nenhuma duplicata foi encontrada após o envio para o software EndNote®. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade nos 22 títulos e resumos. Destas, uma publicação foi para a fase de leitura completa, a qual foi incluída (Figura 5).

Foi identificado um ensaio clínico randomizado sobre a prevenção (pré-exposição) de COVID-19, o PROVENT, em andamento. Há um resumo em congresso publicado sobre o estudo (73), que foi incluído pela busca de dados eletrônica, e um manuscrito submetido para publicação disponibilizado nesse relatório (74). Resultados ainda não publicados são confidenciais.

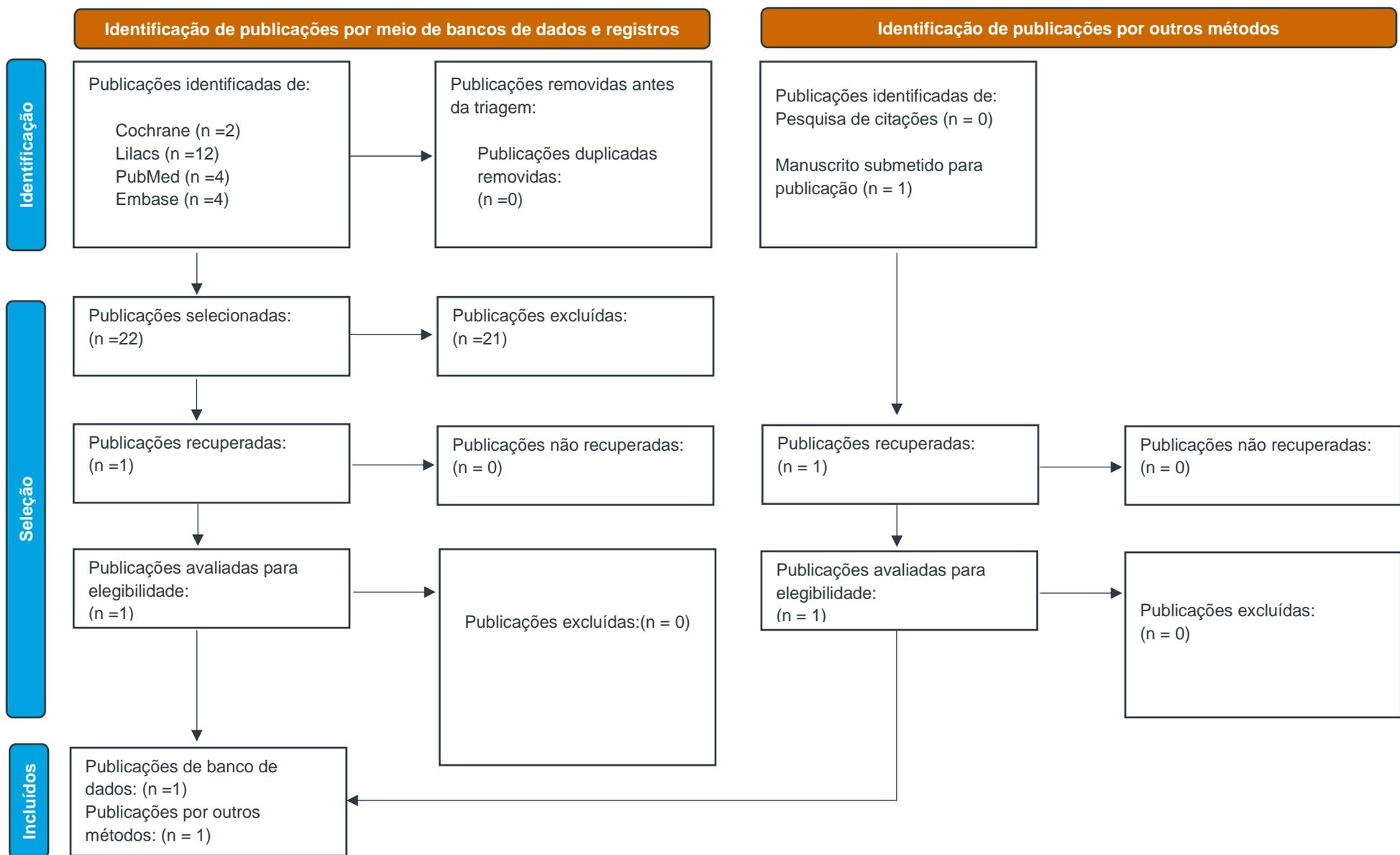


Figura 5. Fluxograma PRISMA (82).

5.2.1 Descrição do estudo incluído

5.2.1.1 Estudo PROVENT (NCT04625725) (73,74)

5.2.1.1.1 Métodos

O estudo PROVENT foi desenvolvido como um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de uma dose de AZD7442, uma injeção de tixagevimabe e uma injeção de cilgavimabe, como profilaxia pré-exposição à COVID-19. Para participar do estudo os participantes tinham que ter 18 anos de idade ou mais e teste sorológico negativo para COVID-19 na triagem. Além disso deveriam apresentar risco aumentado de desenvolverem a infecção por SARS-CoV-2 ou de desenvolver resposta inadequada à vacinação contra COVID-19, por exemplo, estado imunocomprometido por transplante de órgão sólido ou medula óssea e imunodeficiências. Os principais critérios de exclusão foram: histórico de infecção por SARS-CoV-2; histórico de vacinação contra COVID-19 ou de uso de medicamento biológico para prevenir SARS-CoV-2 ou COVID-19.

O estudo consistiu em um período de até 7 dias de triagem, um período de 366 dias de avaliação de eficácia e segurança, e um período opcional de 91 dias para avaliação de segurança, totalizando até 457 dias. Durante o processo de triagem foi coletada amostra para RT-PCR e teste sorológico. Os participantes foram randomizados 2:1 para receberem AZD7442 ou placebo. A alocação dos participantes foi centralizada utilizando um sistema de resposta interativo. A lista de randomização foi gerada por software (SAS). Todos os participantes e os investigadores envolvidos na administração do medicamento/placebo, avaliação clínica e monitoramento dos participantes foram cegos com relação ao que foi efetivamente administrado nos participantes. Um farmacêutico ou equivalente treinado não cego preparou o AZD7442 ou placebo, mascarou as seringas e as forneceu para a equipe.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a ocorrência de COVID-19 sintomática (Quadro 5) com RT-PCR positivo ocorrendo após a administração de AZD7442 ou placebo e antes do dia 183, com censura no caso de quebra do cegamento ou vacinação contra COVID-19. Desfechos de eficácia de suporte consideraram (1) o caso de COVID-19 sintomática com RT-PCR positivo sem censura no caso de quebra do cegamento ou vacinação; e (2) caso de COVID-19 sintomática com RT-PCR positivo ou morte por COVID-19 com censura no caso de quebra do

cegamento ou vacinação contra COVID-19. Foi considerado o resultado do RT-PCR cuja amostra foi coletada entre 5 dias antes e até 10 dias após o início dos sintomas.

Para todos esses desfechos, a eficácia de AZD7442 foi calculada como a redução relativa do risco (RRR) que é a incidência de infecção no grupo AZD7442 versus a incidência de infecção no grupo placebo expressa em porcentagem.

$$\text{Redução relativa do risco (RRR)} = 100\% \times (1 - \text{risco relativo})$$

Quadro 5. Sintomas considerados para avaliação do desfecho primário de PROVENT

Sem duração mínima	Deve estar presente por ≥2 dias
Febre	Coriza
Falta de ar	Congestão
Dificuldade para respirar	Perda de olfato
Confusão (não presente anteriormente; para participantes ≥60 anos de idade)	Perda de paladar
Perda de apetite ou menor ingestão de alimento (para participantes ≥60 anos de idade)	Dor de cabeça
Aumento na necessidade de suplementação de oxigênio (para participantes ≥60 anos de idade em uso de suplementação de oxigênio na linha de base do estudo)	Dor de garganta
	Dor no corpo
	Calafrios
	Diarreia
	Mialgia
	Fadiga
	Náusea
	Vômitos

Fonte: Levin et al. (2022) (74)

A segurança e a tolerabilidade de uma dose intramuscular de AZD7442 versus placebo, foram avaliados após a administração do medicamento como a frequência de evento adverso, evento adverso grave, evento adverso que demandou atenção médica e evento adverso de atenção especial (por exemplo, reação no local da injeção e anafilaxia). Foram considerados para avaliação de eficácia todos os participantes randomizados que receberam pelo menos uma injeção e sem infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. A população de segurança consistiu em todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma injeção.

No dia 1 os participantes receberam AZD7442 ou placebo e foram monitorados para segurança por 1-4 horas após a administração. Os participantes foram contatados semanalmente para monitorar sintomas de COVID-19. Visitas de acompanhamento da doença eram iniciadas

dentro de 3 dias após o início dos sintomas. Pacientes que apresentavam pelo menos um sintoma de COVID-19 (Quadro 5) eram instruídos a contatar o local do estudo, e os participantes que apresentavam um dos sintomas após o dia 1 foram testados para SARS-CoV-2 em uma visita de doença adicional. Amostras da nasofaringe coletadas por *swab* foram testadas por RT-PCR em um laboratório central, em caso positivo o participante continuou visitas de doença até o dia 28; se negativo o paciente era instruído a voltar para o acompanhamento normal do estudo.

A análise primária dos dados foi planejada para quando ocorressem 24 eventos de desfecho primário ou 30% dos participantes fosse informado sobre sua alocação (quebra de cegamento) – isso ocorreu em 5 de maio de 2021. Um outro corte de dados ocorreu em 29 de agosto de 2021 para uma avaliação do acompanhamento estendido dos participantes. O estudo está em andamento com previsão de término em 29 de junho de 2022.

5.2.1.1.2 Resultados

Após a fase de triagem, 3460 indivíduos foram randomizados para AZD7442 e 1737 para placebo. No total, 3461 participantes que receberam AZD7442 e 1736 participantes que receberam placebo constituíram a população de segurança; um indivíduo alocado para placebo recebeu AZD7442 erroneamente. A análise de eficácia primária incluiu 3441 participantes que receberam AZD7442 e 1731 participantes que receberam placebo. Vinte e cinco (0,5%) participantes tiveram RT-PCR da triagem positivo, e por isso foram excluídos da análise de eficácia. O tempo mediano de acompanhamento entre a administração e a análise primária foi de 83 dias e o tempo mediano de acompanhamento na avaliação de 6 meses foi de 196 dias.

As características dos participantes foram balanceadas entre os grupos (Tabela 4). Grande proporção dos participantes (73,3%) consistiu em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação.

Tabela 4. Características dos participantes de PROVENT

Característica	AZD7442 (n=3460)	Placebo (n=1737)	Total (N=5197)
Idade, média (DP), anos	53,6 (15,0)	53,3 (14,9)	53,5 (15,0)
Idade, n (%)			
≥60 anos	1500 (43,4)	757 (43,6)	2257 (43,4)
≥65 anos	817 (23,6)	409 (23,5)	1226 (23,6)
≥75 anos	148 (4,3)	70 (4,0)	218 (4,2)

Sexo, feminino, n (%)	1595 (46,1)	802 (46,2)	
Etnia, n (%)			
Não Hispânica/Latina	2731 (78,9)	1412 (81,3)	4143 (79,7)
Hispânica/Latina	539 (15,6)	215 (12,4)	754 (14,5)
Desconhecida/não reportada	190 (5,5)	110 (6,3)	300 (5,8)
Raça, n (%)			
Branca	2545 (73,6)	1246 (71,9)	3794 (73,0)
Preta ou afroamericana	597 (17,3)	302 (17,4)	899 (17,3)
Asiática	110 (3,2)	60 (3,5)	170 (3,3)
Indígena Norte-americano/Nativo do Alasca	19 (0,5)	10 (0,6)	29 (0,6)
Nativa do Havai/Ilha do Pacífico	4 (0,1)	4 (0,2)	8 (0,2)
Desconhecido/não reportado/múltiplo/dado faltante	185 (5,3)	112 (6,4)	297 (5,7)
IMC, média (DP), Kg/m ²	29.6 (6,9)	29,6 (7,0)	29,6 (6,9)
Residente em instituição de longa permanência, n (%)	14 (0,4)	12 (0,7)	26 (0,5)
Status do RT-PCR para SARS-Cov-2, n (%)*			
Negativo	3334 (96,4)	1672 (96,3)	5006 (96,3)
Positivo	19 (0,5)	6 (0,3)	25 (0,5)
Dado faltante	107 (3,1)	59 (3,4)	166 (3,2)
Risco aumentado de resposta inadequada a imunização ativa, n (%)†	2546 (73,6)	1264 (72,8)	3810 (73,3)
Risco aumentado de exposição ao SARS-CoV-2, n (%)‡	1820 (52,6)	909 (52,3)	2729 (52,5)
Comorbidades relacionadas a risco aumentado de COVID-19 grave, n (%)			
Qualquer alto risco	2666 (77,1)	1362 (78,4)	4028 (77,5)
Obesidade (IMC≥30 Kg/m ²)	1456 (42,1)	712 (41,0)	2168 (41,7)
Hipertensão	1229 (35,5)	637 (36,7)	1866 (35,9)
Tabagismo	720 (20,8)	370 (21,3)	1090 (21,0)

Diabetes	492 (14,2)	232 (13,9)	734 (14,1)
Asma	378 (10,9)	198 (11,4)	576 (11,1)
Doença cardiovascular	272 (7,9)	151 (8,7)	423 (8,1)
Câncer	250 (7,2)	133 (7,7)	383 (7,4)
DPOC, n (%)	179 (5,2)	95 (5,5)	274 (5,3)
Doença renal crônica	184 (5,3)	86 (5,0)	270 (5,2)
Doença hepática crônica	149 (4,3)	91 (5,2)	240 (4,6)
Tratamento imunossupressor	109 (3,2)	63 (3,6)	172 (3,3)
Doença imunossupressiva	15 (0,5)	9 (0,5)	24 (0,5)
Doença falciforme	1 (<0,1)	1 (0,1)	2 (<0,1)

* Participantes com exame RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo na linha de base (n=25) foram excluídos da análise de eficácia, mas incluídos na avaliação de segurança.

† Participantes classificados como idosos (≥ 60 anos de idade), obesos ($IMC \geq 30$ Kg/m²), imunocomprometidos, ou intolerantes a vacinas; ou por ter doença cardiovascular, DPOC, doença renal crônica, ou doença hepática crônica.

‡ Inclui, mas não é limitado a: profissionais da saúde (incluindo funcionários de instituições de longa permanência), trabalhadores da indústria em situações de alto risco de transmissão de SARS-CoV-2 (por exemplo, frigoríficos), militares, estudantes vivendo em dormitórios compartilhados, ou outros vivendo em situações similares de proximidade/densidade.

COVID-19: coronavírus disease 2019, DP: desvio-padrão, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, IMC: índice de massa corporal, RT-PCR: reverse-transcription polymerase chain reaction, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Fonte: Levin et al. (2022) (74)

5.2.1.1.3 Eficácia

Na data de corte de dados, COVID-19 sintomática RT-PCR positiva havia ocorrido em oito participantes do grupo AZD7442 (8/3441, 0,2%) e em 17 participantes do grupo placebo (17/1731, 1,0%), resultando em uma redução relativa do risco de 76,7% (IC95% 46,0 a 90,0; $p < 0,001$). Os desfechos de eficácia de suporte também demonstraram benefício de AZD7442 frente a placebo (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Os desfechos de eficácia secundários mostraram RRR de 100% (IC95% não estimável) na incidência de doença por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva grave ou crítica (pneumonia [febre, tosse, taquipneia ou dispneia, e infiltrados pulmonares], ou hipoxemia [saturação de oxigênio $< 90\%$ ou desconforto respiratório grave], mais escore ≥ 5 no escore de progressão clínica da Organização Mundial da Saúde antes de quebra do cegamento ou vacinação), com 0 e 1 (0,1%) eventos nos grupos AZD7442 e placebo, respectivamente. Seis (0,2%) dos participantes do grupo AZD7442 buscaram atendimento de emergência por sintomas consistentes com COVID-19, *versus* nenhum do grupo placebo (RRR não estimável). Esses participantes não foram hospitalizados e 3/6 testaram positivo para COVID-19 subsequentemente.

Os resultados de 6 meses de acompanhamento mostraram redução ainda maior na incidência de COVID-19 no grupo AZD7442 (RRR 82,8%, IC95% 65,8 a 91,4). Esse resultado foi devido à ocorrência de proporcionalmente mais eventos no grupo placebo *versus* AZD7442 nos meses 3-6 *versus* 0-3. Houve quatro casos adicionais de COVID-19 grave ou crítica no grupo placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados dos principais desfechos de eficácia do estudo PROVENT

Desfecho	Análise primária		Acompanhamento mediano de 6 meses*	
	AZD7442	Placebo	AZD7442	Placebo
Primário: Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva (censurando por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19)				
N	3441	1731	3441	1731
n (%)	8 (0,2)	17 (1,0)	11 (0,3)	31 (1,8)
RRR (IC95%)	76,7% (46,0 a 90,0)		82,8% (65,8 a 91,4)	
Valor-p	<0,001		-	
Desfecho de suporte: Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva (não censurando por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19)				
N	3441	1731	3441	1731
n (%)	10 (0,3)	22 (1,3)	20 (0,6)	44 (2,5)
RRR (IC95%)	77,3% (52,0 a 89,3)		77,4 (61,7 a 86,7)	
Valor-p	<0,001		-	
Desfecho de suporte: Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva ou morte por COVID-19 (censurando por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19)				
N	3441	1731	3441	1731
n (%)	12 (0,3)	19 (1,1)	18 (0,5)	36 (2,1)
RRR (IC95%)	68,8% (35,6 a 84,9)		75,8% (57,3 a 86,2)	
Valor-p	0,002		-	

*Essas análises não foram pré-especificadas em protocolo, por isso os valores de p não foram computados

As estimativas foram baseadas em regressão de Poisson com variância robusta, com modelo incluindo o grupo (AZD7442 *versus* placebo) e a idade no consentimento informado (≥ 60 anos *versus* < 60), com o log do tempo de acompanhamento como componente de ajuste da equação (*offset*).

Estimativas de RRR >0 fornece evidência em favor de AZD7442 com $p < 0,05$ indicando significância estatística.

As porcentagens foram baseadas no número de participantes na análise por grupo (N)

COVID-19: coronavirus disease 2019, IC: intervalo de confiança, RRR: redução do risco relativo, RT-PCR: *reverse-transcription polymerase chain reaction*, SARS-CoV-2: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

Fonte: Levin et al. (2022) (74)

A eficácia de AZD7442 foi consistente nos subgrupos por características da linha de base (Figura 6) e por comorbidades (Figura 7), com estimativas pontuais de RRR acima de 44% em

todos. A RRR da incidência de doença sintomática, mensurada por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva, foi também vista de forma consistente no subgrupo de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à imunização, que correspondia à 73,3% da população. Neste subgrupo, houve uma RRR de 80,7 (IC95% 58 a 91,1). Pacientes com risco aumentado de exposição à SARS-CoV-2 apresentaram, para o mesmo desfecho supracitado, uma RRR de 82,6 (IC95% 51,8 a 93,7).

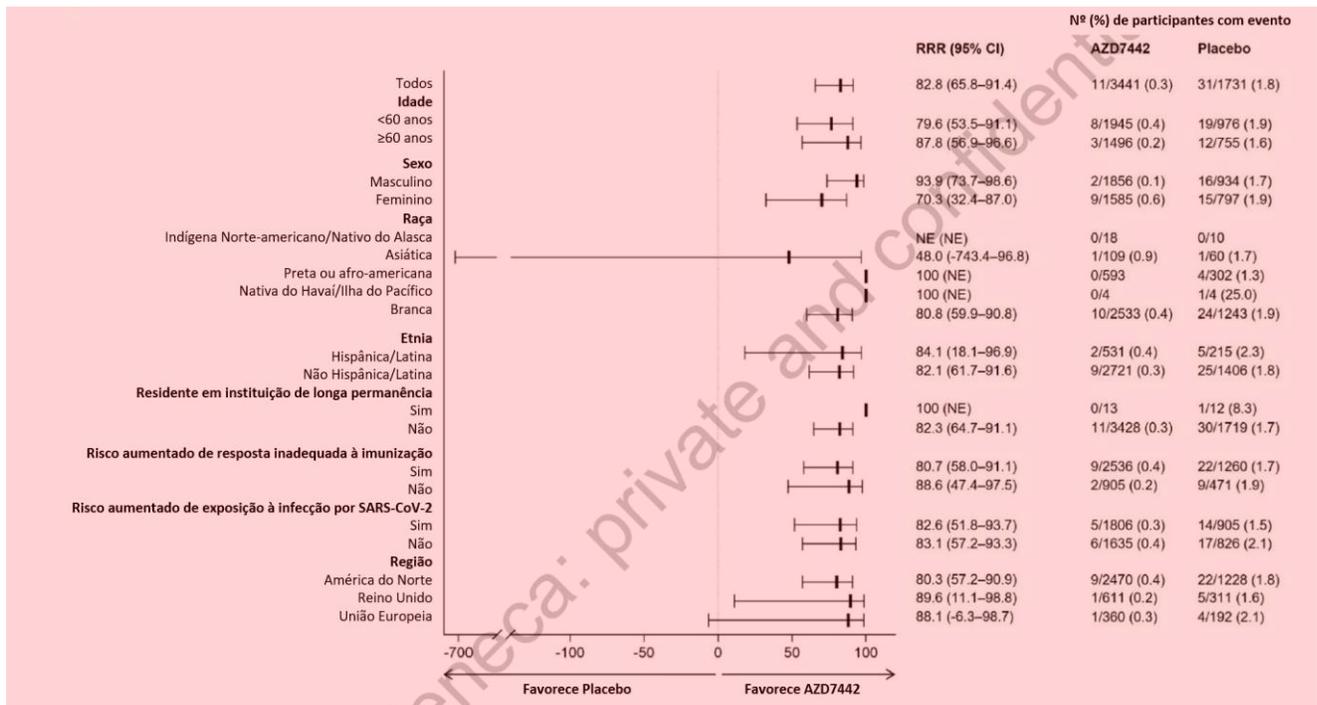


Figura 6. Redução relativa no risco (RRR) da doença sintomática por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva com AZD7442 versus placebo por características da linha de base, corte de dados em 6 meses.
 Fonte: Levin et al. (2022) (74)

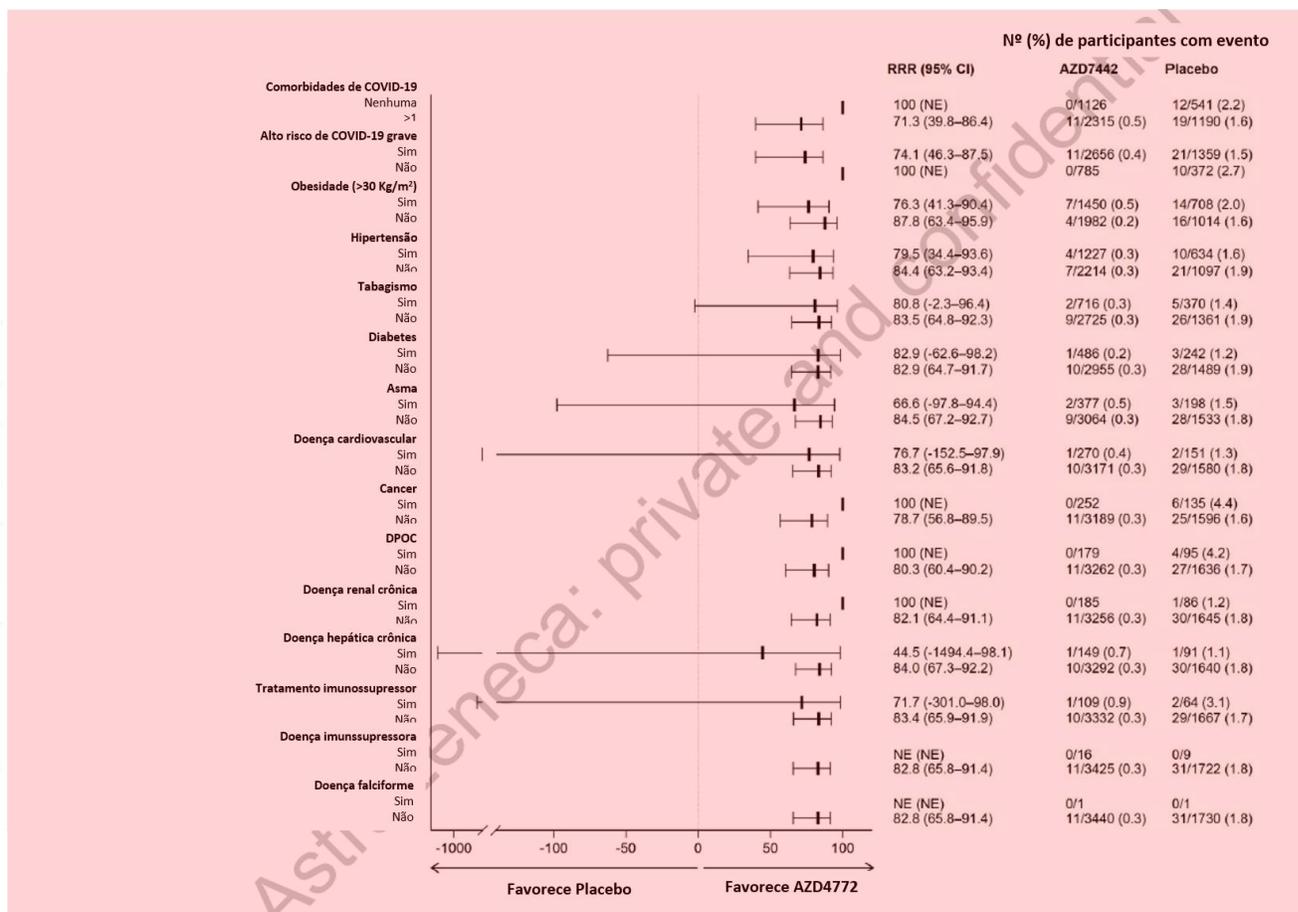


Figura 7. Redução relativa no risco (RRR) da doença sintomática por SARS-CoV-2 RT-PCR positiva com AZD7442 versus placebo por subgrupos de comorbidades, corte de dados de 6 meses.

Fonte: Levin et al. (2022) (74)

5.2.1.1.4 Segurança

Com relação à segurança, não houve diferença no perfil de eventos adversos apresentados pelos grupos AZD7442 e placebo e a maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado em gravidade. O principal evento adverso de interesse especial foi reação no local da injeção, que ocorreu em 2,4% e 2,1% dos participantes dos grupos AZD7442 e placebo, respectivamente. Ocorreram oito mortes, duas por COVID-19, ambas no grupo placebo. Nenhuma morte foi relacionada a AZD7442 ou placebo (Tabela 6).

Na avaliação de seis meses não foram observados novos eventos adversos de interesse especial e nenhum sinal de segurança em longo prazo inesperado. Ocorreram 16 mortes, nenhuma relacionada a intervenção nem a COVID-19.

Tabela 6. Resultados de segurança de PROVENT

Participantes com pelo menos um evento, n (%) [*]	AZD7442 (n=3461) [†]	Placebo (n=1736) [†]	Total (N=5197)
Eventos adversos	1221 (35,3)	593 (34,2)	1814 (34,9)
Leves	761 (22,0)	369 (21,3)	1130 (21,7)
Moderados	387 (11,2)	191 (11,0)	578 (11,1)
Graves	64 (1,8)	27 (1,6)	91 (1,8)
Eventos adversos sérios	50 (1,4)	23 (1,3)	73 (1,4)
Eventos adversos sérios relacionados a intervenção [‡]	1 (<0,1) [§]	0	1 (<0,1)
Eventos adversos que levaram à descontinuação	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Eventos adversos com atendimento médico	360 (10,4)	157 (9,0)	517 (9,9)
Eventos adversos de interesse especial	93 (2,7)	37 (2,1)	130 (2,5)
Reação no local da injeção	82 (2,4)	36 (2,1)	118 (2,3)
Anafilaxia [¶]	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Doença do complexo imune	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Outra	9 (0,3)	2 (0,1)	11 (0,2)
Evento adverso de interesse especial relacionado a intervenção [‡]	87 (2,5)	36 (2,1)	123 (2,4)
Todos os eventos adversos com desfecho de óbito ^{††}	4 (0,1)	4 (0,2)	8 (0,2)
Overdose de droga ilícita	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Infarto do miocárdio	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
Falência renal	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
COVID-19 ^{‡‡}	0	1 (0,1)	1 (<0,1)
COVID-19 SRAG ^{‡‡}	0	1 (0,1)	1 (<0,1)

* Participantes podem ter apresentado mais que um evento.

† Um participante foi randomizado para placebo, mas recebeu AZD7442 incorretamente; seguindo o protocolo esse participante foi avaliado como grupo AZD7442 (população da avaliação de segurança)

‡ Os eventos foram determinados como relacionados à intervenção pelos investigadores com base em seu julgamento

§ Um participante foi hospitalizado por trombose da artéria mesentérica inferior (Grau 3). O investigador considerou esse evento como relacionado à administração (injeção). O patrocinador do estudo não encontrou evidência que sugerisse uma relação causal entre o evento e o medicamento em estudo, uma vez que informações sobre as circunstâncias do evento, incluindo possíveis fatores de risco, curso clínico, medicamento em estudo recebido, investigação etiológica e diagnóstica detalhada, foram insuficientes. O participante continuou no estudo.

|| O participante tinha histórico de diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica. O participante morreu devido a falência renal. O investigador não considerou esse evento como relacionado ao medicamento em estudo e determinou que a causa mais provável de morte foi falência renal.

¶ O participante experienciou dor no peito grave logo após receber a injeção. O investigador determinou que o participante estava apresentando uma reação anafilática devido a sua dificuldade em respirar. O participante foi hospitalizado no mesmo dia por elevação da troponina grave (Grau 3). O investigador considerou o evento como relacionado a um evento adverso de interesse especial de anafilaxia por causa do tempo entre a injeção e o início da dificuldade em respirar. A equipe médica do patrocinador do estudo avaliou a causalidade do evento adverso de atenção especial e não concordou que o evento foi anafilaxia, uma vez que não cumpriu com a definição de anafilaxia do protocolo. O participante continuou no estudo.

** O participante desenvolveu hipotireoidismo que foi inicialmente considerado como um evento adverso de interesse especial (doença do complexo imune), mas depois esse evento foi removido, pois não cumpria com a definição de doença do complexo imune conforme o protocolo.

†† Todas as mortes foram determinadas pelo investigador como não relacionadas ao medicamento do estudo.

‡‡ Essas mortes foram julgadas como relacionadas a COVID-19 pelo investigador e pelo Comitê de Adjucação de Morbidade. Os eventos adversos foram codificados utilizando o Medical Dictionary for Regulatory Activities, versão 24.0

COVID-19: coronavírus disease 2019, SRAG: síndrome respiratória aguda grave

Fonte: Levin et al. (2022) (74)

5.3 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

A avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado incluído (PROVENT) foi realizado utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) de avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane (80). Os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados individualmente quanto a falhas metodológicas que pudessem indicar alto risco de viés de seleção, desempenho e atrição. Com as informações disponíveis no manuscrito submetido, incluindo o material suplementar, julgou-se que todos os desfechos avaliados foram considerados como de baixo risco para os vieses avaliados (Figura 8).

Desfecho	Avaliação de risco de viés					Geral	Risco
	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Avaliação dos desfechos	Seleção de desfechos/resultados		
Doença por SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	Alguns preocupações
Eventos adversos sérios relacionados a intervenção	+	+	+	+	+	+	Alto risco
Evento adverso de interesse especial relacionado a intervenção	+	+	+	+	+	+	
Todos os eventos adversos com desfecho de óbito	+	+	+	+	+	+	

Figura 8. Julgamento do risco de viés para os principais desfechos de PROVENT segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (versão 2.0)

A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (81). Os domínios de risco de viés,

inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram considerados como não graves para os desfechos avaliados. Entende-se que se trata de um estudo de baixo risco de viés com amostra representativa, mostrando benefício do uso de AZD7442 com intervalo de confiança estreito e robusto para um desfecho de prevenção. Dessa forma, conclui-se que o nível de certeza nos resultados é alto (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência de PROVENT segundo a ferramenta GRADE

Certainty assessment							Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Eficácia (ocorrência de doença por SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos sérios relacionados a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de evento adverso de interesse especial relacionado a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos com desfecho de óbito)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

5.4 Discussão da evidência científica

PROVENT é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico que está avaliando a prevenção de COVID-19 sintomática com uma dose de AZD7442 em comparação a placebo em pacientes com alto risco de infecção e/ou alto risco de resposta inadequada a vacinação contra COVID-19. Apesar de estar em andamento, os resultados do desfecho primário já estão disponíveis, e mostram superioridade de uma administração de AZD7442 sobre placebo em um tempo mediano de acompanhamento de 83 dias (RRR 76,7%; IC95% 46,0 a 90,0; $p < 0,001$). Em um cenário exploratório, com acompanhamento mediano de 196 dias, foi observado benefício consistente e até superior que o observado na análise primária (RRR 82,8%, IC95% 65,8 a 91,4). Além disso, AZD7442 foi bem tolerado e seguro, com a maioria dos eventos de gravidade leve a moderada.

O benefício observado em toda amostra foi consistente nos subgrupos segundo características da linha de base e segundo comorbidade de COVID-19. Em pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, a RRR de incidência de SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva foi de 80,7% (IC95% 58,8 a 91,1). Essa população foi definida como aqueles idosos (≥ 60 anos de idade), obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²), imunocomprometidos, ou intolerantes a vacinas; ou aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, doença renal crônica ou doença hepática crônica, e correspondeu a mais de 70% da amostra do estudo.

Em outras análises de subgrupos, incluindo apenas aqueles pacientes com doença imunossupressora ou uso de medicamentos para manutenção de enxerto, corresponderam a 0,5% e 3,3% da amostra, respectivamente. Essas proporções estão em acordo com a baixa prevalência dessas condições na população geral (83). Por esta razão (amostra reduzida), não foi possível estimar a RRR para pacientes apenas com doença imunossupressora. A RRR dos pacientes em tratamento imunossupressor foi de 71,7%, entretanto, devido ao tamanho amostral, o intervalo de confiança de 95% foi amplo.

É importante ressaltar que os resultados de grande parte dos subgrupos foram consistentes, tanto com relação ao benefício de AZD7442, quanto com relação ao tamanho do intervalo de confiança, cujo resultado positivo sofre influência direta no tamanho amostral de cada subgrupo. Por essa razão, pacientes com “risco aumentado de resposta inadequada à vacina”, por compor mais de 70% da amostra, possuem uma RRR de 80,7% (IC95% 58,8 a 91,1) de SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva, o que é clinicamente relevante e estatisticamente significativo.

Em outras palavras, isso sugere que se pode assumir para os subgrupos de pacientes com imunodeficiência e aqueles em estado imunossuprimido, o resultado de RRR de 80,7% ou, de forma conservadora, a RRR de 76,6%.

O número necessário a tratar (NNT) é definido como o número de pessoas precisariam ser tratadas para prevenir um evento devido à doença a cada ano (84). AZD7442 é destinado para a prevenção de COVID-19, dessa forma, a utilização desse cálculo pode indicar quantas pessoas precisariam utilizar ADZ7442 para prevenir um evento de infecção por SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva, alterando a fórmula para a ocorrência da doença a cada seis meses:

Número necessário para administrar AZD7442

$$= \frac{1}{(\text{incidência semestral de COVID} - 19 \times \text{RRR})}$$

Considerando que em seis meses ocorreram 31 casos de COVID-19 em 1731 participantes nos quais não foi administrado AZD7442 (grupo placebo), e de forma conservadora, que a eficácia de AZD7442 é constante entre os aproximadamente 3 meses de avaliação do desfecho primário e os seis meses (RRR 76,6%), o número necessário para administrar AZD7442 e prevenir um evento seria de 73 pessoas. Considerando a eficácia da avaliação de seis meses (RRR 82,8%), seria necessário administrar AZD7442 em 67 pessoas para prevenir um caso de SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva.

PROVENT apresenta alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés de seleção, detecção, desempenho e atrição. Pela avaliação do GRADE, é possível considerar que ele provê um alto nível de certeza sobre o benefício de AZD7442 na prevenção de COVID-19.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTO-UTILIDADE

6.1 Resumo das características da análise de custo-utilidade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-utilidade
Tipo de modelo de decisão analítica	Modelo de Markov, inspirado no modelo de custo-efetividade das vacinas anti-COVID, realizado pela CONITEC (28)
Intervenção	AZD7442
Comparador	Ausência de tratamento profilático
População-alvo	Indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina, tais como: <ul style="list-style-type: none">- Receptores de órgãos sólidos ou medula óssea;- Com imunodeficiência primária.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	AV, AVAQ
Horizonte temporal	Um ano
Taxas de desconto	Não aplicado
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos), semelhante ao modelo da CONITEC sobre vacinas (28)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2 Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade (ACU) foi estimar os benefícios clínicos e os custos associados ao tratamento profilático de COVID-19 com AZD7442 em indivíduos receptores de órgãos sólidos ou medula óssea e/ou com imunodeficiência primária, cujo risco de resposta inadequada à vacina é aumentado, em comparação com a ausência de tratamento profilático.

Entende-se que a ACU é o tipo de análise econômica adequada para avaliar o uso de AZD7442 nesta população-alvo considerando a evidência científica descrita na [Seção 5.2](#), que confirmam os benefícios clínicos em termos de eficácia e segurança da nova tecnologia frente a ausência de tratamento profilático específico para a população-alvo da incorporação no SUS.

6.3 População-alvo

A população-alvo desta ACU é composta por pacientes em risco de resposta inadequada à vacina, ou seja, indivíduos adultos receptores de órgãos sólidos ou medula óssea (transplantados) e indivíduos adultos com imunodeficiência primária. Estes indivíduos estão em risco contínuo de infecção por SARS-CoV-2, dados os resultados subótimos de eficácia das vacinas para esta população (64–67). Por isso, esforços preventivos que substituam ou complementem a vacinação de COVID-19 como, AZD7442, surgem como uma alternativa terapêutica importante e com demonstrada capacidade de prevenir COVID-19 sintomática. Mais informações sobre as necessidades não atendidas nesta população estão descritas na [Seção 1.5](#).

6.4 Perspectiva

Esta ACU foi desenvolvida considerando a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil.

6.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta ACU é AZD7442 (Evusheld®), com indicação aprovada para profilaxia pré-exposição de COVID-19 que inclui a população-alvo da presente proposta de incorporação. Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na [Seção 2](#).

Não há terapias com a mesma indicação aprovada em bula e que atendam às necessidades da população-alvo disponíveis no SUS. Portanto, o comparador adotado nesta ACU é a ausência de tratamento profilático.

6.6 Horizonte temporal

Sendo a COVID-19 uma infecção viral aguda e dadas as incertezas sobre a situação da pandemia num horizonte de médio ou longo prazo, adotou-se um horizonte temporal de um ano, em linha com recomendações do Ministério da Saúde (85).

6.7 Taxa de desconto

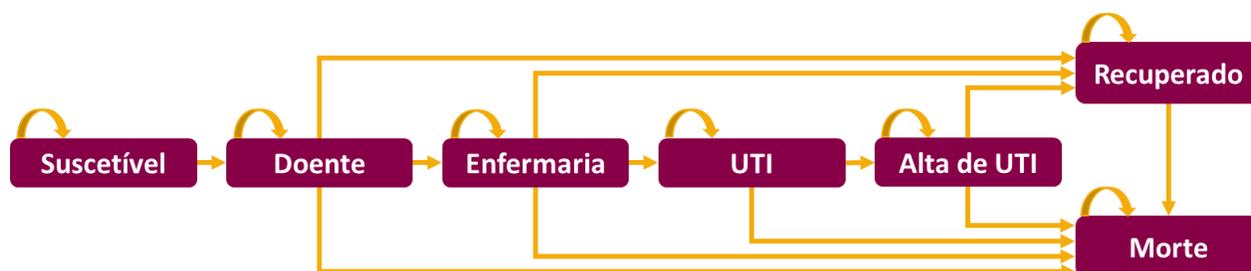
Considerando o curto horizonte temporal, não foram adotadas taxas de desconto em desfechos e custos, conforme recomendações do Ministério da Saúde (85).

6.8 Estrutura do modelo

Esta ACU foi estruturada com base num modelo de Markov com sete estados de saúde, semelhante ao descrito previamente no relatório de recomendação da Conitec sobre vacinas contra COVID-19 (28):

- I. Suscetível: estado de entrada no modelo, em que indivíduos da população-alvo estão em risco de desenvolverem infecção por SARS-CoV-2;
- II. Doente: estado em que pacientes estão infectados com COVID-19 e apresentam sintomas leves;
- III. Enfermaria: estado em que pacientes com COVID-19 estão internados em leitos de enfermaria;
- IV. UTI: estado em que pacientes com COVID-19 estão internados em leito de UTI;
- V. Alta de UTI: estado em que pacientes com COVID-19 saíram da UTI e estão em recuperação em leito de enfermaria;
- VI. Recuperado: estado em que pacientes estão curados da COVID-19 e recebem alta hospitalar;
- VII. Morte: estado em que pacientes vieram a óbito, seja por COVID-19 ou por causas gerais.

Indivíduos entram no modelo no estado Suscetível. A cada ciclo diário, pacientes podem transitar entre os estados de saúde, conforme ilustrado na **Figura 9**.



Nota: UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Figura 9. Modelo esquemático do modelo utilizado para análise de custo-utilidade do tratamento profilático de COVID-19 com AZD7442.

6.9 Parâmetros demográficos

A média de idade em que os indivíduos suscetíveis entram no modelo e a distribuição por sexo são adotadas nesta ACU para estimar a taxa de mortalidade da população geral.

A média de idade adotada foi de 53,6 anos, referente à média de idade dos indivíduos incluídos no estudo PROVENT (73,74). Adotou-se também a proporção de 53,9% de indivíduos do sexo masculino, obtida do mesmo estudo. A média de idade adotada foi de 53,6 anos, referente à média de idade dos indivíduos incluídos no estudo PROVENT (74,87). Adotou-se também a proporção de 53,9% de indivíduos do sexo masculino, obtida do mesmo estudo.

6.10 Parâmetros clínicos

6.10.1 Risco de infecção e progressão da doença

Com o objetivo de refletir o risco de infecção e de progressão da doença observado no Brasil a partir de dados mais recentes possíveis, que traduzam a situação atual da pandemia no país, foram utilizadas, preferencialmente, fontes de dados públicos brasileiros. No entanto, considerando que a população-alvo desta ACU possuem características e um risco associado a infecção por SARS-CoV-2 distintos da população geral, fez-se necessário buscar dados sobre risco de infecção e progressão da doença específicos para esta população. Isso restringe a disponibilidade de dados e, conseqüentemente, requer que se faça uso de informações provenientes de fontes internacionais e não tão recentes para estimar os parâmetros clínicos.

A principal fonte de dados nacional utilizada na ACU foi a base de notificações de SRAGs do sistema DATASUS, disponível na plataforma OPENDATASUS (88). Nestas bases de dados estão disponibilizadas as notificações de casos de internações, admissões em UTI, óbitos e recuperações. A base foi extraída em 21 de dezembro de 2021.

Para cálculo dos parâmetros clínicos, foram utilizados somente casos notificados entre 1º de setembro e 31 de outubro de 2021 (período de 61 dias) por dois motivos: dados de novembro e dezembro de 2021 podem estar subnotificados, visto que há um atraso na atualização dos dados hospitalares no DATASUS; e dados mais antigos (anteriores a setembro) podem distorcer os parâmetros clínicos, visto que o risco de infecção e internação foi diminuindo progressiva e consideravelmente após o início da vacinação em meados de janeiro de 2021 (88).

No mais, a base permite que sejam filtrados somente casos com diagnóstico confirmado de SRAG por COVID-19 e casos em indivíduos imunossuprimidos. Apesar da população-alvo desta ACU ser mais restritiva que a população de imunossuprimidos em geral, considerando somente indivíduos transplantados e com imunodeficiência primária, entende-se que há uma limitação inerente a notificação de dados com este grau de especificidade e que os riscos associados à COVID-19 para população-alvo podem ser assumidos como semelhantes aos da população de imunossuprimidos em geral.

Embora a base de notificações de SRAG tenha dados para estimar os riscos associados à COVID-19 em indivíduos hospitalizados, não é possível obter dela os dados referentes aos casos leves de COVID-19, que são tratados em ambiente ambulatorial. Para isso, utilizou-se dados publicados na literatura nacional e internacional, que serão descritos nas seções seguintes.

Os principais desfechos clínicos avaliados nesta ACU estão relacionados a gravidade da doença e sua evolução. Tomando como base o modelo de Markov ilustrado na Figura 9, são estimados os seguintes parâmetros de desfechos:

- P1: Probabilidade diária de indivíduo suscetível desenvolver COVID-19 sintomática;
- P2: Probabilidade diária de paciente sintomático ser internado em enfermaria;
- P3: Probabilidade diária de paciente em enfermaria ser admitido em leito de UTI;
- P4: Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes com sintomas leves;

- P5: Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes internados em leito de enfermaria;
- P6: Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes internados em leito de UTI;
- P7: Probabilidade diária de recuperação da COVID-19 em pacientes com sintomas leves;
- P8: Probabilidade diária de recuperação da COVID-19 em pacientes internados em leito de enfermaria;
- P9: Probabilidade diária de alta de UTI;
- P10: Probabilidade diária de recuperação da COVID-19 após alta da UTI;

Todos estes parâmetros foram estimados por meio das probabilidades gerais de cada desfecho, exceto a de risco de infecção. Dado o ciclo diário do modelo, fez-se necessário ajustar a probabilidade geral, que está associada a um intervalo específico, e transformá-la numa probabilidade diária. Para isso, adota-se a metodologia descrita por Chhatwal et al. (89). Primeiro, converte-se a probabilidade geral para uma taxa constante diária pela fórmula:

$$\tilde{r} = -\ln(1 - p)/t$$

Onde: \tilde{r} é a taxa diária, p é a probabilidade geral e t é o tempo em dias que um indivíduo está sob risco de atingir o desfecho. O tempo em que o indivíduo está sob risco de atingir cada desfecho foi estimado, principalmente, a partir das datas disponíveis na base de notificações de SRAG, as quais permitem calcular o tempo médio em que os indivíduos ficam em cada estado de saúde.

Em seguida, esta taxa diária foi corrigida para probabilidade diária pela fórmula também descrita por Chhatwal et al. (89):

$$P = 1 - e^{-\tilde{r}}$$

Onde: P é a probabilidade diária e \tilde{r} é a taxa diária ajustada.

6.10.1.1 Risco de infecção por SARS-CoV-2

O risco de infecção por SARS-CoV-2 foi estimado a partir do estudo desenvolvido por Angel et al., que descreveu a associação entre a incidência de COVID-19 sintomática e a vacinação (90). Os resultados mostraram que a incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados foi de 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia. Conforme discutido em seções anteriores, indivíduos imunossuprimidos apresentam resposta inadequada às vacinas, o que os deixa vulneráveis às infecções. Entretanto, optou-se por adotar a premissa conservadora de que o risco de infecção nesta população é semelhante ao da população vacinada. O mesmo estudo traz que a incidência de COVID-19 sintomática em indivíduos vacinados foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia. Este valor é adotado como um dos limites para análise de sensibilidade, de modo a reduzir incertezas sobre o efeito deste parâmetro no resultado.

6.10.1.2 Risco de internação e admissão em UTI

O risco de internação por COVID-19 foi estimado a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (91). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. Entende-se que essa população é representativa do população-alvo desta ACU, visto que o transplante renal é um dos mais comuns no país (92). Portanto, adota-se este valor como a probabilidade geral de internação. Realizando-se os ajustes pelas fórmulas descritas na Seção 6.10.1, obtém-se que $P2 = 10,566\%$.

Já o risco de um paciente internado ser admitido em UTI pôde ser estimado pela razão entre o número de casos de internação em UTI ($N2$) e o número de casos totais de internação ($N1$) obtidos a partir da base de notificações de SRAG (88). A partir desta base, estimou-se $N1 = 1092$ casos de internações por COVID-19 e $N2 = 543$ admissões em UTI. A probabilidade geral de paciente internado ser admitido em UTI foi calculada pela razão $N2/N1$. Após os ajustes e correções, obteve-se $P3 = 10,961\%$.

6.10.1.3 Risco de morte por COVID-19

O risco de morte por COVID-19 foi estimado para pacientes com sintomas leves, pacientes em leito de enfermaria e pacientes em UTI. Nesta ACU, adotou-se a premissa de que indivíduos

apresentando, exclusivamente, sintomas leves não apresentam risco de morte por COVID-19. Sendo assim, $P4 = 0\%$.

No caso de pacientes internados em leitos de enfermaria e de UTI, foi necessário obter o número de casos de óbitos em enfermaria (N3) e em UTI (N4). A partir da base de notificações de SRAG, estimou-se $N3 = 181$ e $N4 = 380$. Assim, as probabilidades gerais de morte em leitos de enfermaria e de UTI foram calculadas pelas razões $N3/(N1-N2)$ e $N4/N2$, respectivamente. Após os ajustes e correções, obteve-se $P5 = 3,013\%$ e $P6 = 9,649\%$.

6.10.1.4 Risco de recuperação da COVID-19

No caso de indivíduos com sintomas leves de COVID-19, como não há risco de morte pela doença, assume-se que todos os pacientes com COVID-19 leve que não progridem para internação irão se recuperar. Para estimar a probabilidade de pacientes com COVID-19 leve não evoluírem para internação, calcula-se 1 menos a probabilidade geral de internação, que é $1 - 65,1\% = 34,9\%$. Para ajustar esta probabilidade para um valor diário, foi necessário estimar o tempo médio que um indivíduo se mantém no estado de COVID-19 leve. Este valor considera tanto os indivíduos que se recuperam da COVID-19 leve, quanto os que progridem para internação.

Assume-se um tempo de 14,4 dias desde a infecção até a recuperação, referente ao maior tempo médio estimado de duração dos sintomas, dentre os mais comuns da doença (febre, dor de cabeça, dor muscular e tosse), reportado por Klein et al. (93). Por outro lado, a partir da base de notificações de SRAG, foi identificado que o tempo médio desde aparecimento dos primeiros sintomas até a internação foi de 6,76 dias. Calculando uma média ponderada pela proporção dos que se recuperando de COVID-19 leve e os que progridem para internação, obteve-se um tempo médio no estado de COVID-19 leve de 9,43 dias. Com isso, corrigindo a probabilidade geral de recuperação da COVID-19 leve, obteve-se $P7 = 4,451\%$.

A probabilidade geral de recuperação da COVID-19 em indivíduos internados em leito de enfermaria foi calculada por $1 - (N2+N3)/N1$. Já probabilidade geral de alta da UTI foi calculada por $1 - N4/N2$. Após os ajustes e correções, obteve-se $P8 = 6,703\%$ e $P9 = 2,965\%$. Após o paciente avançar para o estado Alta da UTI, assume-se que o paciente não está sob risco de morte por COVID-19, ou seja, 100% dos pacientes irão se recuperar. Sendo assim, após o ajuste e correção do risco geral, obteve-se $P10 = 54,314\%$.

6.10.2 Eficácia de AZD7442

Os dados de eficácia de AZD7442 foram obtidos do estudo PROVENT, que avaliou a tecnologia para profilaxia de COVID-19 em adultos (73,74). Os resultados mostraram que AZD7442 proporcionou uma redução de 77% (IC 95% 46-90%) nos casos sintomáticos de COVID-19. Destaca-se que, apesar da população incluída no estudo não ser exclusivamente de indivíduos transplantados ou com imunodeficiência primária, mais de 70% da população de PROVENT era de participantes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, inclusive imunossuprimidos. A fim de contornar esta limitação, este parâmetro é explorado na análise de sensibilidade, variando dentro do intervalo de confiança de 95%. Nesta ACU, portanto, a taxa de risco de infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos que realizam o tratamento profilático é 77% menor que a de indivíduos que não o realizam.

6.10.3 Segurança

De acordo com o estudo PROVENT o AZD7442 foi considerado seguro e bem tolerado. Eventos adversos graves ocorreram em 1,4% dos pacientes do grupo AZD7442 e 1,3% do grupo placebo (73,74). Devido à baixa ocorrência de eventos adversos e, conseqüentemente, um baixo potencial de impacto financeiro no modelo, os eventos adversos não foram considerados na ACU. Assim como realizado no Relatório de Recomendação nº 634 da Conitec em que foi avaliado a incorporação das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) (28).

6.10.4 Mortalidade por causas gerais

Esta ACU considera a taxa de mortalidade por causas gerais, aplicada nos estados de saúde em que o paciente não está sob risco de morte por COVID-19. Para tanto, a taxa de mortalidade anual específica para a idade média de entrada no modelo foi obtido das Tábuas de Mortalidade do IBGE (94). Os valores para homens e mulheres foram ponderados pela distribuição dos indivíduos por sexo para calcular uma probabilidade anual média, resultando no valor de 0,684%.

Para refletir melhor o risco de morte em indivíduos imunossuprimidos, foi adotado um risco relativo de morte de 2,50, obtido do estudo conduzido por Aberg et al. que avaliou diferenças entre a sobrevivência de receptores de transplante hepático e a população geral em países nórdicos

(95). Aplicando este risco relativo, ajustando a probabilidade geral, estimou-se uma probabilidade diária de morte por causas gerais de 0,005%.

6.11 Parâmetros de custos e uso de recursos

Os custos incluídos nesta ACU foram:

- Custo com AZD7442;
- Custo com monitoramento (consultas e exames);
- Custo com diálise;
- Custo com manejo de eventos adversos;
- Custo com diárias hospitalares.

Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8, com o intuito de expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais, além da federal, conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC sobre vacinas contra COVID-19 (86).

6.11.1 Custo com AZD7442

AZD7442 deve ser administrado em duas doses intramusculares separadas e consecutivas com 150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe (32). O custo de aquisição é estabelecido com base no preço proposto de incorporação apresentado na [Seção 2.3](#) é exclusivo para o uso emergencial, conforme acordo firmado entre a empresa detentora do registro e o Governo. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente é de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6). Esse valor compreende a dose de 150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe.

6.11.2 Custo com monitoramento

Os custos com exames e consultas foram calculados com base na frequência de realização dos procedimentos e o custo unitário dos procedimentos. A frequência de realização de cada procedimento foi obtida do relatório de recomendação da Conitec sobre vacinas contra COVID-

19 (86), exceto para exames de imagem, os quais se assumiu que o paciente realizaria um procedimento único por estado de saúde (Tabela 7).

Tabela 7. Frequência de realização dos procedimentos por estado de saúde

Recurso	Doente	Enfermaria	UTI	Alta da UTI	Fonte
Consulta médica	Único	-	-	-	CONITEC, 2021 (86)
RT-PCR	Único	-	-	-	CONITEC, 2021 (86)
Albumina	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
ALT (TGP)	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
AST (TGO)	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Cálcio	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
CK-MB	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Creatinina	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
LDH	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Ferritina	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Gama-GT	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Gasometria	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Glicemia	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Hemocultura	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Hemograma	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Magnésio	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Potássio	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
PRO-BNP	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Proteína C reativa	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Sódio	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Troponina	-	Único	Único	Único	CONITEC, 2021 (86)
Ureia	-	Diário	Diário	Diário	CONITEC, 2021 (86)
Tomografia de tórax	-	Único	Único	Único	Premissa
Ecocardiograma	-	Único	Único	Único	Premissa
Raio-X de tórax	-	Único	Único	Único	Premissa
Eletrocardiograma	-	Único	Único	Único	Premissa
Doppler venoso de MMII	-	Único	Único	Único	Premissa

Nota: RT-PCR, Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CK, creatinoquinase; LDH, lactato desidrogenase; BNP, péptido natriurético tipo B; MMII, membros inferiores.

Os custos unitários dos procedimentos estão descritos na Tabela 8 multiplicados pelo fator de correção os custos provenientes do SIGTAP.

Tabela 8. Custos unitários dos procedimentos considerados no modelo

Procedimento	Valor padrão	Fonte	Descrição
Consulta médica	R\$ 28,00	SIGTAP (96)	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
RT-PCR	R\$ 91,03*	Painel de Preços (97)	TESTE RT-PCR (VIRUS SARS-COV-19)
Albumina	R\$ 22,74	SIGTAP (96)	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
ALT	R\$ 5,63	SIGTAP (96)	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
AST	R\$ 5,63	SIGTAP (96)	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
Cálcio	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
CK-MB	R\$ 10,30	SIGTAP (96)	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Creatinina	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
LDH	R\$ 10,30	SIGTAP (96)	02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA
Ferritina	R\$ 43,65	SIGTAP (96)	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Gama-gt	R\$ 9,83	SIGTAP (96)	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Gasometria	R\$ 7,78	SIGTAP (96)	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Glicemia	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Hemocultura	R\$ 32,17	SIGTAP (96)	02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA
Hemograma	R\$ 11,51	SIGTAP (96)	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Magnésio	R\$ 5,63	SIGTAP (96)	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO
Potássio	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
PRO-BNP	R\$ 75,60	SIGTAP (96)	02.02.01.079-1 - DOSAGEM DE PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS TIPO B (BNP E NT-PROBNP)
Proteína C-reativa	R\$ 7,92	SIGTAP (96)	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEINA C REATIVA
Sódio	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Troponina	R\$ 25,20	SIGTAP (96)	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
Ureia	R\$ 5,18	SIGTAP (96)	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Tomografia de tórax	R\$ 381,95	SIGTAP (96)	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
Ecocardiograma	R\$ 111,83	SIGTAP (96)	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Raio-X de tórax	R\$ 26,60	SIGTAP (96)	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
Eletrocardiograma	R\$ 14,42	SIGTAP (96)	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Doppler venoso de MMII	R\$ 110,88	SIGTAP (96)	02.05.01.004-0 - ULTRASSONOGRAMA DOPPLER COLORIDO DE VASOS

*Média ponderada das compras realizados em 2021 até novembro.

Nota: RT-PCR, Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; CK, creatinoquinase; LDH, lactato desidrogenase; BNP, péptido natriurético tipo B; MMII, membros inferiores.

6.11.3 Custo com diálise

Resultados de uma revisão sistemática com metanálise reportou que, baseado em resultados de 33 estudos, cerca de 8,83% dos pacientes com COVID-19 requerem terapia de substituição renal (98). Para estes pacientes, estima-se que cada um fará em média três sessões de hemodiálise (86). O custo unitário da sessão de hemodiálise, multiplicado pelo fator de correção é de R\$ 743,15 (03.05.01.010-7 - HEMODIÁLISE (MÁXIMO 3 SESSÕES POR SEMANA) + 03.05.01.022-0 - COMPLEMENTAÇÃO DE VALOR DE SESSÃO DE HEMODIÁLISE EM PACIENTE COM SUSPEIÇÃO OU CONFIRMAÇÃO DE COVID-19 (MÁXIMO 4 SESSÕES POR SEMANA)). Apesar de ser um procedimento que pode ser realizado tanto por pacientes internados em enfermaria quanto em UTI, o custo com hemodiálise, no modelo, incide somente no estado de enfermaria para evitar dupla contagem deste recurso, visto que o paciente em UTI necessariamente passa pelo leito de enfermaria antes obrigatoriamente.

6.11.4 Custo com diárias hospitalares

Os custos com diárias hospitalares foram obtidos da tabela SIGTAP (96), ajustados pelo valor de correção. O custo da diária em leito de enfermaria foi estimado pelo valor do procedimento 03.03.01.022-3 - TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO CORONAVIRUS – COVID 19, que cobre custos de cinco diárias de tratamento. Assim, o custo adotado por diária de leito de enfermaria foi de R\$ 840,00. Já o custo da diária em leito de UTI foi estimado pelo valor ajustado do procedimento 08.02.01.029-6 - DIÁRIA DE UTI II ADULTO - SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - COVID19, equivalente a R\$ 4.480,00.

6.12 Utilidade

Os valores de utilidade foram estimados para cada estado de saúde do modelo. Por não estarem disponíveis na literatura dados de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros com COVID-19, foram adotados valores observados em pacientes dos EUA, conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC sobre vacinas contra COVID-19 (86). Os dados foram reportados por Padula et al. (99).

No caso dos indivíduos suscetíveis sem infecção por COVID-19, com o objetivo de refletir melhor as características da população-alvo desta ACU, foi necessário adotar um valor específico de utilidade em indivíduos transplantados e/ou com imunodeficiência primária. Bernadette et al. reportaram a utilidade em receptores de transplante de rim, um dos mais comuns no Brasil (100), no valor de 0,83. Este valor é inferior ao reportado por Padula et al. para população geral (0,880), porém também é inferior ao reportado pelo mesmo autor para indivíduos infectados com COVID-19 (0,833). Para evitar que o valor de utilidade para suscetíveis seja inferior ao de infectados com COVID-19, aplicou-se a diferença entre os valores de Padula et al. ($0,880 - 0,833 = 0,047$) no valor reportado por Bernadette et al. (100), resultando numa utilidade de 0,783 para indivíduos da população-alvo infectados com COVID-19.

Após recuperação da COVID-19, adota-se a premissa que os pacientes que foram internados ainda irão experienciar impactos negativos na qualidade de vida ao longo de alguns meses. Com base no racional apresentado no relatório de recomendação da Conitec sobre vacinas contra COVID-19 (86), um estudo conduzido no Reino Unido mostrou que há uma redução da qualidade de vida por conta da COVID-19 após alta hospitalar. O decremento de utilidade foi de 0,061 e 0,155 para pacientes que foram para enfermaria e UTI, respectivamente. Estes decrementos são aplicados nos valores reportados por Padula et al. (99) para pacientes que se recuperam da enfermaria e da UTI com o pressuposto de duração de seis meses. Após os seis meses, o valor de utilidade volta a ser o da população de suscetíveis.

A Tabela 9 exibe os valores de utilidade para cada estado de saúde.

Tabela 9. Valores de utilidade por estado de saúde

Estado de saúde	Valor	Fonte
Suscetível	0,830	Bernadette et al. (100)
Doente	0,783	Calculado a partir da diferença entre os valores reportados por Padula et al. (99) para população geral (0,88) e doente (0,833).
Enfermaria	0,500	Padula et al. (99)
UTI	0,050	Padula et al. (99)
Alta de UTI	0,500	Padula et al. (99)
Recuperado após sintomas leves	0,830	Igual ao da população suscetível
Recuperado após enfermaria	0,769	Halpin et al. (101)
Recuperado após UTI	0,675	Halpin et al. (101)
Morte	0,000	Premissa

Nota: UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

6.13 Parâmetros para análise de sensibilidade

Para esta ACU, foram desenvolvidas análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP). O efeito da incerteza dos parâmetros adotados foi explorado por meio da ASD. Na ASD, os parâmetros foram adotados os limites inferior e superior para simulações univariadas.

A ASP foi desenvolvida para avaliar o nível de confiança dos resultados obtidos na ACU com relação a incerteza dos parâmetros adotados, variando-os de maneira aleatória em 1.000 simulações de Monte Carlo. As distribuições selecionadas foram determinadas pela natureza dos dados (por exemplo, distribuição gama para custos e taxas, distribuição beta para probabilidades).

Os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro dos seguintes intervalos pré-estabelecidos:

- Parâmetros gerais: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Parâmetros demográficos: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Eficácia de AZD7442: limite inferior e superior do IC 95%;
- Parâmetros de transição de estados: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Incidência de eventos adversos: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Utilidade: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Custos: variação de $\pm 20\%$ do valor base.

6.14 Resultados

6.14.1 Caso base

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 10. AZD7442 está associado a um incremento de 0,09 AVAQ por indivíduo e um custo incremental de R\$ 361,15 por indivíduo. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 3.915,23/AVAQ.

Tabela 10. Razão de custo utilidade incremental com o AZD7442

Tratamento	AVs	AVAQs	Custos	Custos/AVs	Custos/AVAQs
Placebo	0,91	0,70	R\$ 7.254,11	-	-
AZD7442	0,97	0,79	R\$ 7.615,26	-	-
Incremental	0,06	0,09	R\$ 361,15	R\$ 6.077,09	R\$ 3.915,23

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade.

Os resultados detalhados de AVs, AVAQs e custos com e sem o tratamento profilático com AZD7442 são exibidos na Tabela 11. Em relação aos custos, quando o AZD7442 é utilizado ele gera uma, a depender do estado de saúde, que varia de R\$ 35,00 a R\$ 3.998,51.

Tabela 11. Resultados de anos de vidas, anos de vida ajustados pela qualidade e custos com e sem o tratamento com AZD7442 por estado de saúde

Estado de saúde	AVs			AVAQs			Custos		
	Placebo	AZD7442	Incremental	Placebo	AZD7442	Incremental	Placebo	AZD7442	Incremental
Suscetível	0,76	0,93	0,17	0,63	0,77	0,14	R\$ 0,00	R\$ 5.600,00	R\$ 5.600,00
Doente	0,01	0,00	-0,01	0,01	0,00	0,00	R\$ 49,67	R\$ 13,91	-R\$ 35,76
Enfermaria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	R\$ 1.580,21	R\$ 440,45	-R\$ 1.139,76
UTI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	R\$ 5.534,53	R\$ 1.536,02	-R\$ 3.998,51
Alta de UTI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	R\$ 89,70	R\$ 24,87	-R\$ 64,83
Recuperado	0,13	0,03	-0,10	0,06	0,01	-0,04	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Morte	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Total	0,91	0,97	0,06	0,70	0,79	0,09	R\$ 7.254,11	R\$ 7.415,26	R\$ 161,15

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade

6.14.2 Análise de sensibilidade

Como resultado da análise de sensibilidade determinística, considerando os resultados do caso base, observa-se que os parâmetros de maior impacto são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise (**Figura 10**). Essa análise corrobora com o fato de que a variação do custo da profilaxia com AZD7442, possui pouco impacto na relação de custo-efetividade incremental.



Figura 10. Gráfico de Tornado para AZD7442.

A análise de sensibilidade probabilística apresenta a incerteza em torno dos custos e benefícios no plano de custo-efetividade. Cada ponto representa uma das 1000 simulações de modelo. Os pontos ficaram distribuídos no quadrante superior direito e inferior, representando maior efetividade em AVAQS, e na maioria dos casos, com um menor custo do que o comparador (sem profilaxia), sugerindo inclusive que em mais de 50% das simulações, AZD7442 é dominante, ou seja, possui maior efetividade e menor custo. Importante mencionar que é improvável que AZD7442 seja considerado uma tecnologia com custos mais altos e efetividade menor que o comparador. (Figura 11).

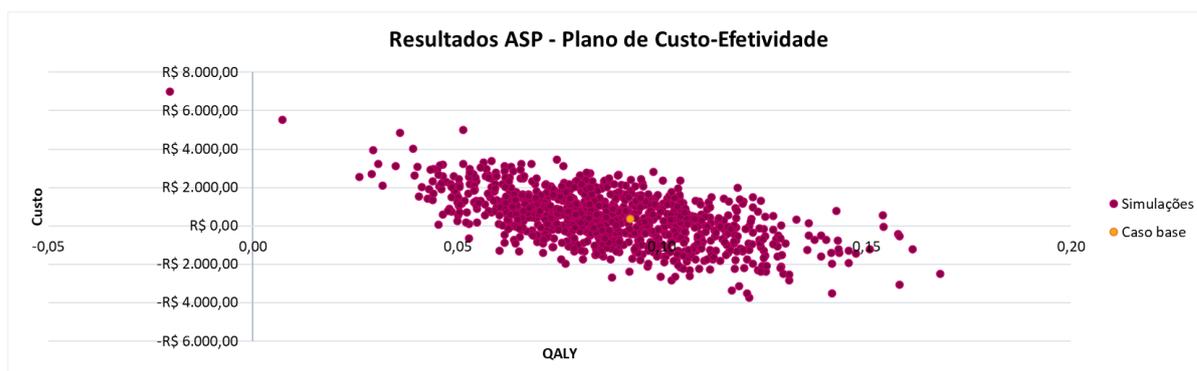


Figura 11. Plano de custo-utilidade AZD7442.

6.15 Discussão do estudo de custo-utilidade

Nessa ACU buscou-se reproduzir o modelo de microsimulação com dados individuais do Relatório de Recomendação nº 634 da Conitec em que foi avaliada a incorporação das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) no SUS (28). Além disso, outros anticorpos monoclonais foram avaliados com parâmetros de custos semelhantes, sugerindo a aceitabilidade e validade externa das variáveis incluídas no modelo.

O custo incremental médio do uso do AZD7442 foi de R\$ 361,15 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,09 AVAQs ao longo de um ano. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 3.915,23/AVAQs. Digno de nota, não há um limiar de custo-efetividade definido pela Conitec. No entanto, cabe ressaltar que AZD7442 promove a melhor alocação de recursos no SUS com base nas seguintes definições:

- O custo de oportunidade de não prevenir a COVID-19 em pacientes com alto risco de resposta inadequada à vacina é alto, uma vez que esse paciente, se for um transplantado alogênico não aparentado de medula óssea, já custou minimamente

uma APAC no valor de R\$71,6 mil. Ou seja, o custo de uma dose de AZD7442 pode evitar que o investimento em um transplante seja perdido;ⁱ

- Em um sistema em que o recurso orçamentário é escasso, e o mesmo necessita ser alocado da maneira mais eficiente, o uso dessa tecnologia apenas em pacientes transplantados ou com imunodeficiência primária faz sentido e promove o conceito de equidade, uma vez que esses possuem maior risco de não responder adequadamente à vacina anti-COVID-19;
- O RCEI encontrado na modelagem é seguramente, após mil iterações probabilísticas, abaixo do limiar de custo-efetividade de 1x o produto interno bruto (PIB) per capitaⁱⁱ e abaixo de diversas tecnologias já incorporadas na Conitec;
- Por fim, os benefícios clínicos e econômicos do uso de AZD7442, extrapolam o ensaio clínico e o modelo econômico desse parecer, proporcionando: menor risco de contaminação; produtividade dos cidadãos; e outros ganhos intangíveis, como ocupação de leitos hospitalares com pacientes imunossuprimidos infectados por COVID-19.

AZD7442 é recomendado neste parecer para uma população em que já se demonstrou uma resposta subótima a vacinação e um maior risco de morbimortalidade associado à COVID-19. Portanto, conclui-se que: (a) AZD7442 é uma tecnologia que promove a eficiência na alocação de recursos no SUS; (b) pode promover a equidade ao permitir que pacientes com risco de resposta subótima à vacina tenham acesso a uma tecnologia que previne COVID-19; e (c) pode promover ganhos intangíveis ao país, não limitados à produtividade e menor ocupação de leitos hospitalares.

ⁱ Conceito de custo de oportunidade implica que a ausência do benefício – o AZD7442 –, pode gerar uma perda – a APAC –, no exemplo do transplante acima. Este conceito é central para as análises de custo-efetividade, as quais giram em torno da definição de um limiar de custo-efetividade. Fonte: Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, Devlin N, Smith PC, Sculpher M. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015 Feb;19(14):1-503, v-vi. doi: 10.3310/hta19140. PMID: 25692211; PMCID: PMC4781395.

ⁱⁱ PIB per capita calculado a partir da média dos valores dos últimos 5 anos (2016: USD 8710, 2017: USD 9928, 2018: USD 9151, 2019: USD 8897, e 2020: USD 6796. μ , média = USD 8696, ou R\$ 48699/ano ou R\$ 4058/ano, quando 1 dólar = 5,6 reais, conforme estabelecido no presente parecer, inclusive na análise econômica). Fonte: Banco Mundial. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=BR>

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Resumo das características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Análise de impacto orçamentário
Tipo de modelo de decisão analítica	Modelo de árvore de decisão, semelhante ao modelo da CONITEC de vacinas. (28)
Intervenção	AZD7442
Comparador	Ausência de tratamento profilático
População-alvo	Pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária (pacientes com risco de resposta inadequada à vacina)
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxas de desconto	Não aplicado
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

7.2 Objetivo

Foi realizada uma análise do impacto orçamentário (AIO) para estimar os impactos financeiros da incorporação de AZD7442 para o tratamento profilático de COVID-19 em indivíduos receptores de órgãos sólidos ou medula óssea e/ou com imunodeficiência primária.

7.3 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada nesta AIO é AZD7442 (Evusheld®). Mais informações sobre a tecnologia estão descritas na [Seção 2](#). Não há disponíveis no SUS terapias com a mesma indicação aprovada em bula. Portanto, o comparador adotado nesta ACU é a ausência de

tratamento profilático – placebo, conforme estudo PROVENT (73,74). A discussão sobre o comparador está descrita na [Seção 3](#).

7.4 População-alvo

A população-alvo desta AIO consiste em indivíduos com risco de resposta inadequada à vacina, como transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária. Mais informações sobre as necessidades não atendidas nesta população estão descritas na [Seção 1.5](#).

7.5 Perspectiva

Esta AIO foi desenvolvida considerando a perspectiva do SUS. Assim, foram adotados parâmetros clínicos e de custos a partir de fontes nacionais de maneira a melhor refletir a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil.

7.6 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, conforme recomendação da Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (102).

7.7 Taxa de desconto

Com base nas recomendações do Ministério da Saúde, não foram adotadas taxas de desconto para custos (102).

7.8 Estrutura do modelo

A AIO foi realizada comparando os cenários sem e com o uso de AZD7442. A estrutura do modelo de impacto orçamentário está representada na Figura 12. Indivíduos suscetíveis estão sujeitos a serem infectados ou não por COVID-19. Indivíduos infectados podem desenvolver sintomas leves, serem internados em enfermaria ou serem internados em UTI, conforme a gravidade da doença. Para cada um destes últimos três estados de saúde, os pacientes podem se recuperar ou vir a óbito.

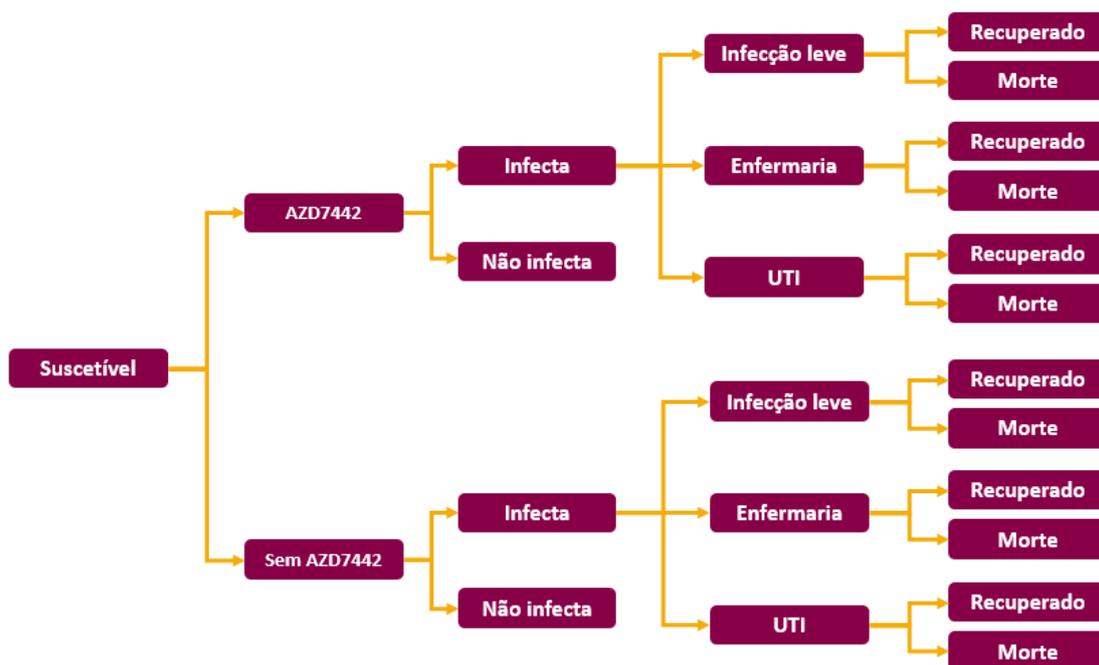


Figura 12. Estrutura do modelo de árvore de decisão para análise de impacto orçamentário de AZD7442 para profilaxia de COVID-19.

Nota: UTI, Unidade de Terapia intensiva.

7.9 Parâmetros demográficos

A média da idade de entrada no modelo e distribuição por sexo estão descritas na [Seção 6.9](#).

7.10 Parâmetros epidemiológicos

Os métodos epidemiológicos e de demanda aferida foram usados para o cálculo da população elegível ao tratamento com AZD7442. Foi necessário determinar o número de pacientes em duas subpopulações distintas: a de indivíduos transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e a de indivíduos com imunodeficiência primária. Os parâmetros estão descritos na Tabela 12.

Para estimar o número de indivíduos transplantados elegíveis no ano 1, foi extraído da base do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS o número de pacientes

distintos que realizaram procedimentos ambulatoriais em 2020, filtrando os CID-10 associados aos transplantes de órgãos sólidos e medula óssea (Z94.0, Z94.1, Z94.2, Z94.3, Z94.4, Z94.8) (103). Foram identificados 112.786 pacientes. No entanto, entende-se que este número contempla somente indivíduos atendidos exclusivamente pelo SUS, excluindo os indivíduos que utilizam o sistema privado de saúde. Estima-se, a partir de dados da ANS (104) e do IBGE (105), que a população adulta brasileira sem acesso aos planos de saúde seja de 74,64%. Sendo assim, o número estimado de indivíduos transplantados no Brasil é de 147.170.

Já para calcular os novos indivíduos transplantados anuais entre os anos 2 e 5, considerou-se a média anual do número de transplantes de órgãos sólidos e medula óssea reportados pelo Registro Brasileiro de Transplantes de 2017 a 2019 (92), estimado em 12.284 indivíduos. Os anos de 2020 e 2021 foram desconsiderados devido aos efeitos da pandemia de COVID-19 na realização dos transplantes.

Para estimar o número de indivíduos com imunodeficiência primária elegíveis no ano 1, adotou-se a prevalência na população dos EUA reportada por Boyle e Buckley (106) de um caso para cada 1.200 indivíduos. E para estimar o número de novos indivíduos com imunodeficiência primária anuais elegíveis entre os anos 2 e 5 foi adotada a incidência numa coorte dos EUA reportada por Joshi et al. (107) de 4,6 casos para cada 100.000 indivíduos-ano. Estes valores foram aplicados nas estimativas da população adulta brasileira para cada ano entre 2022 e 2026 pelo IBGE (108).

Tabela 12. Parâmetros populacionais e epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População adulta brasileira - Ano 1	161.775.439	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 2	163.465.276	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 3	165.088.471	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 4	166.606.553	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 5	168.071.704	IBGE (108)
Prevalência de transplantados	147.170	SIA/DataSUS (103)
Número anual de novos transplantados	12.284	Registro Brasileiro de Transplantes (92)
Prevalência de imunodeficiência primária	0,08	Boyle & Buckley, 2007 (106)
Incidência de imunodeficiência primária	0,000046	Joshi et al, 2009 (107)

O quantitativo anual de entrantes no modelo é exibido na Tabela 13.

Tabela 13. Estimativa da população elegível para os períodos de 2022 a 2026

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de indivíduos elegíveis	281.983	-	-	-	-
Número anual de novos indivíduos elegíveis	-	19.803	19.878	19.948	20.015

7.11 Taxa de difusão

Foram considerados três cenários de difusão do AZD7442 entre os pacientes elegíveis para o uso. Um cenário referência em que a participação de mercado do AZD7442 no primeiro ano é de 40%, com incrementos anuais de 10%. No fim de cinco anos 80% dos pacientes estariam em uso do AZD7442. Um cenário de difusão lenta em que no primeiro ano 35% dos pacientes estariam em uso do AZD7442 e, ao final dos cinco anos, 55% dos pacientes estariam em uso, e um cenário de difusão rápida, em que no primeiro ano 60% dos pacientes usariam AZD7442 e, ao final dos cinco anos, 100% dos pacientes elegíveis estariam em uso (Tabela 14).

Tabela 14. Cenários de taxa de difusão para o uso do AZD7442

Taxa de difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário referência	40%	50%	60%	70%	80%
Cenário de difusão lenta	35%	40%	45%	50%	55%
Cenário de difusão rápida	60%	70%	80%	90%	100%

7.12 Parâmetros clínicos

Foram considerados os mesmos parâmetros clínicos da ACU (ver [Seção 6](#)). No entanto, para AIO, o risco de infecção e progressão da doença, assim como a mortalidade por causas gerais não foram ajustadas para probabilidades diárias, mas mantida como probabilidades gerais.

7.13 Parâmetros de custos e uso de recursos

Foram considerados os mesmos parâmetros de custos e uso de recursos do modelo de custo-efetividade (ver [Seção 6](#)).

No caso do custo de AZD7442, dados de PROVENT indicam que os resultados de AZD7442 melhoram entre três meses (análise primária) e seis meses após a administração

(73,74). Na presente análise, considerou-se que os pacientes realizarão uma aplicação anual de AZD7442, conforme a análise farmacocinética que indica atividade dos anticorpos até um ano após a administração (75). É uma premissa conservadora, vista a disponibilidade dos dados.

7.14 Parâmetros para análise de sensibilidade

Para esta AIO, foi desenvolvida uma ASD para avaliar o efeito da incerteza dos parâmetros adotados. Na ASD, para todos os parâmetros foram adotados limites inferior e superior para simulações univariadas. Os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro dos seguintes intervalos pré-estabelecidos:

- Parâmetros gerais: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Parâmetros demográficos: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Eficácia de AZD7442: limite inferior e superior do IC 95%;
- Parâmetros de transição de estados: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Incidência de eventos adversos: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Utilidade: variação de $\pm 20\%$ do valor base;
- Custos: variação de $\pm 20\%$ do valor base.

7.15 Resultados

Na Tabela 15 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário referência para os pacientes com e sem uso de AZD7442. O custo do cenário sem AZD7442 é de R\$ 2,7 bi no primeiro ano e R\$1,9 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,3 bi/ano. O custo do cenário com AZD7442 é de R\$ 2,5 bi no primeiro ano e R\$ 2,1 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,3 bi/ano. Ao se incorporar AZD7442, ao final de 5 anos, o SUS teria potencial para economizar R\$ 148 milhões.

Tabela 15. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário referência

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.509.206.659	R\$ 2.353.426.607	R\$ 2.240.034.743	R\$ 2.160.065.851	R\$ 2.106.693.148
Incremental	-R\$ 204.036.386	-R\$ 118.946.044	-R\$ 30.485.231	R\$ 58.631.320	R\$ 146.810.364
Incremental acumulado	-R\$ 204.036.386	-R\$ 322.982.430	-R\$ 353.467.660	-R\$ 294.836.340	-R\$ 148.025.977

Na Tabela 16 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário difusão lenta para os pacientes com e sem uso de AZD7442. O custo do cenário sem AZD7442 é de R\$ 2,7 bi no primeiro ano e R\$1,9 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,3 bi/ano. O custo do cenário com AZD7442 é de R\$ 2,5 bi no primeiro ano e R\$1,9 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,1 bi/ano. Ao se incorporar AZD7442, ao final de 5 anos, o SUS teria potencial para economizar R\$ 541 milhões.

Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário de difusão lenta

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.534.711.207	R\$ 2.378.217.902	R\$ 2.078.777.879	R\$ 2.015.178.851	R\$ 1.969.238.588
Incremental	-R\$ 178.531.837	-R\$ 94.154.749	-R\$ 191.742.095	-R\$ 86.255.680	R\$ 9.355.804
Incremental acumulado	-R\$ 178.531.837	-R\$ 272.686.586	-R\$ 464.428.682	-R\$ 550.684.361	-R\$ 541.328.557

Na Tabela 17 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário difusão rápida para os pacientes com e sem uso de AZD7442. O custo do cenário sem AZD7442 é de R\$ 2,7 bi no primeiro ano e R\$1,9 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,3 bi/ano. O custo do cenário com AZD7442 é de R\$ 2,4 bi no primeiro ano e R\$2,2 bi no quinto ano, sugerindo uma média de R\$ 2,2 bi/ano. Ao se incorporar AZD7442, ao final de 5 anos, o SUS teria potencial para economizar R\$ 133 milhões.

Tabela 17. Estimativa de impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de AZD7442 para o cenário de difusão rápida

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.407.188.466	R\$ 2.317.193.945	R\$ 2.254.554.851	R\$ 2.213.925.896	R\$ 2.191.220.327
Incremental	-R\$ 306.054.578	-R\$ 155.178.705	-R\$ 15.965.123	R\$ 112.491.365	R\$ 231.337.543
Incremental acumulado	-R\$ 306.054.578	-R\$ 461.233.284	-R\$ 477.198.407	-R\$ 364.707.042	-R\$ 133.369.499

7.15.1 Análise de sensibilidade

Como resultado da análise de sensibilidade determinística, considerando os resultados do cenário de referência, observa-se que os parâmetros de maior impacto foram: a probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442 (Figura 13).

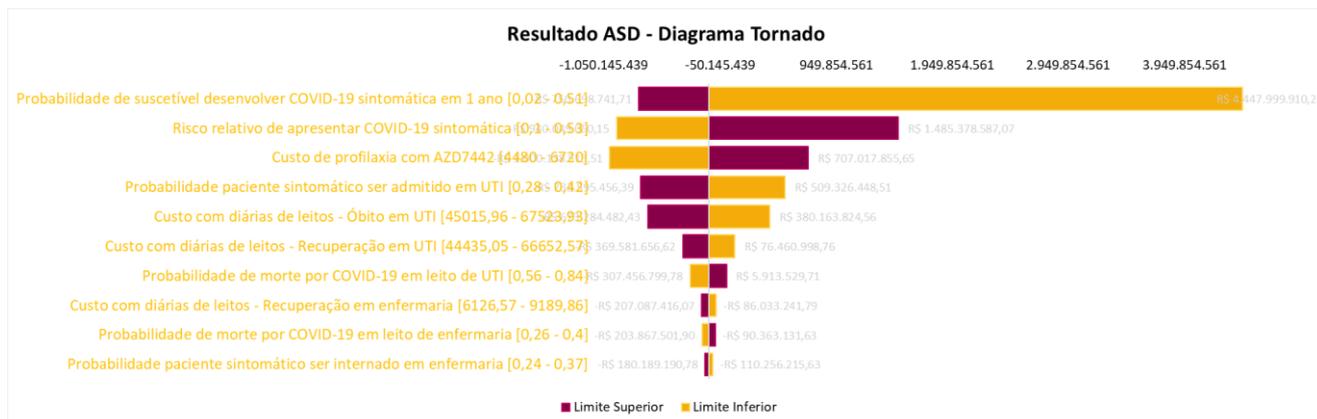


Figura 13. Gráfico de Tornado para AZD7442 versus ausência de profilaxia.

7.16 Discussão da análise de impacto orçamentário

Nesse AIO, também, buscou-se reproduzir o modelo de impacto orçamentário do Relatório de Recomendação nº 634 da Conitec em que foi avaliado a incorporação das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) no SUS, e de outras avaliações realizadas por essa agência para anticorpos monoclonais anti-COVID-19 (28,109,110). Como na ACU, foram utilizadas bases de dados públicas brasileiras e dados publicados na literatura nacional e internacional para elaboração da análise. De maneira, a avaliar o efeito da incerteza dos parâmetros adotados foi realizada uma ASD, que demonstrou sensibilidade para os parâmetros: probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Além disso, foram adotados três cenários distintos em que a taxa de difusão da tecnologia ao longo dos cinco anos foi variada de 35-75% no cenário referência, 30-50% no cenário de difusão lenta e de 60-100% no cenário de difusão rápida para explorar qual seria o custo incremental decorrente da incorporação do AZD7442 em cada cenário.

A estimativa de impacto orçamentário incremental variou de -R\$ 133 milhões (cenário de difusão rápida) a -R\$ 576 milhões (cenário de difusão lenta) em cinco anos. No cenário base, estima-se uma economia de -R\$151 milhões. Tais valores estão condizentes com pareceres anteriores da Conitec sobre vacinas e anticorpos monoclonais anti-COVID-19. A grande amplitude entre as estimativas deve-se ao número de pacientes elegíveis ao AZD7442 para

cada cenário ao longo de cinco anos e a variação de casos incidentes e prevalentes de COVID-19.

8 CONCLUSÃO

Com o início da vacinação, o número de óbitos por COVID-19 começou diminuir (20). No entanto, uma parcela da população apresenta resposta inadequada a vacinação, como os imunossuprimidos por uso de medicamentos, como os transplantados, como os imunossuprimidos pela doença de base, como os pacientes com imunodeficiência primária (64–67). Essa população também apresenta risco aumentado para complicação ou morte por COVID-19 (12–14). Os estudos que embasaram a autorização e a incorporação de vacinas ao SUS não incluíram pacientes imunossuprimidos, com menor potencial de resposta aos imunizantes. Dessa maneira dados de imunogenicidade e eficácia específicos para esta população estão sendo apresentados após as campanhas de vacinação e têm demonstrado que esses indivíduos, de fato, estão em risco continuado de infecção por SARS-CoV-2 (68,69).

Tendo em vista a necessidade de se complementar a estratégia de prevenção da COVID-19 adotada no SUS para os indivíduos com resposta subótima a vacinação, propõem-se a incorporação de AZD7442, uma associação dos anticorpos tixagevimabe e cilgavimabe, como estratégia de prevenção da COVID-19 em pacientes receptores de órgãos ou medula óssea e aqueles com imunodeficiência primária.

Tixagevimabe e cilgavimabe são anticorpos monoclonais com modificações para aumentar o tempo de meia vida e minimizar o risco de aumento da doença dependente de anticorpos. Eles se ligam a dois epítomos distintos e não sobrepostos da proteína *spike* do SARS-CoV-2, com alta potência e sinergia, criando uma alta barreira para a ligação entre os vírus e os receptores da célula hospedeira, impedindo a infecção (75,111,112). Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram a neutralização de variantes de preocupação, incluindo alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), e delta (B.1.617.2) (112–118). Com relação à farmacocinética, espera-se atividade dos anticorpos por até 12 meses após a administração (75).

A síntese das evidências disponíveis a respeito do uso do AZD7442 para a profilaxia da COVID-19 foi um dos objetivos desse dossiê. Para tal, foram utilizadas duas estratégias complementares: revisão sistemática da literatura nas principais bases de dados eletrônicas e inclusão de resultados confidenciais ainda não publicados (72). Na busca, foi identificado um resumo de congresso publicado do ensaio clínico randomizado sobre prevenção (pré-

exposição) de COVID-19, o PROVENT (71). Apesar de o estudo ainda estar em andamento, os resultados do desfecho primário já estão disponíveis, e demonstraram superioridade de uma administração de AZD7442 sobre placebo em um tempo mediano de acompanhamento de 83 dias (RRR 76,7%; IC95% 46,0 a 90,0; $p < 0,001$) (73,74). Com resultado ainda melhor foi observado após tempo mediano de acompanhamento de seis meses (RRR 82,8%; IC95% 65,8 a 91,4). Além disso, AZD7442 foi bem tolerado e seguro, com a maioria dos eventos de gravidade leve a moderada. Embora o estudo não incluía apenas pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, como é o caso dos pacientes com imunodeficiência e aqueles em estado imunossuprimido, o benefício demonstrado em toda a amostra foi consistente nos subgrupos analisados, a RRR de incidência de SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva foi de 80,7% (IC95% 58,8 a 91,1). De forma conservadora, foi assumido a RRR de 76,6% (73,74). Além disso, o estudo PROVENT apresentou alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés para todos os domínios avaliados, e alta qualidade da evidência provendo um alto nível de certeza sobre o benefício de AZD7442 na prevenção de COVID-19.

Nas análises econômicas buscou-se reproduzir os modelos de ACU e AIO do Relatório de Recomendação nº 634 da Conitec em que foi avaliada a incorporação das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Fiocruz/AstraZeneca) e BNT162b2 (Pfizer) e de outros anticorpos monoclonais no SUS, devido a aceitabilidade e validade externa das variáveis incluídas no modelo (28). A AIO apresentou um impacto incremental estimado para o AZD7442 quando comparado a ausência de tratamento profilático foi de -R\$ 148.025.977 ao longo de cinco anos. É importante ressaltar que o valor estimado está condizente com pareceres anteriores da Conitec sobre vacinas e anticorpos monoclonais anti-COVID-19. Na ACU, a razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 3.915/AVAQs. Esse RCEI é, após mil iterações probabilísticas, abaixo do limiar de custo-efetividade de 1x o PIB *per capita* e abaixo de diversas tecnologias já incorporadas na Conitec. Pode ser também considerada custo-efetiva, quando o risco e o custo do investimento realizado em um paciente com alto risco de resposta inadequada à vacina (um transplantado, por exemplo) é considerado na análise (ex.: APAC de TMO pode chegar a R\$71 mil).

Em um sistema em que o recurso orçamentário é escasso e necessita de uma alocação eficiente, o uso de AZD7442 apenas em pacientes transplantados ou com imunodeficiência primária além de promover a equidade, uma vez que esses possuem maior risco de não

responder adequadamente à vacina anti-COVID-19, demonstrou ser oportuno uma vez que o custo de uma dose de AZD7442 pode promover uma menor ocupação de leitos hospitalares e, conseqüente de custos com hospitalização de casos graves, além de evitar que o investimento em um transplante seja perdido.

Dessa forma, a incorporação ao SUS de AZD7442 para pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes com imunodeficiência primária representa uma estratégia complementar eficaz e segura para a prevenção de COVID-19, consistente com os princípios de integralidade e equidade do Sistema.

9 REFERÊNCIAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
2. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res*. 2020;21(1):1–14.
3. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020;7(4):365–72.
4. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* [Internet]. 2020;91(1):157–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191675>
5. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatr Infect Vaccine*. 2020;27(1):1–10.
6. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* [Internet]. 2020 Dec 13;24(1):422. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03120-0>
7. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–66.
8. Hertanto DM, Wiratama BS, Sutanto H, Wungu CDK. Immunomodulation as a Potent COVID-19 Pharmacotherapy: Past, Present and Future. *J Inflamm Res* [Internet]. 2021 Jul;Volume 14:3419–28. Available from: <https://www.dovepress.com/immunomodulation-as-a-potent-covid-19-pharmacotherapy-past-present-and-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
9. National Institute of Health. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
10. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:1–6.
11. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2021;2(1):e13–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
12. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun;20(6):669–77. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920302437>

13. Callender LA, Curran M, Bates SM, Mairesse M, Weigandt J, Betts CJ. The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11(August):1–16.
14. Haidar G, Agha M, Lukanski A, Linstrum K, Troyan R, Bilderback A, et al. Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Immunocompromised Patients: An Observational, Prospective Cohort Study Interim Analysis. *medRxiv*. 2021. 2021.06.28.21259576.
15. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect [Internet]*. 2021 Mar;82(3):329–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445321000451>
16. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, Babaha F, Iranparast S, Ahanchian H, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol [Internet]*. 2021 Feb 1;41(2):345–55. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-020-00928-x>
17. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol [Internet]*. 2021 Mar;8(3):e185–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302620304294>
18. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [Internet]. 2021. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
20. Fundação Oswaldo Cruz. Boletim Observatório Covid-19 [Internet]. 2021. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/49537/2/boletim_extraordinario_2021-outubro-21-red.pdf
21. World Health Organization (WHO). Estimating mortality from COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333642>
22. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol [Internet]*. 2021 Mar 25;93(3):1449–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26424>
23. de Souza FSH, Hojo-Souza NS, de Oliveira Batista BD, da Silva CM, Guidoni DL. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS One*. 2021;16(3 March).
24. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica [Internet]. 2021.

Available from: www.saude.gov.br

25. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 2020 Aug 13;288(2):192–206. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13091>
26. World Health Organization (WHO). COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
27. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210630_Relatorio_634_vacinas_COVID-19_Final.pdf
29. Fundação Oswaldo Cruz. VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE) [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/bulas-saiba-mais-sobre-as-vacinas-autorizadas-para-uso-emergencial/bula-vacina-covid-19-recombinante_vps_001_21-01-2021.pdf
30. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Comirnaty® vacina covid-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.pfizer.com.br/bulas/comirnaty>
31. Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a Covid-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-covid-19.pdf/>
32. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico - AZD7442 (tixagevimab e cilgavimab) para prevenção e tratamento da COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Radar/20211105_AlertaMHT_AZD7442_COVID-19.pdf
33. NSW Government. COVID-19 Critical Intelligence Unit: Monoclonal antibodies [Internet]. 2021. p. 10. Available from: https://aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0006/696948/Evidence-Check-Monoclonal-antibodies.pdf
34. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologias e Diretrizes para tratamento e prevenção da Covid-19 [Internet]. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>

35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. 2021;59. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210629_Relatorio_637_Diretrizes_Brasileira_Covid_Captulo-1.pdf
36. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. 2021;113. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf
37. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 3: Controle da Dor, Sedação e Delirium em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva. 2021;36. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapIII.pdf
38. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 4: Assistência hemodinâmica e medicamentos vasoativos. 2021;26. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapIV.pdf
39. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
40. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
41. Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Lindsey Baden, Vincent Chi-Chung Cheng, Kathryn M. Edwards, Rajesh Gandhi, Jason Gallagher, William J. Muller, John C. O'Horo, Shmuel Shoham, M. Hassan Murad, Reem A. Mustafa, Shahna YF-Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2022;221. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
42. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Deaths [Internet]. 2021. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-deaths#explore-theglobal-data-on-confirmed-covid-19-deaths>
43. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Hospitalizations [Internet]. 2021. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-hospitalizations>
44. Mehta S, Machado F, Kwizera A, Papazian L, Moss M, Azoulay É, et al. COVID-19: a heavy toll on health-care workers. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):226–8.

45. Castagneto-Gissey L, Casella G, Russo MF, Del Corpo G, Iodice A, Lattina I, et al. Impact of COVID-19 outbreak on emergency surgery and emergency department admissions: an Italian level 2 emergency department experience. *Br J Surg* [Internet]. 2020 Aug 24;107(10):e374–5. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/107/10/e374-e375/6139387>
46. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2021 Jul;25(4):101609. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867021000787>
47. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 7; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1097/5885162>
48. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 27;72(2):340–50. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/72/2/340/5864040>
49. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. 2020. p. 2475–7.
50. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Sanei Taheri M. Clinical Course, Imaging Features, and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. Vol. 78, *European urology*. 2020. p. 281–6.
51. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2020 Jul;20(7):1800–8.
52. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani M Al, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia*. 2021;35(10):2885–94.
53. Ho H, Mathew S, Peluso MJ, Cunningham-Rundles C. Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):490-493.e2.
54. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):870-875.e1.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Imunodeficiência Primária com predominância de defeitos de anticorpos [Internet]. 2007. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2007/imunodeficiencia-primaria-com-predominancia-de-defeitos-de-anticorpos-2013-imunoglobulina-humana-pcdt.pdf>

56. Machado EL, Gomes IC, Acurcio F de A, César CC, Almeida MC de M, Cherchiglia ML. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Dec;28(12):2315–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400010&lng=pt&tlng=pt
57. Nascimento Carvalho W, Alves Maria G dos S, Gonçalves KC, Miranda AL, Moreira M da CV. Impacts of social inequalities on the survival of heart transplant recipients in a developing country. *Clin Transplant* [Internet]. 2021 Jan 9;35(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.14129>
58. Gouveia DS e S, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2017;39(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000200162
59. TURRI JAO, DECIMONI TC, FERREIRA LA, DINIZ MA, HADDAD LB de P, CAMPOLINA AG. Higher MELD score increases the overall cost on the waiting list for liver transplantation: a micro-costing analysis based study. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 13;54(3):238–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000300238&lng=en&tlng=en
60. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2016;32(6). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000605005&lng=pt&tlng=pt
61. Feliciano JVP. Análise de custo de transplante de células-tronco hematopoéticas em um hospital de ensino: gestão e perspectiva político-econômica [Internet]. 2019. Available from: <https://btd.famerp.br/handle/tede/625#preview-link0>
62. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2021 Jul;2(7):e279–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666524721000690>
63. Ison MG, Avery R, Blumberg E, Chin-Hong P, Halasa N, Kaul D, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Solid Organ Transplant Patients: Data Needed to Inform Safety and Efficacy. *Transplantation* [Internet]. 2021 Oct 10;105(10):e131–2. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003747>
64. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 May 17; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab438/6276888>
65. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated

- hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Nov;27(11):1652–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21003670>
66. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34268515><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8282104>
 67. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, Moore LW, Nguyen DT, Ghobrial RM, et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. *Transplantation* [Internet]. 2021 Jul 19;105(7):e72–3. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003764>
 68. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* [Internet]. 2021 May 4;325(17):1784. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777685>
 69. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 12;383(20):1920–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483>
 70. Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 5;385(6):562–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSb2104756>
 71. Leelayuwatanakul N, Kongpolprom N, Sriprasart T, Phoophiboon V, Thanthitaweewat V, Thawanaphong S, et al. Multimodality treatment in immunocompromised patients with severe COVID-19: the role of IL-6 inhibitor, intravenous immunoglobulin, and haemoperfusion. *Respirol Case Reports* [Internet]. 2021 Apr 7;9(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcr2.733>
 72. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Seegobin S, et al. LB5. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov;8(Supplement_1):S810–S810.
 73. Leven M, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab/cilgavimab) for prevention of COVID-19. 2022.
 74. Government of Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. 2022. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html>

75. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
76. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Cochrane. 2021.
77. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
78. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;4898.
79. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
80. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;n71.
81. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 31;33(1):1–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-012-9751-7>
82. Tramèr, M.R., Walder B. Number Needed to Treat (or Harm). *World J Surg* [Internet]. 2005;29:576–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-005-7916-8>
83. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
84. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação N° 634 - Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. 2021.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave [Internet]. 2022. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>
86. Chhatwal J, Jayasuriya S, Elbasha EH. Changing Cycle Lengths in State-Transition Models: Challenges and Solutions. *Med Decis Making*. 2016/07/01. 2016 Nov;36(8):952–64.
87. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021 Jun;325(24):2457–65.

88. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV de, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM de, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. Remuzzi G, editor. PLoS One [Internet]. 2021 Jul 28;16(7):e0254822. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0254822>
89. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. 2021. Available from: <https://site.abto.org.br/publicacoes/rbt/>
90. Klein H, Asseo K, Karni N, Benjamini Y, Nir-Paz R, Muszkat M, et al. Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: a cohort study in Israeli patients. Clin Microbiol Infect. 2021 May;27(5):769–74.
91. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2018.
92. Åberg F, Gissler M, Karlsten TH, Ericzon B-G, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. Hepatology. 2015 Feb;61(2):668–77.
93. SIGTAP/DATASUS. Tabela Unificada.
94. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços.
95. Raina R, Mahajan ZA, Vasistha P, Chakraborty R, Mukunda K, Tibrewal A, et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19: A Systematic Review. Blood purification. 2021. p. 1–14.
96. Padula W V, Malaviya S, Reid NM, Cohen BG, Chingcuanco F, Ballreich J, et al. Economic value of vaccines to address the COVID-19 pandemic: a U.S. cost-effectiveness and budget impact analysis. J Med Econ. 2021 Jan;24(1):1060–9.
97. Li B, Cairns JA, Draper H, Dudley C, Forsythe JL, Johnson RJ, et al. Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L. Value Heal. 2017;20(7):976–84.
98. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021 Feb;93(2):1013–22.
99. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2014. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
100. DataSUS. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA).
101. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet.

102. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
103. Boyle JM, Buckley RH. Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. *J Clin Immunol* [Internet]. 2007 Sep 19;27(5):497–502. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10875-007-9103-1>
104. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(1):16–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121249>
105. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060.
106. Loo Y-M, McTamney PM, Arends RH, Gasser RA, Abram ME, Aksyuk A, et al. AZD7442 demonstrates prophylactic and therapeutic efficacy in non-human primates and extended half-life in humans. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.08.30.21262666.
107. Brasil. Ministério da Saúde. Banlanivimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_banlanivimabe_etesevimabe_COVID_19.pdf
108. Brasil. Ministério da Saúde. Casirivimabe/imdevimabe para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco [Internet]. 2021. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_casirivimabe_imdevimabe_pacientesaltorisco_SARS-CoV-2.pdf
109. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020;584(7821):443–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>
110. Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* [Internet]. 2021;6(10):1233–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2>
111. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021 Apr;184(9):2348-2361.e6.
112. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021 May;184(11):2939-2954.e9.
113. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130–5.

114. Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*. 2021;184(8):2201-2211.e7.
115. Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):717–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w>
116. Chen RE, Winkler ES, Case JB, Aziati ID, Bricker TL, Joshi A, et al. In vivo monoclonal antibody efficacy against SARS-CoV-2 variant strains. *Nature* [Internet]. 2021;596(7870):103–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03720-y>

10 APÊNDICES

Apêndice I: Estratégia de busca de evidências utilizada em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em
Embase	((('covid-19'/exp OR 'covid-19' OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus infection':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection':ti,ab,kw) AND 'cilgavimab and tixagevimab drug combination':ti,ab,kw OR 'evusheld':ti,ab,kw OR 'azd7442':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	4
Lilacs	(mh:("COVID-19")) OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection") AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination") OR ("Evusheld") OR ("AZD7442")	12
MedLine via PubMed	(((((("COVID-19"[MeSH Terms]) OR ("SARS-CoV-2 Infection"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus Disease"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Disease"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Infection"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease 2019"[Text Word])) OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"[Text Word])) AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "Evusheld"[Text Word] OR "AZD7442"[Text Word])	4
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 1148 #2 ("SARS-CoV-2 Infection"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Disease"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Infection"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 2019"):ti,ab,kw OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"):ti,ab,kw 3081 #3 ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"):ti,ab,kw OR ("Evusheld"):ti,ab,kw OR ("AZD7442"):ti,ab,kw 10 #4 {OR #1-#2} AND #3 2	2