

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Junho / 2021

Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Quenia Dias

Marisa Santos

Milene Costa

Ricardo Fernandes

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyana Teresa Cirilo Gomes - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



FIGURAS

Figura 1. Estágios da COVID-19.	18
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda.	24
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.	27
Figura 4. Avaliação do Risco de Viés dos ECR segundo a ferramenta RoB 2.	41
Figura 5. Metanálise do desfecho Mortalidade.	44
Figura 6. Metanálise do desfecho Ventilação mecânica ou ECMO.	44

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	21
Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	24
Quadro 4. Pergunta Clínica estruturada PICO.	25
Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	25
Quadro 6. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT-1.	31
Quadro 7. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo Spinner.	35
Quadro 8. Análise do Risco de Viés do estudo de comparação indireta.	41
Quadro 9. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 para os desfechos de mortalidade e ventilação mecânica, comparado com placebo ou cuidado padrão, a partir da metodologia grade (21).	46
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	47

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	23
Tabela 2. Extração de dados dos estudos.	28
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário base.	48
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário alternativo.	49
Tabela 5. Estimativa de custos da internação em enfermaria por Covid-19.	53
Tabela 6. Estimativa de custos com diálise em pacientes com Covid-19.	53
Tabela 7. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais com a internação por Covid-19.	54
Tabela 8. Estimativa dos custos dos exames de imagem com a internação por Covid-19.	54



Tabela 9. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rendesivir no cenário atual, sem disponibilidade do rendesivir.55

Tabela 10. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rendesivir no cenário alternativo com disponibilidade do rendesivir.55

Tabela 11. Estimativa do impacto orçamentário do rendesivir anual e em cinco anos.55

1.	APRESENTAÇÃO	14
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	14
3.	RESUMO EXECUTIVO	15
4.	INTRODUÇÃO.....	17
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	17
	4.2 Tratamento recomendado.....	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
	5.1 Preço proposto para incorporação	21
	5.2 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada	21
	5.3 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	23
	6.2 Evidência Clínica Parecerista.....	25
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	47
	7.1 Avaliação econômica	47
	7.2 Impacto orçamentário	52
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	56
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	57
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	60
12.	REFERÊNCIAS	61
13.	ANEXOS – Dossiê do demandante.....	64



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/04/2021 pela Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de rendesivir (Veklury[®]) para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementação de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, outra ventilação não invasiva no início do tratamento) visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Rendesivir (Veklury®)

Indicação: Tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio.

Demandante: Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda.

Introdução: No dia 12 de março de 2021 a ANVISA concedeu registro para comercialização de rendesivir no Brasil como primeiro e único medicamento com indicação aprovada em bula para tratamento de pacientes com COVID-19 com pneumonia e necessidade de administração suplementar de oxigênio. A recomendação dada pela ANVISA para o uso do medicamento no Brasil diverge da OMS que desaconselhou o uso do rendesivir para tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, independente da gravidade da doença, com base nos resultados interinos do estudo Solidarity (14) que revelou que o uso do rendesivir além de outros antivirais analisados, não foi capaz de reduzir de forma significativa a mortalidade geral ou de nenhum subgrupo estudado, nem de reduzir o início da ventilação mecânica ou o tempo de hospitalização. A redução do tempo de internação foi considerada pela ANVISA como um critério importante para o contexto brasileiro devido a constante falta de leitos disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19.

Pergunta: O uso do rendesivir é eficaz e seguro para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e que necessitam de suplementação de oxigênio (de baixo ou alto fluxo?)

Evidências clínicas: As evidências avaliadas baseiam-se em quatro ensaios clínicos randomizados, onde dois compararam rendesivir com placebo e outros dois comparando rendesivir com cuidado padrão. Foram obtidos resultados favoráveis ao rendesivir com maior probabilidade de recuperação no 29º dia (*Hazard Ratio* [HR] 1,29, 95%IC 1,12-1,49, $p < 0,001$) em um dos estudos. Para o desfecho mortalidade no 29º dia, os resultados do mesmo ensaio foram significativos apenas para o subgrupo de pacientes que necessitavam de suplementação de oxigênio de baixo ou alto fluxo (HR = 0,30, 95%IC 0,14-0,64). Ao sumarizar os dados dos quatro estudos observou-se que em pacientes hospitalizados com COVID-19, o uso do rendesivir comparado com o grupo controle não resultou em diferenças estatisticamente significativas tanto quanto os desfechos de mortalidade (Risco Relativo [RR]: 0,98, 95%IC 0,84-1,14); necessidade de ventilação mecânica (RR: 0,77, 95%IC 0,48-1,22) e recuperação (RR: 1,09, 95%IC 1,03-1,15), segundo três estudos. O rendesivir comparado com placebo e cuidado padrão pode reduzir em 25% o risco da ocorrência de eventos adversos sérios (RR: 0,75, 95%IC 0,63-0,90).

Avaliação econômica: Os resultados do modelo econômico apresentado pelo demandante apresentaram diversas limitações, tornando seus resultados incertos, de forma que a sua utilização para tomada de decisão sobre a tecnologia é duvidosa.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente 43,96 bilhões de reais.

Experiências internacionais: A agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do rendesivir condicionalmente; o tratamento não deve ser iniciado em período maior que 10 dias do início dos sintomas, nem em pacientes com baixa probabilidade de sobrevivência, podendo ser paralisado caso cesse a necessidade de oxigênio suplementar após 72 horas do início do tratamento; ou em quadro de piora, mesmo após 48 horas de ventilação mecânica. As agências canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) e sueca *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) não recomendam o uso do rendesivir por julgar as evidências inconsistentes e portanto, benefício incerto. A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), agência neozelandesa recomenda o uso, entretanto considera o uso de ventilação mecânica como critério de exclusão. Não foi encontrada diretriz ou avaliação do rendesivir nas agências australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e alemã *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas oito tecnologias potenciais para a indicação clínica. O opaganib consiste no primeiro agente de uma nova classe farmacológica, a dos inibidores de esfingosina-quinases. Outro potencial medicamento para a indicação a ser administrado por via oral e em combinação ao cuidado padrão (não

especificado no protocolo do estudo), é o fostamatinib. O reparixin é um análogo do ibuprofeno e sua eficácia para o tratamento de pacientes com pneumonia grave acometidos por COVID-19 está sendo avaliada. O BDB-001 e o ravulizumab têm como alvo farmacológico o fator C5a do sistema complemento. Os anticorpos monoclonais canaquinumab, mavrilimumab e tocilizumabe também estão em desenvolvimento. Além disso, foram identificados três depósitos de patentes relacionados ao rendesivir no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

Considerações finais: O balanço entre os aspectos positivos e negativos do rendesivir é desfavorável ao seu uso no tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar do baixo risco de eventos adversos, há baixa confiança na eficácia do medicamento, uma vez que os resultados dos estudos são discrepantes e foram baseados em uma análise de subgrupo de apenas um estudo. O impacto orçamentário muito é elevado.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do rendesivir para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos com pneumonia que requerem administração suplementação de oxigênio de baixo ou alto fluxo. Foi discutido, em plenário, que a evidência disponível sobre a tecnologia em avaliação foi baseada em estudos adaptativos heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Além disso, o perfil de segurança do rendesivir, quando comparado aos medicamentos de cuidado padrão, mostra que o medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia em pacientes diagnosticados com COVID-19.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

O estado de emergência de saúde pública provocado pelo surto de infecção respiratória iniciado na cidade de Wuhan, na China em dezembro de 2019, e reconhecida mais adiante, em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, tem sido objeto de estudo e preocupação em todo o mundo.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os coronavírus em geral são causadores de resfriado comum e raramente causam infecções graves em humanos. Foram identificados até o momento, sete tipos de coronavírus humanos, a saber: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-CoV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus identificado como SARS-CoV-2, responsável por causar a doença denominada como *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (1).

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa de variada apresentação clínica, indo desde casos assintomáticos, sintomas leves até casos graves acarretando hospitalização e morte. O principal alvo de infecção pelo SARS-CoV-2 é o trato respiratório inferior, quando em casos graves se desencadeia a síndrome da angústia respiratória aguda, iniciada entre 7 e 10 dias após o início da infecção devido à rápida replicação viral, aumento das citocinas pró-inflamatórias e infiltrados de células inflamatórias (2).

O quadro clínico da COVID-19 na forma mais severa é caracterizado por uma tempestade inflamatória de citocinas, conforme apresentado na figura 1, com alterações hematológicas e da coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte. As complicações decorrentes da COVID-19 ocorrem normalmente a partir do sétimo dia da doença, e os tratamentos podem ser divididos em profiláticos, precoces e tardios. O tratamento de casos moderados a graves se torna desafiador especialmente quando os pacientes já estão em estágios avançados da doença, com extensa destruição de tecidos e ataques aos órgãos alvo, onde a resposta imune desempenha um papel mais importante do que a presença do vírus (3).

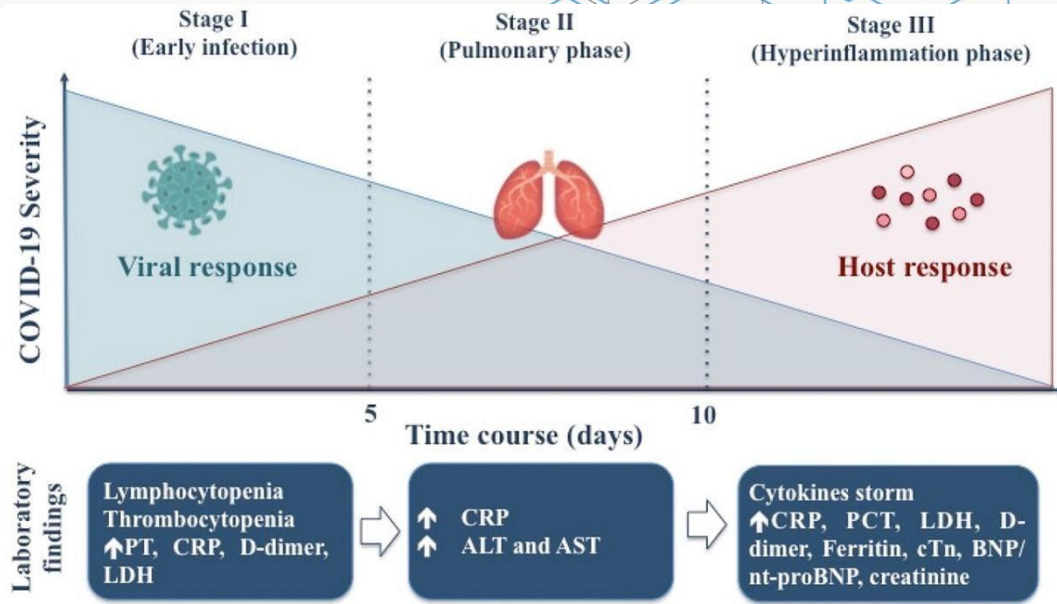


Figura 1. Estágios da COVID-19.

Fonte: Reproduzido de Caccio et al (4)

Atualmente no Brasil, as estratégias de combate à pandemia têm se concentrado em medidas comportamentais (controle da infecção por meio de medidas de higiene e distanciamento social), vacinação, ainda que incipiente, e uso de medicamentos para o manejo das complicações como corticosteroides, anticoagulantes e antibióticos.

Diante da evolução e gravidade dos casos iniciou-se uma busca contínua por estratégias eficazes e seguras de tratamento. Uma grande parte desta produção inclui estratégias experimentais de tratamento com medicamentos registrados para outras indicações. A identificação e o uso expandido de tratamentos eficazes, reaproveitados, podem reduzir a letalidade e complicações, como insuficiência renal e respiratória, evitando assim a ocupação de leitos de terapia intensiva, reduzindo a disseminação viral e transmissão da doença na comunidade (3).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde de 14 de maio de 2021, houve 160.813.869 casos confirmados de COVID-19, incluindo 3.339.002 mortes notificadas à OMS. Em 27 de abril de 2021, um total de 961.231.417 doses de vacina foram administradas. (5). Projeções estimam que, incluídas estimativas de subnotificação e excesso de mortes observadas pelos países, em maio de 2021 a Covid-19 gerou cerca de 7 milhões de mortes no mundo (6).

No contexto global, o continente americano lidera quanto ao número de casos, com mais de 64 milhões de infecções por SarsCov-2 confirmadas, seguido da Europa com quase 54 milhões de casos e Sudeste da Ásia com mais de 27 milhões de casos confirmados respectivamente.

Os dados do cenário brasileiro têm se mostrado muito preocupantes, haja vista o crescente aumento de casos e óbitos. Dados atuais revelam mais de 15 milhões de infectados no País, com mais de 430 mil óbitos. O surgimento de novas variantes do vírus, em especial a variante P1, têm modificado o cenário epidemiológico com destaque para o

aumento do número de internações de pacientes jovens e a rápida evolução dos casos para intubação e ventilação mecânica, embora a causalidade ainda não esteja bem esclarecida. Estudo publicado que analisou uma coorte de cerca de 250 mil brasileiros internados com COVID-19 (7), observou que 84% dos pacientes possuíam alguma comorbidade. A mortalidade geral foi de 38%, chegando a 80% no grupo de pacientes submetidos à ventilação invasiva.

4.2 Tratamento recomendado

Ainda não existe no Brasil um tratamento específico contra COVID-19. Os tratamentos atuais se baseiam no manejo das complicações provocadas pela doença. A pandemia tem motivado uma jornada de busca por novas estratégias de tratamento contra a COVID-19. Nesse contexto, a abordagem de reaproveitamento de medicamentos já existentes tem acelerado o processo de descoberta de novas opções terapêuticas e vem ganhando cada vez mais a atenção de pesquisadores em todo o mundo, fazendo com que os ciclos de desenvolvimento sejam encurtados, dada a disponibilidade de dados *in vitro*, otimização química e estudos de toxicidade (8).

Dados emergentes sugerem que a gravidade da doença seja em parte devido a uma resposta inflamatória desregulada, que pode se espalhar e causar danos às células, onde a doença pode evoluir para pneumonia, insuficiência respiratória e óbito. Acredita-se que mitigar a resposta imune e prevenir um estado hiperinflamatório pode melhorar os resultados clínicos (9).

Os tratamentos podem incluir medicamentos antivirais, imunomoduladores, suplementação de oxigênio e outras abordagens variadas, incluindo também estratégias não farmacológicas, como a posição prona para pacientes ventilados e não ventilados. Quando identificada a necessidade de suplementação de oxigênio, esta se inicia quando possível com abordagens não invasivas, entretanto quando o paciente não tolera ou desenvolve insuficiência respiratória refratária, é necessário o uso da ventilação mecânica invasiva por meio de entubação orotraqueal (2,3).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O rendesivir (GS-5734) é um pró-fármaco da adenosina com atividade, anti-viral RNA dependente RNA polimerase de amplo espectro demonstrou atividade *in vitro* contra o SARs Cov 2, inibindo a transcrição e replicação viral. RNA polimerase é um alvo promissor para desenvolver inibidores virais (3). Recentemente recebeu registro no Brasil com indicação para tratamento nos casos moderado a grave de pneumonia por COVID-19, no entanto, dados de impacto quanto a segurança e tempo de terapia ainda são limitados.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	rendesivir
Nome comercial	Veklury®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável contendo 100 mg de rendesivir. Após reconstituição, cada frasco contém 5mg/mL de solução de rendesivir.
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda
Fabricante	Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementação de oxigênio.
Indicação proposta	Tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg).
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada para pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) é: Dia 1 - uma dose única de 200 mg de rendesivir, administrada por infusão endovenosa Dia 2 e seguintes - 100 mg de rendesivir em infusão endovenosa. A duração do tratamento deve ser de pelo menos 5 dias e não deve ser superior a 10 dias.
Patente	PI 0910455-0 Proteção patentária com validade até 27/10/2030.

Fonte: Bula do medicamento².

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes que constam na fórmula.

Cuidados e precauções: A função hepática deve ser determinada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com rendesivir, devendo ser também monitorada durante a administração conforme clinicamente apropriado. Rendesivir não deve ser administrado em pacientes com alanina aminotransferase (ALT) inicial ≥ 5 vezes o limite superior da normalidade. Cuidados com pacientes com insuficiência renal devido a risco de toxicidade renal. Categoria B de risco na

² Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351780284202014/?substancia=31619>

gravidez. Recomendado descontinuar a amamentação ou a terapia, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Eventos adversos: Aumento das transaminases em voluntários saudáveis. Em pacientes com COVID-19 a reação adversa mais frequente é a ocorrência de náuseas. Cefaleia, erupção cutânea e reações de hipersensibilidade também foram relatadas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹
100 mg F/A	R\$ 2386,62 por unidade, incluindo impostos

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

5.2 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada

O remdesivir foi desenvolvido pela Gilead Sciences, descoberto em meio a um processo de triagem de antimicrobianos com atividade contra RNA vírus, como *coronaviridae* e *flaviviridae*. Seu desenvolvimento foi apresentado como uma possibilidade terapêutica contra o vírus do Ebola, quando foi demonstrada sua capacidade de bloqueio do vírus na espécie macaco-rhesus (10). Diante dos resultados pré-clínicos positivos os estudos progrediram sendo liberado o uso compassivo em casos emergenciais de Ebola, no surto ocorrido na África Ocidental de 2013-2016.

Diante do reconhecimento da pandemia de COVID-19, o remdesivir surgiu como potencial terapia promissora com base na atividade antiviral *in vitro* demonstrada contra SARS-CoV-1 e *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV), desde então plataformas de ensaios adaptativos vem sendo desenvolvidas para avaliação robusta de sua eficácia e segurança para o tratamento da COVID-19 (11, 12).

5.3 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

A agência regulatória americana *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) (13) emitiu em 1º de maio de 2020, com base em resultados preliminares, autorização para uso emergencial do remdesivir nos EUA com distribuição controlada pelo governo, para tratamento de pacientes hospitalizados, adultos e pediátricos (≥12 anos), com peso

corporal ≥ 40 kg com suspeita ou confirmação laboratorial de Covid-19; desde então diversos países receberam aprovação condicional ou total. Em outubro de 2020 foi concedida a autorização definitiva.

No dia 12 de março de 2021 a ANVISA concedeu registro para comercialização de rendesivir no Brasil como primeiro e único medicamento com indicação aprovada em bula para tratamento de pacientes com COVID-19 com pneumonia e necessidade de administração suplementar de oxigênio. A recomendação dada pela ANVISA para o uso do medicamento no Brasil diverge da OMS que desaconselhou o uso do rendesivir para tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, independente da gravidade da doença, com base nos resultados interinos do estudo *Solidarity* (14) que revelou que o uso do rendesivir além de outros antivirais analisados, não foi capaz de reduzir de forma significativa a mortalidade geral ou de nenhum subgrupo estudado, nem de reduzir o início da ventilação mecânica ou o tempo de hospitalização. A redução do tempo de internação, conforme resultados do estudo ACTT-1 (15), foi considerada pela ANVISA como um critério importante para o contexto brasileiro devido a constante falta de leitos disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste documento é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do remdesivir, para o tratamento da COVID-19 visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio.
Intervenção (tecnologia)	Remdesivir com ou sem cuidado de suporte
Comparador	Cuidado de suporte com ou sem tratamento medicamentoso e/ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Quaisquer desfechos de eficácia, segurança, tolerabilidade, qualidade de vida e custo-efetividade
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises, estudos econômicos.

Pergunta: “Veklury (remdesivir) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de pelo menos 40 kg) com COVID-19 com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)?”

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICO acima, e por meio das estratégias de busca apresentadas no anexo, o demandante identificou 1081 estudos após exclusões por duplicatas nas bases eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e BVS a partir da busca realizada em 18/03/2021. Elegeram 171 estudos para leitura de texto completo e ao final incluiu 111 para análise (Figura 2).

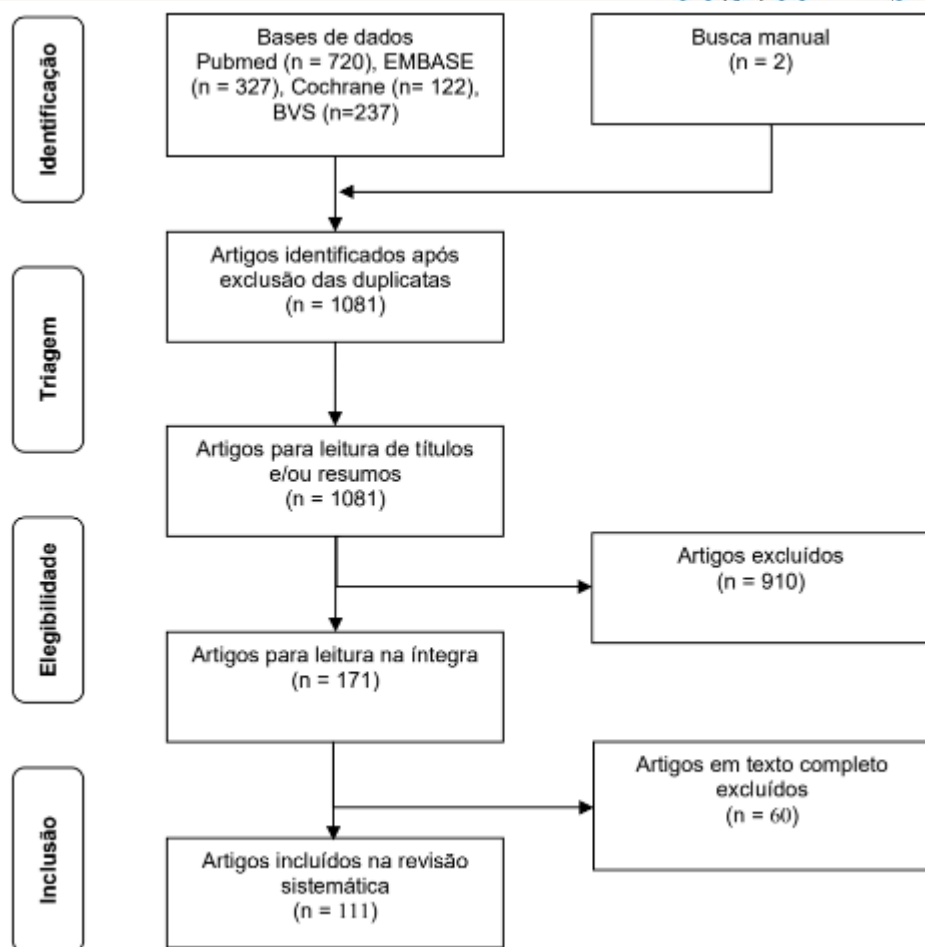


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda.

Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Tsang et al 2020		Uma reavaliação do estudo Spinner, et al 2020
ACTT-1 2020	x	
Wang et al 2020	x	
Solidarity trial 2020	x	
Spinner et al 2020	x	
Goldman		ECR sem braço controle
Shih et al, 2020		Uma reavaliação do estudo Wang et al, 2020
Olender et al, 2020		Desenho híbrido – usou dados de ECR sem grupo controle e coorte retrospectiva
Kalligeros et al, 2021		ECR sem braço controle
Ader et al, 2021		Não revisado por pares

Devido ao extenso número de estudos incluídos pelo demandante, optamos por simplificar a apresentação da avaliação da seleção, destacando no quadro somente os ECR selecionados no quadro 3 acima. O processo de seleção dos estudos do demandante foi considerado inadequado, uma vez que incluíram de forma repetida várias revisões sistemáticas que já incluíam os mesmos ECR e algumas com desenho de estudo variado. Incluíram também estudos observacionais que não estão indicados uma vez que dispõem se de estudos de melhor qualidade para avaliação da tecnologia, ademais foram incluídos pré-prints e ECR sem grupo controle, como evidências adicionais.

O dossiê do demandante está disponibilizado em anexo.

6.2 Evidência Clínica Parecerista

Para levantamento e avaliação das evidências foi estruturada a pergunta clínica estruturada apresentada no quadro 4.

Quadro 4. Pergunta Clínica estruturada PICO.

POPULAÇÃO	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 com necessidade de oxigênio
INTERVENÇÃO	Rendesivir (monoterapia ou em combinação com cuidado padrão)
COMPARADOR	Placebo, cuidado padrão*
DESECHOS	Mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, tempo de recuperação e segurança
DESENHO DE ESTUDO	Revisões Sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados, estudos de comparação indireta.

*Cuidado padrão inclui uso de antibióticos, corticosteróides, anticoagulantes, suplementação de oxigênio (não invasiva, ou invasiva conforme necessário).

Base de dados consultadas e estratégia de busca das evidências

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library, as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 5.

Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

BASE DE DADOS/ Data de acesso	ESTRATÉGIA DE BUSCA	Nº estudos
PUBMED 29/04/2021	((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR "wuhan coronavirus") OR "covid 19 virus") OR "sars cov 2") OR "sars2") OR "2019 ncov") OR "2019 novel coronavirus") OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "2019 novel coronavirus infection") OR "2019 ncov infection") OR "covid 19 patients") OR "coronavirus disease 19") OR "covid19") OR "2019 novel coronavirus disease") OR "coronavirus disease 2019")) AND (("remdesivir" [Supplementary Concept] OR remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR "UNII-3QKI37EEHE" OR Veklury)) Utilizados os filtros: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	70



COCHRANE LIBRARY 29/04/2021	[SARS-CoV-2]MESH OR [COVID 19]MESH OR [CORONAVIRUS]MESH AND ("remdesivir" [Supplementary Concept] OR remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR "UNII-3QKI37EEHE" OR Veklury).	382
EMBASE 03/05/2021	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars cov 2'/exp OR 'sars cov 2') AND ('remdesivir'/exp OR remdesivir) OR 'remdesivir tp' OR 'unii 3qki37eehe' OR 'veklury'/exp OR veklury	3616

Critérios de inclusão:

- Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança do remdesivir comparado com placebo ou outros tratamentos em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19 e com necessidade de suplementação de oxigênio;
- Estudos primários (ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança do remdesivir comparado com placebo ou outros tratamentos em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19 e com necessidade de suplementação de oxigênio;
- Estudos de comparação indireta que avaliam remdesivir comparado com outros medicamentos para pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19;
- Para segurança não foi feita restrição de desenho de estudo e foram buscadas alertas em Agências de Regulação;

Seleção dos estudos

Foi realizada triagem dos estudos, por pares, por meio do *software* Rayyan, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade, a figura 3 descreve as etapas de seleção. Foram excluídos 24 estudos pelos motivos: ausência de comparador; desenho de estudo; estudos suspensos. Ao final foram incluídos 06 estudos, dos quais 04 foram ensaios clínicos randomizados e 01 revisão sistemática viva com metanálise e 01 revisão sistemática viva e metanálise de comparação indireta.

Na seleção de estudos foram incluídos os ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir comparados ao placebo ou cuidado padrão. Para identificar evidências de qualidade, optamos por selecionar a revisão sistemática que contemplasse todos os ensaios clínicos e de melhor qualidade metodológica para a análise das evidências.

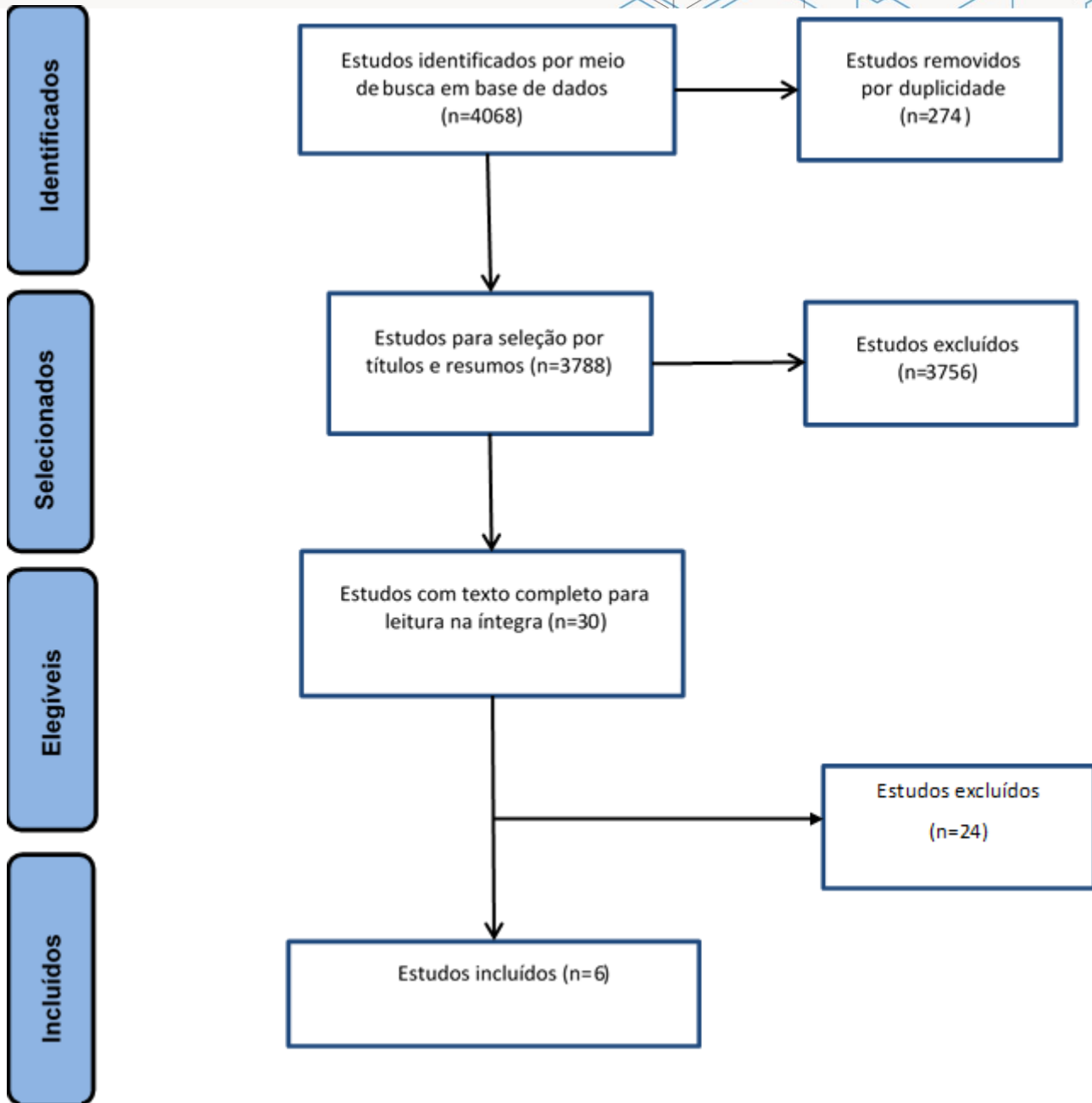


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.

Extração dos dados

Os dados de cada publicação foram extraídos e organizados na tabela 2 abaixo com as seguintes informações: autor e ano do estudo; critérios de inclusão; intervenção; controle; co-intervenções; desfechos primários; avaliação do desfecho; estimativas pontuais para os desfechos: morte aos 28 dias, ida para ventilação mecânica e tempo de recuperação.

Tabela 2. Extração de dados dos estudos.

Autor/n	Inclusão	Intervenção	Controle	Co intervenção	Desfecho Primário	Avaliação do desfecho	Morte (RR 95%IC)	Ida p VM (RR IC 95%)	Tempo de recuperação
Wang	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados $spO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou $ppO_2 \leq 300$ mmHg e pneumonia confirmada	Rendesivir (n=158)	Placebo (n=78)	Lopinavir, ritonavir, interferon, antibióticos e corticosteróides	Tempo de melhora clínica em 28 dias ou alta hospitalar.	Escala ordinal de 6 pontos	1.09 (0.54-2.18)	0.70 (0.31-1.57)	HR:1.23(0.87-1.75)
Beigel	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados com diagnóstico laboratorial confirmando COVID-19 e pneumonia	Rendesivir (n=541)	Placebo (n=521)	Co-intervenções não controladas	Tempo de recuperação em 29 dias	Escala ordinal de 8 pontos	0.71 (0.54-1.01)	0,57 (0.42-0.59)	RR:1.29(1.12-1.49)
Spinner	Pacientes (≥ 12 anos), Pneumonia moderada (evidência radiológica de infiltrado pulmonar e $spO_2 > 94\%$)	Rendesivir (5 dias e 10 dias) (n=384)	Cuidado padrão (n=200)	Corticoides, hidroxiquina, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, azitromicina	Distribuição do estado clínico no 11º dia	Escala ordinal de 7 pontos	0,65 (0.18-2.84)	1/384 4/200 RR: 0,1	14/384=0,036 7/200=0,035 RR:1,02
Solidarity	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados diagnosticados com COVID-19	Rendesivir (n=2750)	Cuidado padrão (n=2725)	Plasma convalescente, corticosteroides e anti-interleucina 6	Morte durante hospitalização 28 dias	Não se aplica	0.98 (0.84-1.14)	1.03 (0.88-1.20)	Não avaliado

Caracterização dos estudos selecionados

Wang 2020 (16)

Foi o primeiro ECR a avaliar a eficácia e segurança do rendesivir comparando com placebo, o ensaio foi duplo-cego onde foram recrutados e randomizados 237 pacientes adultos (≥ 18 anos), hospitalizados com diagnóstico laboratorial confirmando COVID-19, $spO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou pressão parcial de oxigênio (ppO_2) ≤ 300 mmHg e pneumonia confirmada radiologicamente, em 10 hospitais na cidade de Hubei na China.

Os pacientes elegíveis em idade fértil, concordaram em manter medidas contraceptivas durante o período do estudo por pelo menos 7 dias após a administração da última dose do medicamento. Foram excluídas gestantes ou mulheres que estivessem amamentando; pacientes com cirrose hepática; pacientes com elevação de enzimas hepáticas, cujos níveis estivessem maiores do que 5 vezes o limite normal; insuficiência renal (com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min ou recebendo terapia de substituição renal contínua, hemodiálise ou diálise peritoneal; possibilidade de transferência para um hospital não pertencente ao estudo dentro de 72 h; e aqueles inscritos em um estudo de tratamento experimental para COVID-19 nos 30 dias anteriores à triagem deste estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 onde 237 pacientes receberam rendesivir na dose de 200 mg via endovenosa, no primeiro dia de tratamento seguido da infusão de 100 mg nos 9 dias subsequentes ou infusões de placebo de igual volume durante 10 dias, recebidas por 79 pacientes. Os pacientes e profissionais de saúde foram cegados. A randomização foi feita em blocos permutados (30 pacientes por bloco) estratificada de acordo com o nível de suporte ventilatório no momento da randomização da seguinte forma: pacientes sem suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio por cateter ou máscara facial; suporte de oxigênio de alto fluxo; ventilação não invasiva; ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO). Lopinavir e ritonavir foram co-administrados em 18% dos pacientes da linha de base. Os pacientes foram analisados por intenção de tratar (ITT) e por protocolo.

Os pacientes foram tratados com outros medicamentos como antibióticos, corticosteróides, antivirais e anti-inflamatórios. A permissão de co-intervenções não controladas pode comprometer os resultados do estudo.

Desfechos de eficácia

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o tempo de melhora clínica (dentro de 28 dias após a randomização) – definida como redução de 2 pontos no status de admissão dos pacientes segundo escala ordinal de 6 pontos ou alta hospitalar. Os desfechos secundários foram as proporções de pacientes em cada categoria da escala de seis pontos no dia 7º, 14º e 28º dia após randomização; mortalidade por todas as causas no 28º dia; frequência de ventilação mecânica invasiva; duração de oxigenoterapia; duração da internação hospitalar; e proporção de pacientes com infecção hospitalar.

As avaliações ocorreram diariamente por enfermeiras treinadas usando cartões que capturavam os dados segundo escala ordinal de 6 categorias e dados de segurança com monitoramento para eventos adversos até o 28º dia ou



óbito. Outros dados clínicos foram registrados usando o formulário *International Severe Acute Respiratory and Registro de caso do Emerging Infections Consortium (ISARIC)* da OMS.

Os resultados apresentados na população por ITT apontam que o uso de rendesivir não foi associado a uma diferença estatisticamente significativa no tempo para melhora clínica média de 21 dias para o grupo do rendesivir vs 23 dias para o grupo do placebo HR 1.23 (95%IC 0.87-1.75). Na análise por protocolo os resultados foram similares mantendo a média de 21 e 23 dias para os grupos do remdesivir e placebo respectivamente HR 1.27 (95%IC 0.89-1.80).

Embora a diferença da duração da ventilação mecânica não tenha sido estatisticamente significativa entre os grupos, ela foi numericamente menor no grupo do rendesivir com 7 dias de duração *versus* 15.5 dias no grupo do placebo. A mortalidade aos 28 dias foi similar nos dois grupos 14% no grupo *versus* 13% no grupo placebo.

Desfechos de segurança

Os desfechos de segurança incluídos foram: eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos graves e descontinuações prematuras do estudo. Eventos adversos graves ou eventos graves que levassem a interrupção do tratamento foram relatados em 12% dos pacientes do grupo do rendesivir e em 5% dos pacientes designados ao grupo placebo.

Em conclusão não foram observados benefícios estatisticamente significativos entre os pacientes que fizeram uso do rendesivir comparados com os pacientes submetidos ao placebo. O estudo foi encerrado antes de atingir o tamanho de amostra pré-especificado, porque o surto de covid foi controlado na China, sendo esta uma das limitações do estudo, a falta de poder para detectar diferenças significativas.

Beigel 2020 - Estudo ACTT 1 (15)

ECR adaptativo duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, para investigar a eficácia e a segurança do rendesivir em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19. Foram randomizados 1062 pacientes na proporção 1:1 para receber rendesivir ou placebo. A randomização foi estratificada pela gravidade da doença e pelo local do estudo (centros). Os pacientes foram considerados como graves se atendiam um ou mais dos seguintes critérios: necessidade de ventilação mecânica; necessidade de suplementação de oxigênio, se a saturação parcial de O₂ (SpO₂) mensurada por oximetria de pulso era $\leq 94\%$ respirando em ar ambiente ou se os pacientes tivessem taquipneia (frequência respiratória ≥ 24 incursões respiratórias por minuto – irpm).

Foram incluídos no estudo os pacientes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados com confirmação laboratorial de Covid-19, reação de cadeia polimerase transcriptase reversa (PCR-RT) positivo de qualquer amostra coletada por período menor que 72h antes da randomização (durante o estudo esse critério foi modificado, devido às limitações na capacidade de teste), e apresentar ao menos um dos seguintes critérios sugestivos de pneumonia: evidência radiológica de infiltrado

pulmonar; $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou requerendo suplementação de oxigênio; ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Não houve limites de duração dos sintomas para entrar no estudo, além disso os participantes não poderiam participar de outro ensaio clínico para avaliar tratamento da COVID-19 no mesmo período, e em caso de participantes em idade fértil, foi necessário compromisso de adoção a métodos contraceptivos durante os 29 dias de avaliação do estudo. Os pacientes foram excluídos se os níveis das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase - ALT ou aspartato aminotransferase -AST) estivessem maiores que 5 vezes o limite superior da faixa normal; função renal prejudicada, necessidade de hemodiálise ou hemofiltração; alergia ao remdesivir; gravidez ou amamentação; alta antecipada do hospital ou transferência para outro hospital dentro de 72 horas após a inscrição no estudo.

Como resultado da randomização foram designados 541 pacientes para receberem o remdesivir e 521 pacientes foram alocados no grupo placebo. Os pacientes receberam no 1º dia uma dose de ataque de 200mg de remdesivir intravenoso e do 2º ao 10º dia, ou até alta hospitalar ou óbito, uma dose diária de 100mg. O placebo foi administrado de igual modo e no mesmo volume que a droga ativa, pacientes e profissionais de saúde foram mascarados. Todos os pacientes receberam cuidados de suporte segundo os protocolos das instituições. O uso de outros tratamentos para COVID 19 foi permitido desde que registrado nos protocolos locais, entretanto não houve controle dessas co-intervenções. Houve balanço dos fatores prognósticos entre os grupos. O tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a randomização foi de 9 dias.

Desfechos de eficácia

Os pacientes foram avaliados diariamente do 1º ao 29º dia de internação quanto ao estado clínico, avaliado segundo uma escala ordinal de 8 categorias e a pontuação nacional de alerta precoce (PNAP) (incluindo 6 pontos, o total de escores variando de 0 a 20 onde pontuações mais elevadas correspondem a maior risco clínico). Os participantes que tiveram alta hospitalar, receberam visitas no 15º e no 29º dia do estudo, quando visitas presenciais não eram possíveis em decorrência das medidas de restrição, o acompanhamento telefônico foi permitido. O desfecho primário foi tempo de recuperação definido como o primeiro dia (dentre os 29 dias de avaliação) no qual o paciente atendeu aos critérios para atingir as categorias 1, 2 ou 3 segundo a escala ordinal de oito categorias para os quais eles eram avaliados. A descrição das categorias é apresentada no quadro 6 abaixo:

Quadro 6. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT-1.

CATEGORIAS	DESCRIÇÃO
1	paciente não hospitalizado e sem limitação de atividades
2	paciente não hospitalizado, com limitação de atividades ou com necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos



3	paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio e sem necessidade de cuidados médicos contínuos
4	paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio, mas requerendo cuidados médicos contínuos (relacionado à COVID-19 ou a outras condições médicas).
5	paciente hospitalizado com necessidade de suplementação de oxigênio
6	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação não invasiva ou oxigenação de alto fluxo
7	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
8	morte

Fonte: Elaboração própria

Dentre os desfechos secundários analisados, o principal foi o estado clínico do paciente avaliado no 15º dia de acordo com a escala ordinal. Os outros desfechos secundários incluíram: tempo para melhora de uma e de duas categorias avaliado conforme escala ordinal, nos 3º, 5º, 8º, 11º, 15º, 22º e 29º dias; tempo para alta ou pontuação nacional de alerta precoce de 2 ou menos (mantido por 24 horas), o que ocorrer primeiro; mudança na pontuação nacional de alerta precoce do dia 1º aos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; número de dias com oxigênio suplementar, com ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, e com ventilação mecânica invasiva ou ECMO até o 29º dia; a incidência e duração do uso de oxigênio, de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, e de ventilação invasiva ou ECMO; número de dias de hospitalização até o 29º dia; e mortalidade aos 14 e 28 dias após a inscrição no estudo. Os desfechos foram analisados segundo a análise por intenção de tratar e como tratar.

Houve mudança no desfecho primário que inicialmente seria a pontuação da escala ordinal de oito categorias no 15º dia, para o tempo de recuperação até o 29º dia, na verdade o que seria o desfecho primário foi modificado para desfecho secundário. Tal mudança foi justificada pelos autores do estudo pelo pouco conhecimento que se tinha acerca do curso da doença, onde dados emergentes sugeriam um curso mais prolongado que motivou a mudança. Os autores ainda relatam que quando a mudança foi proposta, os estatísticos do estudo desconheciam a atribuição de tratamento e não tinham conhecimento dos dados de resultados e havia somente 72 pacientes inscritos.

Apenas 38,4% e 43,3% dos pacientes designados em cada braço receberam o protocolo completo, 208 de 541 e 226 de 521 para rendesivir e placebo, respectivamente. O restante dos pacientes ainda estava recebendo tratamento, foram dispensados porque foram curados antes de finalizar o tratamento ou faltaram dados no momento da análise. Nesse sentido cabe lembrar que o princípio da análise por intenção de tratar (ITT) visa preservar os benefícios da randomização e evitar potencial viés devido à exclusão de pacientes, entretanto esses dados precisam ser analisados com cuidado quando existem muitas perdas de seguimento, pois elas podem ter um prognóstico diferente do que os pacientes que completam o tratamento.

Os resultados apresentados no estudo mostram que os pacientes que receberam rendesivir tiveram um tempo de recuperação maior em 29 dias do que aqueles que receberam placebo (10 dias vs. 15 dias) HR: 1.29 (IC 95% 1.12-1.49;



$P < 0.001$). No estrato de doença grave com 957 pacientes, conforme designado no estudo, a média do tempo de recuperação foi de 11 dias para o grupo do rendesivir, comparado com 18 dias do grupo placebo RR: 1.31 (IC 95% 1.12-1.52).

Os resultados gerais mostram que os pacientes que receberam o rendesivir tiveram mediana de recuperação de 10 dias, enquanto aqueles que receberam placebo apresentaram mediana de recuperação de 15 dias.

Os autores do estudo classificaram 90% dos pacientes como pertencentes ao estrato de pacientes graves; essa análise inclui os pacientes da categoria 5 do estudo formada por indivíduos hospitalizados que requerem suplementação de oxigênio de baixo fluxo, essa classificação é discutível, já que não se trata de pacientes mais graves. Os resultados apresentados revelam que são esses pacientes (categoria 5), segundo esta análise de subgrupos, os que mais se beneficiam do tratamento com rendesivir RR: 1.45 (IC 95% 1.18-1.79) para o desfecho tempo de recuperação. Para os pacientes que receberam ventilação mecânica ou ECMO o RR para o tempo de recuperação foi mais longo, embora sem significância estatística com RR 0.98 (IC 95% 0.70-1.36).

A mortalidade avaliada no estudo como um dos desfechos secundários, segundo as estimativas de Kaplan-Meier no 15º dia foram de 6.7% no grupo do rendesivir e 11.9% no grupo do placebo HR:0.55 (IC 95% 0.36-0.83), já no 29º dia as estimativas foram de 11,4% e 15,2% nos dois grupos, respectivamente (HR: 0,73; (IC 95% 0.52 -1.03). Houve diferença de mortalidade entre os grupos rendesivir e placebo segundo a gravidade basal dos pacientes.

Desfechos de segurança

O estudo avaliou por meio de revisão do prontuário eletrônico, exames físicos, sinais vitais e estudos laboratoriais, todos os eventos adversos graves, eventos adversos de grau 3 e 4 que representaram aumento da gravidade a partir do 1º dia, e qualquer suspeita de hipersensibilidade de grau 2 ou superior relacionada ao rendesivir. Os eventos adversos foram classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias® (MedDRA versão 23.0), e sua relação com o produto, gravidade e desfechos foram devidamente documentados e avaliados segundo análise como tratar.

Foram documentados 24.6% (131 de 532 pacientes) de eventos adversos graves no grupo do rendesivir, dos quais 8.8% apresentaram insuficiência respiratória com necessidade de intubação orotraqueal e 31.6% (163 de 516 pacientes) no grupo do placebo, dos quais 15.5% dos pacientes apresentaram insuficiência respiratória grave. Os investigadores não consideraram nenhum óbito relacionado a atribuição ao tratamento.

Os eventos adversos grau 3 e 4 ocorridos até o 29º dia foram de 51.3% nos pacientes do grupo rendesivir e de 57.2% no grupo placebo. A incidência de eventos adversos não graves foi semelhante nos dois grupos.

Spinner 2020 (17)



Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, cujo objetivo foi determinar a eficácia do remdesivir por 5 ou 10 dias comparado com cuidado padrão em pacientes com COVID-19. Inicialmente foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados; com confirmação laboratorial de COVID-19; SpO₂ > 94% em ar ambiente e evidência radiográfica de infiltrados pulmonares. Posteriormente houve mudança no protocolo do estudo e passaram a ser incluídos pacientes com idade ≥ 12 anos.

Foram excluídos os participantes cuja dosagem das transaminases hepáticas estivessem 5 vezes acima do limite de normalidade; indivíduos que estivessem participando de qualquer outro estudo experimental de tratamento para COVID-19; participantes com necessidade de ventilação mecânica no momento da triagem; participantes com taxa de filtração glomerular < 50mL/min; foram excluídas gestantes e mulheres amamentando; não foi permitida coadministração de outros agentes contra COVID-19, o protocolo inicial permitia o uso de co-intervenções com atividade presumida contra COVID-19 desde que tal uso fosse parte do cuidado padrão local. Como a mudança no protocolo ocorreu ao longo do estudo alguns dos pacientes incluídos já haviam recebido as co-intervenções simultaneamente com o tratamento do estudo.

Foram randomizados 596 pacientes na proporção de 1:1:1 onde 197 pacientes receberam um curso de 10 dias de remdesivir, 199 pacientes receberam um curso de 5 dias de remdesivir e 200 pacientes receberam cuidado padrão. A randomização foi realizada em blocos, foi gerada uma lista de números sequenciais de pacientes dentro de cada grupo de tratamento pelo sistema de resposta interativa da web. Uma lista de randomização fictícia foi fornecida em Excel para o bioestatístico empregado pelo patrocinador do estudo para revisão, garantindo a ocorrência do sigilo de alocação. As características prognósticas foram balanceadas entre os grupos.

O desfecho primário também foi alterado sendo originalmente a proporção de pacientes que receberam alta no 14º dia do estudo, alterado para a distribuição do estado clínico no 11º dia do estudo, avaliado segundo escala ordinal de 7 pontos. A interpretação desse dado é que se o tratamento com remdesivir melhorar o desfecho, a distribuição das pontuações entre os pacientes que o receberam deve se deslocar em direção aos valores mais altos da escala comparados aos pacientes que receberam o cuidado padrão. O desfecho secundário foi a proporção de pacientes com eventos adversos ao longo do estudo. Todas as alterações de protocolo efetuadas foram aprovadas e autorizadas pelo patrocinador, conselho de revisão institucional ou comitê de ética independente e autoridades regulatórias pertinentes (*Food and Drug Administration – FDA, European Medicines Agency -EMA*).

Segue abaixo descrição da escala ordinal de 7 pontos no estudo. Essa escala comparada as utilizadas nos estudos anteriores apresentados, foi uma escala ordinal invertida, com categorias em ordem decrescente de gravidade começando com óbito na categoria 1 até paciente não hospitalizado na categoria 7. Essa escala foi desenvolvida com base na escala utilizada para avaliação de influenza severa requerendo hospitalização a apresentada no quadro 7 abaixo.



Quadro 7. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo Spinner.

CATEGORIAS	DESCRIÇÃO
1	morte
2	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
3	paciente hospitalizado em uso de ventilação não invasiva ou oxigenação de alto fluxo
4	paciente hospitalizado com suplementação de oxigênio de baixo fluxo
5	paciente hospitalizado não requerendo suplementação de oxigênio, mas requer cuidados médicos contínuos (relacionado à Covid 19 ou outra condição clínica)
6	paciente hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar - não requer mais cuidados médicos contínuos
7	paciente não hospitalizado

Fonte: Elaboração própria

Foram incluídos os seguintes desfechos exploratórios pré-especificados: tempo para recuperação (melhora de uma pontuação de linha de base de 2-5 para uma pontuação de 6 ou 7 ou de uma pontuação de linha de base de 6 a uma pontuação de 7); tempo para recuperação modificada (melhoria de uma pontuação de linha de base de 2-4 para uma pontuação de 5-7, melhoria de uma pontuação inicial de 5 para uma pontuação de 6-7, ou melhoria de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de 7); tempo para melhora clínica (≥ 2 pontos melhora da linha de base na escala ordinal de 7 pontos); tempo para melhora de 1 ponto ou mais; e tempo para descontinuação de qualquer suporte de oxigênio. A proporção de pacientes com esses desfechos foi avaliada nos dias 5, 7 e 11. Outros desfechos exploratórios incluídos foram: a duração de hospitalização em dias; duração dos diferentes modos de suporte respiratório em dias e mortalidade por todas as causas no 28º dia.

Todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de rendesivir, ou para o grupo de tratamento padrão, teve a visita do dia 1, foram avaliados quanto à eficácia e efeitos adversos eventos.

Embora a população do estudo fosse composta de pacientes com COVID-19 moderada, com saturação acima de 94%, respirando em ar ambiente durante a triagem, 12% dos pacientes que fizeram curso de 10 dias de rendesivir, 16% dos pacientes que fizeram curso de 5 dias de rendesivir e 19% dos pacientes que receberam cuidado padrão tiveram necessidade de receber oxigênio suplementar no 1º dia devido a deterioração do estado clínico ou desconforto respiratório. Todos os pacientes incluídos no estudo foram hospitalizados em uma mediana de 2 dias (intervalo interquartil de 1-3 dias) antes do 1º dia do estudo.

Desfechos de eficácia

Os pacientes que fizeram curso de rendesivir durante 5 dias tiveram chances significativamente maiores de melhor distribuição do estado clínico no 11º dia segundo escala ordinal de 7 pontos quando comparados com o grupo



submetido ao cuidado padrão (OR: 1.65; IC 95% 1.09-2.48; P =0.02), contudo essa diferença foi considerada como de importância clínica incerta. Ademais, os pacientes que fizeram curso de rendesivir por 10 dias não mostraram diferença significativa quando comparados ao cuidado padrão. Isso deve ser visto com cautela, haja vista não existir plausibilidade biológica que justifique esse resultado.

Quanto aos demais desfechos exploratórios de eficácia não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos do rendesivir de 5, 10 dias e cuidado padrão. Para o desfecho exploratório de mortalidade por todas as causas no 28º dia, as estimativas de Kaplan Meier foram de 1% (IC 95% 0-2.6) para o grupo de rendesivir de 5 dias, 2% (IC 95% 0-3.6) para o grupo de rendesivir de 10 dias e 2% (IC 95% 0.1-4,1) para o grupo de cuidado padrão. Os autores alertam para o potencial de ocorrência de erro tipo I devido a múltiplas comparações, sendo assim os resultados para as análises de todos os desfechos diferentes do desfecho primário devem ser interpretados como exploratórios.

O desfecho primário foi explorado com a condução de análises de sensibilidade para confirmar o estado clínico no 11º dia; duração dos sintomas; imputação de pacientes com status perdido como mortos; e usando a análise por intenção de tratar, produziram resultados semelhantes.

As taxas de alta atingiram o pico no dia após o término do tempo de tratamento determinado em ambos os grupos: no 6º dia para o grupo de 5 dias e no 11º dia, para o grupo de 10 dias. Dado que não houve cegamento, acredita-se que as decisões de alta podem ter sido influenciadas pela duração atribuída a terapia.

Desfechos de segurança

O percentual de eventos adversos entre os grupos foi de 51% para os pacientes do curso de 5 dias de rendesivir; 59% para o curso de 10 dias de rendesivir e 47% para os pacientes do cuidado padrão. Os eventos adversos mais frequentes no grupo do cuidado padrão foram: náusea, dor de cabeça e hipocalcemia.

Eventos adversos graves foram menos frequentes nos grupos do rendesivir (5% em ambos os grupos – 5 e 10 dias) do que no grupo do cuidado padrão com 9% de eventos adversos graves, diferenças de -4,3% (95%IC, -9,7% a 0,9%; P = 0,11) para o grupo de rendesivir de 5 dias vs tratamento padrão e -3,8% (95%IC, -9,3% a 1,4%; P = 0,17) para o grupo do rendesivir de 10 dias vs cuidados padrão. Ao final dos 28 dias de análise foram registradas 9 mortes; (2 no grupo de 5 dias de rendesivir; 3 no grupo de 10 dias de rendesivir e 4 no grupo do cuidado padrão), todos os óbitos ocorreram em pacientes com idade ≥ 64 anos e nenhum deles foi atribuído ao tratamento com rendesivir.

Solidarity 2020 (14)

O estudo “Solidarity” é até o momento o maior ECR publicado que avalia o rendesivir, além de outras terapias contra a COVID-19. A Organização Mundial da Saúde (OMS), foi o patrocinador global desse estudo adaptativo, multicêntrico (30 países), aberto, onde foram avaliados 4 medicamentos reaproveitados: rendesivir, hidroxicloroquina,

lopinavir e interferon beta 1-a, em pacientes hospitalizados com COVID-19 para avaliar o desfecho de mortalidade intra-hospitalar.

Foram incluídos participantes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados com qualquer um dos seguintes critérios: presença de estertores pulmonares no exame físico ou $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou com necessidade de oxigênio suplementar, incluindo dispositivos de oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva; os pacientes em idade fértil se comprometeram a adotar o uso de métodos contraceptivos durante o período do estudo, o tempo entre o início dos sintomas e a randomização deveria ser menor que 9 dias.

Foram randomizados 11330 pacientes, dos quais 2750 foram atribuídos ao tratamento com rendesivir, 954 para hidroxicloroquina, 1411 para lopinavir, 2063 para interferon (incluindo 651 para interferon mais lopinavir) e 4088 pacientes não foram submetidos a nenhum medicamento experimental e receberam o cuidado padrão. Foi permitido o uso de co-intervenções como plasma convalescente, corticosteróides e anti-interleucina-6 durante o estudo. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar por todas as causas até o 28º dia. Os desfechos secundários foram o início da ventilação mecânica e a duração da hospitalização.

As análises primárias por intenção de tratar avaliaram a mortalidade hospitalar nas quatro comparações de pares de cada medicamento experimental e seu controle (cuidado padrão). As taxas de mortalidade foram calculadas de acordo com a estratificação por idade e estado clínico quanto a necessidade de ventilação mecânica no início do ensaio clínico.

Os regimes de tratamento com hidroxicloroquina, lopinavir e interferon foram interrompidos por futilidade respectivamente em junho, julho e outubro de 2020, isso significa que não apresentaram resultados ou estes foram desprezíveis. O braço do rendesivir comparou um curso de 10 dias do medicamento com o cuidado padrão.

Rendesivir foi administrado por via endovenosa na dose de 200 mg no dia 0, seguido da dose de 100 mg dos dias 1º ao 9º. Dentre os participantes designados para o grupo do rendesivir, 98% iniciaram o tratamento.

Os resultados apresentados revelam que o rendesivir comparado com o cuidado padrão não reduziu a mortalidade hospitalar geral RR: 0.98 (95% IC 0.84–1.14) ou em qualquer subgrupo em 28 dias. Os efeitos do rendesivir na mortalidade não sofreram variação por idade, sexo, comorbidades, tabagismo atual, localização geográfica, presença de infiltrados pulmonares bilaterais, uso concomitante de corticosteroides, duração da hospitalização anterior a randomização ou suporte respiratório na linha de base. Entre os participantes sem suplementação de oxigênio na linha de base o RR: 0.85 (95%IC 0.38–1.8). Além de não reduzir a mortalidade, ao analisar o subgrupo de pacientes em ventilação mecânica ou ECMO o RR: 1.27 (95%IC 0.99-1.62) indica que os pacientes em uso rendesivir tem risco aumentado de morte. Entre os participantes que não receberam ventilação em linha de base, rendesivir não reduziu a necessidade posterior ventilação. Rendesivir não diminuiu o percentual de pacientes hospitalizados no 7º ou 14º dia.

Kaka 2021 (18)

Trata-se da primeira atualização de uma revisão sistemática viva que incluiu 04 ECR incluindo meta-análises de pacientes hospitalizados com COVID-19 de qualquer gravidade, em uso de remdesivir em comparação com o grupo controle.

Foi atualizada a busca sistemática em múltiplas bases de dados realizada na revisão anterior (19). A revisão original incluiu 04 ECR e teve como objetivo avaliar a eficácia e os danos do remdesivir em pacientes com COVID-19 grave. Nessa revisão foram avaliadas as evidências atualizadas e realizadas novas meta-análises sobre o efeito do remdesivir na mortalidade geral e por subgrupos, e agregada a certeza da evidência, segundo o GRADE sobre a eficácia do remdesivir em 5 e 10 dias. Foram selecionados ECR na língua inglesa comparando remdesivir com placebo, cuidado padrão ou outro agente com ação presumida contra COVID-19, em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Foram acrescentados os achados preliminares do estudo ACTT-1 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) (15) e os resultados interinos do estudo *Solidarity* (14).

Em todos os estudos o remdesivir foi administrado por via endovenosa, na dose de 200 mg no 1º dia e 100 mg nos dias subsequentes, não ultrapassando 10 dias de uso. Foram excluídas mulheres grávidas ou pacientes que apresentavam disfunção renal ou hepática grave. Do total de 4 estudos, três ensaios clínicos randomizados incluíram pacientes com COVID-19 grave (14,16); um estudo inclui pacientes com COVID-19 grave e moderada (16) um estudo incluiu apenas pacientes com COVID-19 moderada (17). Os estudos compararam o remdesivir com o controle (placebo ou tratamento padrão) e um comparou um curso de remdesivir de 5 dias, 10 dias e cuidado padrão (17). O desfecho primário em 4 ECR foi o tempo para melhora clínica ou recuperação; e no estudo *Solidarity* (14), foi mortalidade hospitalar por todas as causas no período de 28 dias.

Foram feitas novas análises de dados sobre todas as causas de mortalidade, recuperação, necessidade de ventilação, tempo de internação hospitalar e porcentagem de pacientes internados entre o 7º e 14º dia, além de novas análises de mortalidade por subgrupos definidos pelos requisitos básicos de suporte respiratório: sem oxigênio, uso de oxigênio suplementar, e uso de ventilação.

Os dados sumarizados em metanálise revelaram que o remdesivir comparado com o grupo controle, resultou em pequena ou insignificante redução diferença na mortalidade RR: 0,93 (95% IC 0,82–1,06), com pouca variação na análise de sensibilidade incluindo resultados de um curso de remdesivir de 5 dias. Analisando a mortalidade por subgrupos segundo necessidade de suplementação de oxigênio, o remdesivir comparado com o controle resultou em pequena redução na mortalidade em pacientes que não requerem oxigênio suplementar RR: 0,78 (95%IC 0,41-1,50), entretanto esse resultado não tem significância estatística; para os pacientes recebendo oxigênio suplementar, mas não precisando de ventilação apresentou uma pequena redução na mortalidade RR: 0,81 (95%IC 0,68 - 0,96); e um aumento moderado do risco de morrer nos pacientes submetidos a ventilação mecânica ou ECMO RR: 1,19 (95%IC 0,98-1,46).



Siemieniuk (20)

Revisão sistemática viva e metanálise em rede que comparou o efeito de diferentes medicamentos para o tratamento da COVID-19. A inclusão de revisões sistemáticas vivas fornecem uma avaliação completa, ampla e atualizada das evidências, importantes para o desenvolvimento de recomendações práticas.

Foram incluídos ECR de pacientes com casos prováveis, suspeitos ou diagnóstico confirmado de COVID-19. Os pacientes foram randomizados para receber o medicamento do estudo, placebo ou cuidado padrão, não houve restrições quanto a gravidade da doença. Foram incluídos ECR independente do status de publicação e não houve restrição de idiomas. Foram excluídos ECR que avaliaram vacinação, hemoderivados, terapias antivirais baseadas em anticorpos, nutrição, medicina chinesa tradicional, medicamentos fitoterápicos ou alternativos que incluíam mais de uma molécula, ou molécula sem peso definido e intervenções que utilizaram cuidados de suporte não medicamentosos.

Foram realizadas buscas sistemáticas amplas e diárias em múltiplas bases de dados, incluindo a base de dados de COVID-19 da Organização Mundial de Saúde (OMS), além de buscas mensais em seis bases de dados chinesas, e pesquisa em literatura cinzenta. A busca por evidências foi constantemente monitorada. Os dados provenientes de pré-prints foram atualizados assim que publicados.

Os estudos que contemplavam os critérios de elegibilidade, foram selecionados por 17 pares de revisores treinados e os identificados até o dia 12 de fevereiro de 2021 foram incluídos nessa análise. O risco de viés dos estudos individuais foi avaliado segundo a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foi conduzida uma metanálise em rede bayesiana, o risco de parcialidade dos estudos incluídos foi avaliado usando uma modificação da ferramenta Cochrane de risco de viés 2.0, e a certeza das evidências avaliada segundo a ferramenta GRADE para metanálise em rede. Os efeitos das intervenções, para desfechos dicotômicos foram sumarizados em *Odds Ratio* (OR) e intervalo de credibilidade de 95%. Diferenças de médias e intervalos de credibilidade de 95% foram usados para os desfechos contínuos: tempo de permanência na UTI, tempo de internação hospitalar e duração da ventilação mecânica. Para os desfechos tempo de resolução dos sintomas e tempo de eliminação viral, foram feitas análises usando a proporção de medida de efeito relativo antes de calcular a diferença de média em dias porque os autores da revisão esperavam variação entre os estudos. Os resultados para cada uma das intervenções foram classificados em grupos de maior benefício; menor benefício ou intervenção prejudicial. Os tratamentos foram agrupados em nós comuns, com base na molécula. Nos braços de intervenção com mais de uma droga foram criados nós separados.

Os desfechos foram selecionados segundo a perspectiva do paciente e incluíram: mortalidade (próximo a 90 dias); ventilação mecânica (mais de 90 dias); eventos adversos que levavam a descontinuação do tratamento (28 dias); eliminação viral; admissão hospitalar; tempo da hospitalização; tempo de hospitalização em terapia intensiva; duração de ventilação mecânica (invasiva e não invasiva); tempo até início dos sintomas; resolução ou melhora clínica; tempo para eliminação viral e dias livres de ventilação mecânica (dentro de 28 dias).



Os autores da revisão incluíram somente tratamentos cujo número de participantes fosse de pelo menos 100 pacientes ou que tivesse pelo menos 20 eventos, a fim de evitar efeitos implausíveis, pelo risco de extrema imprecisão da estimativa de efeito, como observado na primeira iteração dessa revisão.

Foram incluídos 196 ECR nessa revisão sistemática, 113 foram incluídos na análise e dez ECR serão incluídos na próxima atualização, totalizando 76767 participantes avaliados. No total foram avaliados 84 medicamentos, os cinco mais comuns baseados no número de ECR foram: hidroxicloroquina, ivermectina, corticosteróides, lopinavir-ritonavir, tocilizumab e sarilumab. Apenas um ECR incluído nessa atualização incluiu o rendesivir como um dos tratamentos avaliados, estudo encontra-se em andamento.

O desfecho mortalidade foi avaliado em 101 ensaios clínicos incluindo 67491 participantes. Dentre as intervenções avaliadas, somente os corticosteróides, presentes em 11 ECR, e a colchicina avaliada em 04 ECR, demonstraram benefício e provavelmente reduzem a mortalidade. Rendesivir, foi avaliado em 04 ECR com 3826 participantes, e na comparação indireta foi avaliado com placebo ou cuidado padrão, anticoagulantes, azitromicina, lopinavir-ritonavir, corticosteróides, interferon-beta e hidroxicloroquina e teve medida sumarizada (OR: 0,90, IC95% 0,72-1,11); sendo seu impacto incerto na mortalidade com baixa confiança nas evidências.

O desfecho ventilação mecânica foi avaliado em 66 estudos com 55174 participantes. A metanálise em rede revelou que, em comparação com cuidado padrão, duas intervenções provavelmente reduzem o risco de ventilação mecânica: corticosteróides (OR: 0,76, IC 95% 0,59-0,99) com moderada confiança nas evidências e inibidores de interleucina-6 (OR: 0,72, IC 95% 0,57-0,90) também com moderada confiança nas evidências, o rendesivir foi comparado indiretamente com hidroxicloroquina, fator estimulador de colônias de granulócitos (rhG-CSF) e placebo ou cuidado padrão e pode reduzir com menor confiança, a necessidade de ventilação mecânica (OR: 0,75, IC95% 0,52 - 0,98).

As atualizações dessa revisão viva sugerem que os corticosteróides provavelmente reduzem mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e dias sem ventilação em pacientes com covid-19 grave, ademais informam que várias intervenções não parecem ter um impacto significativo sobre quaisquer desfechos relevantes para o paciente, a saber: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, azitromicina, hidroxicloroquina, interferon-beta, lopinavir-ritonavir, vitamina C e vitamina D. Para outras intervenções, ainda permanece uma incerteza substancial a ser explorada nas próximas atualizações a medida em que forem acrescidas evidências de qualidade.

Em suma, quanto ao rendesivir os resultados dessa iteração da metanálise de comparação indireta destacam que seu efeito na mortalidade permanece incerto com baixa confiança nas evidências e que existe moderada confiança nas evidências de que o tratamento com rendesivir possa reduzir a necessidade de ventilação mecânica.

ANÁLISE DOS DADOS

Qualidade da evidência

A qualidade da evidência compreendeu a avaliação de risco de viés com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB2) (Figura 4), avaliação do risco de viés da comparação indireta (Quadro 8) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (21) (Quadro 8). Os seguintes desfechos foram considerados na análise: tempo para recuperação, mortalidade e risco de ventilação mecânica.

Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Beigel	Remdesivir	Placebo	Tempo para recuperação	+	!	!	+	!	!	+ Baixo risco ! Algumas preocupações - Alto risco
Beigel	Remdesivir	Placebo	Mortalidade	+	+	+	+	+	+	
Beigel	Remdesivir	Placebo	Ventilação mecânica	+	+	+	+	+	+	
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Tempo para recuperação	!	+	!	+	+	!	D1 Processo de randomização D2 Desvios da intervenção pretendida D3 Dados faltantes D4 Mensuração do desfecho D5 Seleção dos resultados reportados
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Mortalidade	!	+	+	+	+	!	
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Ventilação mecânica	!	+	+	+	+	!	
Spinner 2020	Remdesivir	SOC	Condição clínica d11	!	!	!	-	+	-	
Spinner 2020	Remdesivir	SOC	Mortalidade	!	!	!	-	+	-	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Mortalidade	+	+	+	+	+	+	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Ventilação mecânica	+	+	+	+	+	+	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Duração da intervenção	+	+	+	+	+	+	

Figura 4. Avaliação do Risco de Viés dos ECR segundo a ferramenta RoB 2.

Quadro 8. Análise do Risco de Viés do estudo de comparação indireta.

Ventilação mecânica								
comparação	n	viés entre estudos	viés de publicação	evidência indireta	imprecisão	heterogeneidade	inconsistência	escala de confiança
Evidência mista								
remdesivir 10 dias x placebo	2	sem preocupação	Não detectado	sem preocupação	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	baixa
remdesivir 10 dias x remdesivir 5 dias	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
remdesivir 10 dias x tratamento padrão	2	alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
remdesivir 5 dias x tratamento padrão	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Evidência indireta								
remdesivir 5 dias x placebo		alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Mortalidade								
comparação		viés entre estudos	viés de publicação	evidência indireta	imprecisão	heterogeneidade	inconsistência	escala de confiança



Evidência mista								
remdesivir 10 dias x placebo	2	sem preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	baixa
remdesivir 10 d x remdesivir 5 d	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
remdesivir 10 d x tratamento padrão	2	alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
remdesivir 5 dias x tratamento padrão	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Evidência indireta								
remdesivir 5 dias x placebo		alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa

De forma geral, os estudos são heterogêneos e diferem-se em relação ao desenho, tamanho amostral, critérios de inclusão, comparadores, desfechos e suas formas de mensuração, o que dificulta a comparação direta dos resultados. Outro ponto de destaque é que os estudos ACTT-1 (15) e *Solidarity* (14) foram adaptativos, isto é, com modificações baseadas em análise interina, tanto no tamanho amostral como na introdução de novos desfechos.

Em relação aos critérios de inclusão, dois estudos incluíram apenas pacientes graves (14,16) enquanto os demais recrutaram também pacientes com doença moderada. Além disso, os critérios de classificação de gravidade da doença foram diferentes entre os estudos. A idade dos pacientes elegíveis também variou, com 3 estudos incluindo pacientes a partir de 18 anos enquanto no estudo de Spinner et al os pacientes a partir de 12 anos de idade poderiam participar.

Todos foram estudos randomizados, mas alguns apresentaram desbalanço nas características de base dos pacientes. Em Wang et al, no grupo do remdesivir havia maior proporção de pacientes com comorbidades (hipertensão, diabetes e doenças cardíacas), maior percentual de pacientes com frequência respiratória elevada (> 24 respirações /min) e maior número de pacientes que iniciaram o tratamento após mais de 10 dias do início dos sintomas. Em Beigel et al, a frequência de pacientes sob oxigênio de alto fluxo, ventilação mecânica ou ECMO (scores 6) foi maior no grupo placebo (48,4% vs 41,8%). Já no estudo de Spinner et al (17), o uso de medicamentos antivirais foi mais frequente no grupo de pacientes que recebeu tratamento padrão.

Beigel et al (15) e Wang et al (16) foram estudos duplo cegos controlados por placebo. No entanto, em Beigel et al (15) o profissional de enfermagem que administrou as doses conhecia a alocação dos pacientes. Além disso, devido à insuficiência de doses do placebo em algumas localidades, foi utilizada solução salina em substituição que foram acondicionadas em embalagens opacas a fim de ocultar sua identificação. Já os estudos de Spinner et al (17) e *Solidarity* (14) são abertos e utilizaram como comparador apenas o tratamento padrão. Nos quatro estudos, todos os pacientes receberam o tratamento padrão de acordo com os protocolos locais, no entanto, não está claro o tipo de cuidado

oferecido. O uso concomitante de co-intervenções não farmacológicas e outros medicamentos como lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina e corticoides foi variável.

É importante ressaltar que a avaliação da condição clínica e recuperação dos pacientes foi diferente entre os estudos. Wang et al utilizaram uma escala ordinal de 6 pontos e a melhora clínica foi definida como uma redução de 2 pontos nesta escala no 28º dia. Já Beigel et al (15) utilizaram escala ordinal de 8 pontos e definiram recuperação como a mudança do score do paciente para os níveis 1 a 3 da escala no 28º dia. Spinner et al (17) avaliaram a condição clínica do paciente no 11º dia utilizando uma escala ordinal de 7 pontos que, diferentemente das anteriores, era organizada em ordem decrescente de gravidade. Estas diferenças dificultam a comparação dos resultados e a avaliação da relevância clínica do efeito observado.

Os resultados dos estudos são conflitantes. Wang et al (16) e o estudo *Solidarity* (14) não encontraram diferenças significativas entre o remdesivir e o grupo controle (placebo e tratamento padrão respectivamente) para nenhum dos desfechos analisados. De fato, o estudo de Wang foi interrompido precocemente devido ao controle da pandemia na China e o número de participantes foi menor do que o planejado inicialmente (453 vs 237). Com isso, considerando-se que os pressupostos do plano de análise foram mantidos, o poder estatístico do estudo reduziu-se de 80% para 58%. Já o estudo de Spinner et al (17) encontrou melhora significativa na condição clínica avaliada no 11º dia apenas para os pacientes tratados com remdesivir por 5 dias, porém, segundo os autores, o significado clínico deste achado é incerto.

Por outro lado, o estudo de Beigel et al (15) obteve resultados favoráveis ao remdesivir. Os pacientes tratados com o medicamento apresentaram maior probabilidade de recuperação no 29º dia (HR 1.29, IC95% 1,12–1,49, $p < 0,001$). Para o desfecho mortalidade no 29º dia, os resultados foram significativos apenas para o subgrupo não previsto em protocolo de pacientes classificados como score 5 na escala ordinal de 8 pontos (HR = 0.30, IC95% 0,14–0,64). O percentual de pacientes que iniciou ventilação mecânica ou ECMO durante o estudo também foi menor no grupo tratado com remdesivir (diferença -10, IC95% -15 a -4). No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela. Além do maior percentual de pacientes classificados com scores 6 e 7 no início do tratamento no grupo placebo, algumas questões merecem atenção. Na análise do desfecho primário tempo para recuperação, pacientes que interromperam seu tratamento foram censurados nas análises de Kaplan Meier. Isso incluiu 72 pacientes do grupo remdesivir e 124 do grupo placebo, sendo 10 e 4 pacientes que não receberam o tratamento, 10 e 14 pacientes que retiraram consentimento, 52 e 70 pacientes que experimentaram eventos adversos graves nos grupos remdesivir e placebo, respectivamente, e 26 pacientes do grupo placebo que receberam remdesivir por piora no quadro clínico. Não está claro como esta perda de informação foi tratada nas análises, à exceção da análise de sensibilidade relativa apenas ao *crossover*, e qual seu impacto na precisão das estimativas ou validade dos achados. Já a mortalidade e ventilação mecânica foram desfechos secundários e para estes não houve controle do erro tipo I bem como ajuste por multiplicidade dos intervalos de confiança, de forma que sua utilização para fins de inferência é duvidosa. Finalmente, a análise de subgrupos que detectou a redução de mortalidade dentre os pacientes com score 5 tratados com o remdesivir não estava prevista em protocolo e não consta

do resumo publicado na *New England Journal of Medicine*. Além disso, esta variável não foi utilizada na randomização estratificada e foi obtida após a randomização, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o desbalanço dos subgrupos nos braços remdesivir e placebo. Há que se notar também o menor número de pacientes no subgrupo com score 5 (232 vs 203), no grupo remdesivir e placebo, respectivamente. A falta de controle do erro tipo I e as múltiplas análises que foram realizadas podem ter levado à detecção do resultado favorável do remdesivir na prevenção de óbitos o qual, não necessariamente, seria real.

Finalmente, cabe destacar que o período de observação dos estudos selecionados, de aproximadamente 28 dias, pode não ser suficiente para observação de eventos mais tardios como a piora do score dos pacientes e o óbito.

Também foram conduzidas duas meta-análises com base no ECR incluído para avaliação dos desfechos de mortalidade e ventilação mecânica. Para construí-las foi utilizado o programa estatístico *Review Manager (RevMan)* versão 5.4. Os riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada um dos estudos. Foi utilizado o modelo de efeito randômico que incorpora o parâmetro de variabilidade entre os estudos.

Segundo os resultados apresentados nas análises sumarizadas, gráficos de floresta das figuras 5 e 6, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o remdesivir e placebo/cuidado padrão quanto os desfechos de mortalidade RR: 0,93 (95%IC 0,82-1,06) e uso de ventilação mecânica ou ECMO RR: 0,77 (95% IC 0,48-1,22).

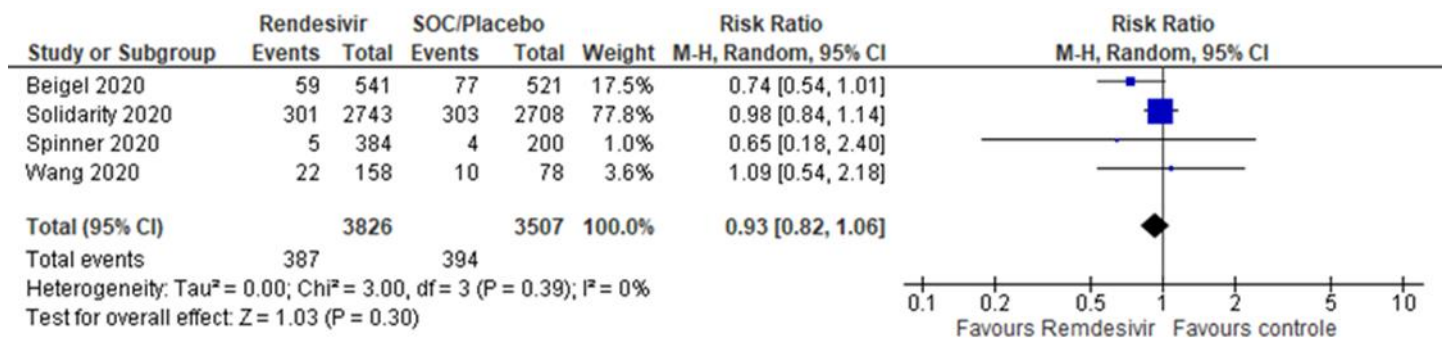


Figura 5. Metanálise do desfecho Mortalidade.

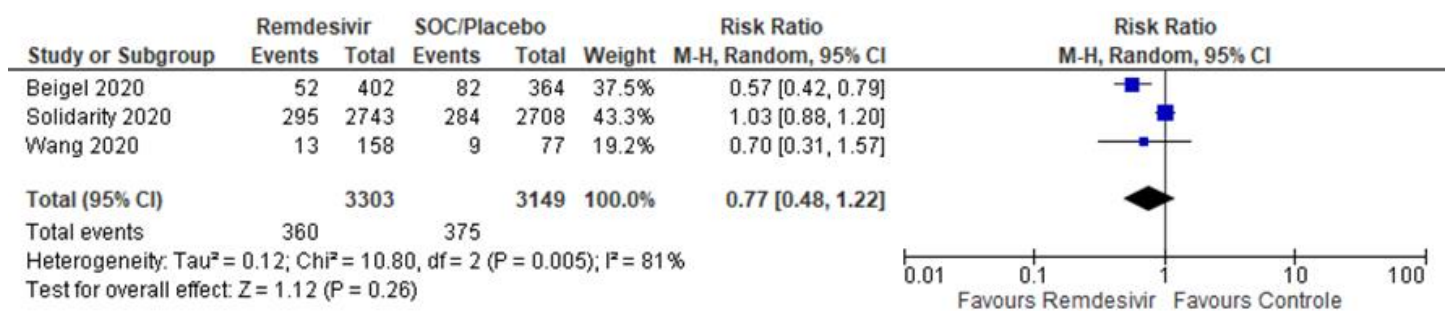


Figura 6. Metanálise do desfecho Ventilação mecânica ou ECMO.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Mortalidade por todas as causas: os resultados sumarizados apresentados demonstram que o curso de tratamento com rendesivir comparado ao grupo controle (placebo e cuidado padrão) não resultou em diferença estatisticamente significativa quanto a morte por todas as causas RR: 0,93 (95%IC 0,82-1,06). Quando a avaliação desse desfecho foi estratificada segundo a necessidade de suplementação de oxigênio, os resultados sumarizados em revisão sistemática (18) apontaram que os pacientes submetidos a ventilação mecânica ou ECMO apresentaram risco aumentado de morte com RR:1,19 (95%IC0,98-1,46).

Necessidade de ventilação mecânica: os resultados sumarizados apresentados neste parecer revelam que o uso de rendesivir comparados ao grupo controle (placebo e cuidado padrão) pode resultar em pequena redução no percentual de pacientes que evoluem para o uso de ventilação mecânica RR: 0,77 (95%IC 0,48-1,42), entretanto esse resultado não é estatisticamente significativo, e pode ser devido ao acaso.

Recuperação: definida como alta hospitalar ou hospitalização somente para controle de infecção ou ainda hospitalizado, mas não requerendo suplementação de oxigênio ou cuidados médicos contínuos. Para esse desfecho os dados sumarizados pela revisão sistemática (18) revelam que não existe diferença entre o uso de rendesivir ou controle (placebo e cuidado padrão) RR: 1,09 (95%IC1,03-1,15).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves: Quanto aos eventos adversos, no estudo Beigel (15) 8% dos pacientes do grupo rendesivir apresentaram arritmia versus 2% no grupo placebo. Além disso, evidências recentes têm sugerido que pode existir uma associação entre o uso de rendesivir e a ocorrência de bradicardia. Com o propósito de elucidar essa questão, foi realizado um estudo de farmacovigilância (22) utilizando os dados do sistema VIGIBASE[®] da OMS que recebe as notificações de eventos adversos enviadas pelos cerca de 130 países membros. Foram identificadas 2.603 notificações de eventos adversos relacionados ao rendesivir em pacientes com COVID-19, registradas até setembro de 2020. Dentre estas, foram relatados 94 (31%) casos de bradicardia dos quais 75,8% foram considerados graves e 17% destes pacientes evoluíram à óbito. Comparativamente aos medicamentos hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe e glicocorticoides, os pacientes com COVID-19 que utilizaram o rendesivir apresentaram um risco relatado de bradicardia (ROR) de 1,65 (IC95% 1,23-2,22), de forma que se concluiu que este medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia. A associação do rendesivir a um risco aumentado de bradicardia é um importante dado de segurança a ser considerado e investigado em estudos adicionais.

6.2.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*³

Quadro 9. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 para os desfechos de mortalidade e ventilação mecânica, comparado com placebo ou cuidado padrão, a partir da metodologia grade (21).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Remdesivir	Placebo/SOC	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade (seguimento: 28 dias; avaliado com: Percentual)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	387/3826 (10.1%)	394/3507 (11.2%)	RR 0.93 (0.82 para 1.06)	8 menos por 1.000 (de 20 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	
Ventilação mecânica invasiva ou ECMO (seguimento: 28 dias)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	347/3145 (11.0%)	366/3072 (11.9%)	RR 0.78 (0.44 para 1.38)	26 menos por 1.000 (de 67 menos para 45 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	

6.2.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre os aspectos positivos e negativos da tecnologia é desfavorável. Ademais há baixa confiança na eficácia do medicamento, uma vez que os resultados dos estudos são discrepantes e foram baseados em uma análise de subgrupo de apenas um estudo.

³ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde. Frente a falta de confiança nas evidências de eficácia não foi conduzida uma nova avaliação de custo-efetividade.

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	
Alternativas comparadas	Rendesivir x Tratamento padrão	
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com COVID-19 hospitalizados com idade a partir de 12 anos e peso corporal de pelo menos 40 kg diagnosticados com pneumonia e que requerem administração suplementar oxigênio de baixo ou alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva.	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Pacientes recuperados, mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados, pessoas-dias de leitos de UTI desocupados.	
Horizonte temporal	90 dias	
Taxa de desconto	Não aplicada	
Perspectiva da análise	SUS	
Medidas da efetividade	Número de pacientes recuperados, número de mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados, pessoas-dias de leitos de UTI desocupados.	
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizadas.	
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos relativos ao tratamento com rendesivir, hospitalização e manejo de eventos adversos ou grau 3 e 4.	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	

Método de modelagem	Markov	
Pressupostos do modelo	5 dias de tratamento, recuperação definida como transição para os níveis 1 a 3 da escala ordinal, apenas pacientes que necessitem de ventilação mecânica invasiva são internados em UTI.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística e análise de cenário alternativo.	No cenário base foram os custos foram estimados a partir do SIGTAP e SIH. Já no cenário alternativo, consideraram-se os custos de um estudo de microcusteio realizado em um hospital universitário.

As tabelas 3 e 4, a seguir, apresentam os resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante nos cenários base e alternativo.

Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário base.

Desfecho	Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Pacientes recuperados	Tratamento padrão	R\$ 30.250.282,00	664,3	R\$ 7.438.972	151	R\$ 49.323,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	815,1			
Mortes evitadas	Tratamento padrão	R\$ 30.250.282,00	300,8	R\$ 7.438.972	143	R\$ 51.597,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	157,6			
Pessoas-dias de leitos desocupados	Tratamento padrão	R\$ 30.250.282,00	19.593	R\$ 7.438.972	4.369	R\$ 1.703,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	15.224			
Pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados	Tratamento padrão	R\$ 30.250.282,00	15.525	R\$ 7.438.972	2.410	R\$ 3.087,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	13.115			
Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados	Tratamento padrão	R\$ 30.250.282,00	4.068	R\$ 7.438.972	1.959	R\$ 3.797,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	2.109			

Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário alternativo.

Desfecho	Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Pacientes recuperados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	664,3	- R\$ 7.067.705	151	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	815,1			
Mortes evitadas	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	300,8	- R\$ 7.067.705	143	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	157,6			
Pessoas-dias de leitos desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	19.593	- R\$ 7.067.705	4.369	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	15.224			
Pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	15.525	- R\$ 7.067.705	2.410	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	13.115			
Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	15.525	- R\$ 7.067.705	2.410	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	13.115			

Análise crítica da avaliação econômica enviada pelo demandante

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o rendesivir com o cuidado padrão no tratamento de pacientes com COVID-19 com idade a partir de 12 anos com pneumonia e que requerem oxigênio de baixo ou alto fluxo ou outro tipo de ventilação não invasiva no início do tratamento. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS.

Foi desenvolvido um modelo de Markov para simular o curso clínico de uma coorte de 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados com condição clínica classificada como score 5 ou 6 segundo escala ordinal de 7 pontos. O modelo incluiu 5 estados de saúde: hospitalizado com suporte de oxigênio, recuperado, não recuperado em enfermaria, não recuperado em UTI e morte. Cada ciclo do modelo foi de 1 dia e o horizonte temporal da análise foi de 90 dias. As probabilidades de transição entre os estados e a distribuição percentual dos pacientes entre os scores 4 a 7 a cada ciclo foram obtidas do estudo ACTT-1 (15).

Os desfechos de interesse foram número de pacientes recuperados, número de mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados e pessoas-dias de leitos de UTI desocupados. O número de pessoas-dias de leitos desocupados foi definido como a diferença na quantidade de pessoas-

dias de leitos de enfermagem e UTI utilizados com e sem o tratamento com remdesivir na coorte simulada, ao longo do tempo horizonte adotado.

Foram considerados apenas custos médicos diretos associados ao cuidado de pacientes hospitalizados com COVID-19, o que incluiu: custo do remdesivir para 5 dias de tratamento, custos de hospitalização (tabela 25- dossiê) e custos de manejo de eventos adversos de grau 3 e 4 (tabela 26 – dossiê). Foi também analisado um cenário alternativo em que os custos de hospitalização foram obtidos a partir de um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que descreveu os custos associados ao tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. A tabela 30 (dossiê) apresenta as principais características da análise apresentada pelo demandante.

Como resultado a análise mostrou que no cenário base, o tratamento com remdesivir apresentou melhor efetividade para todos os desfechos analisados e maior custo. No cenário alternativo, o remdesivir foi dominante para todos os desfechos analisados. Foram também realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. Os resultados da análise realizada pelo demandante são apresentados na (figuras 26, 27 e 28 no dossiê).

A análise apresentada possui limitações e algumas delas serão discutidas a seguir. Os parâmetros clínicos e probabilidades de transição utilizados no modelo referem-se aos pacientes com scores 5 e 6 na linha de base e foram obtidos a partir de análise de subgrupos realizada por Beigel et al (15). No entanto, estes autores declaram em sua publicação que os intervalos de confiança calculados nestas análises não foram ajustados para multiplicidade, que não houve controle do tipo I e afirmam que os mesmos não devem ser utilizados para inferir os efeitos do tratamento. Desta forma, a análise baseia-se em dados de pouca confiabilidade o que introduz grande incerteza aos resultados.

Soma-se a esta limitação o fato de que alguns pressupostos do modelo divergem das condições do estudo de Beigel et al (15). Por exemplo, neste estudo, o tratamento com remdesivir teve duração de 10 dias, enquanto na análise do demandante considerou-se uma duração de 5 dias. A análise de sensibilidade univariada mostrou que esse parâmetro é o mais sensível do modelo podendo elevar o ICER em até 3 vezes o valor do caso base, o que pode impactar diretamente o processo de tomada decisão. No entanto, não fica claro porque o demandante optou pela menor duração, já que a bula brasileira do medicamento prevê tempo de tratamento entre 5 e 10 dias.

Há que se ressaltar também que, de acordo com a bula do medicamento, o remdesivir é indicado para pacientes com pneumonia que necessitam de suporte de oxigênio, mas que não estejam sob ventilação artificial (quando são usados meios mecânicos para auxiliar ou substituir a respiração espontânea). No entanto a população alvo do modelo inclui paciente com score 6 os quais, de acordo com as definições da escala ordinal, incluem pacientes sob ventilação mecânica que, portanto, estariam excluídos das indicações da bula.

O horizonte temporal adotado no modelo foi de 90 dias e a justificativa para esta escolha são evidências que demonstraram a persistência máxima do RNA viral nas vias respiratórias de 83 dias. No entanto, o significado clínico da persistência de RNA viral é incerto, assim como a relação entre esta persistência e a duração da hospitalização. Além

disso, grande parte da doença tardia e que leva o paciente à hospitalização deve-se à lesão de órgãos alvo, como rins e pulmões, e não à presença do vírus. Ressalta-se ainda que no estudo de Ranzani et al (7) que analisou 250.000 internações por COVID-19 no Brasil, a maior mediana do tempo de internação foi de 8 dias (IIQ = 4 – 16), bem inferior ao horizonte temporal da análise.

Outro ponto importante quanto ao horizonte temporal adotado, é que duração do estudo de Beigel et al (15) foi de 28 dias e, por isso, os parâmetros do modelo foram extrapolados para o horizonte de 90 dias. A extrapolação de dados, apesar de muitas vezes necessária, acarreta limitações. Por exemplo, nesse mesmo estudo, a recuperação acumulada no subgrupo de pacientes com score 6 foi de 60%. No entanto, de acordo com a extrapolação realizada, aos 90 dias o número de pacientes com score 6 recuperados alcança quase 100%, dependendo do tipo de distribuição utilizada e parece superestimada. Considerando-se a taxa de letalidade da doença é improvável que em um cenário real a taxa de recuperação deste subgrupo de pacientes seja tão elevada.

Com relação aos custos estimados, o custo da diária de internação em enfermaria foi obtido a partir do SIGTAP considerando-se o código de procedimento 03.03.01.022-3 - TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO CORONAVIRUS – COVID 19. No entanto, o valor deste procedimento refere-se a 5 diárias, de forma que o valor correto da diária em enfermaria seria de R\$ 300,00 e não R\$ 1.500,00 como utilizado no modelo. Quanto ao preço do remdesivir, foi utilizado o Preço de Fábrica e não o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG, que é obtido após a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços – CAP sobre o preço de fábrica do medicamento (Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006).

Os custos relacionados a eventos adversos foram obtidos a partir da base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) e, portanto, referem-se ao custo de tratamento destes eventos em ambiente hospitalar. Porém, no modelo, os pacientes já se encontram internados, de forma que não haveria um custo adicional referente à diária hospitalar para tratamento desses eventos. Com isso, os custos relacionados ao tratamento de eventos adversos incluídos no modelo podem estar superestimados, a exemplo do tratamento da febre (pirexia) estimado em R\$320,91.

Cabe comentar ainda sobre os desfechos baseados no parâmetro pessoas-dias leitos que foi calculado como o número de pessoas que estariam com cada score de saúde por ciclo do modelo ao longo do horizonte de 90 dias. Primeiramente, de acordo com as evidências atualmente disponíveis, o remdesivir não impacta o tempo de internação. Além disso, não está claro como este desfecho foi calculado. Desta forma, conclui-se que o desfecho pessoas-dias leito possui baixo valor para tomada de decisão pois, além de ser um desfecho intermediário, não possui relevância clínica e sua comparabilidade é extremamente limitada, dificultando uma avaliação adequada da razão de custo-efetividade incremental.

Finalmente, os resultados das análises de sensibilidade foram apresentados para apenas um dos desfechos analisados, a saber pessoas-dias de leitos de UTI desocupados. E para este caso, parece inadequada. O valor de RCEI do caso base que aparece no Diagrama de Tornado, em torno de R\$ 1.500,00 e R\$ 1.900,00 (Figura 26 do dossiê do demandante) é diferente do valor apresentado nos resultados do caso-base para este desfecho que foi de R\$ 3.797,00

(Tabela 28 do dossiê do demandante). Já o plano de custo-efetividade relativo à análise de sensibilidade probabilística (Figura 27 do dossiê do demandante) possui 3 nuvens de pontos de forma que não é possível interpretá-la.

Em conjunto, estas limitações tornam incertos os resultados do modelo econômico apresentado, de forma que a sua utilização para tomada de decisão sobre a tecnologia é duvidosa.

7.2 Impacto orçamentário

Análise crítica do impacto estimado pelo demandante.

O demandante utilizou os mesmos parâmetros de eficácia do modelo de custo-efetividade para estimar o impacto orçamentário (IO): *“O modelo de Markov desenvolvido para análise de custo-efetividade foi utilizado também para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de rendesivir ao SUS”*. Devido às incertezas em relação à escolha de dados de eficácia, com benefícios restritos ao subgrupo 5, o parecerista externo, ao optar por analisar os dados de toda a população submetida ao rendesivir, constatou não haver eficácia significativa estatisticamente na redução de eventos. Portanto, o IO foi recalculado estimando-se o uso na população demandada, mas sem considerar reduções nas hospitalizações ou outros ganhos de eficácia.

O demandante optou pelo impacto de três anos ao invés dos usuais cinco anos na estimativa: *“As Diretrizes Metodológicas para Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde recomendam adoção de um tempo horizonte de três a cinco anos. Devido às incertezas nas projeções do número de casos de COVID-19 em longo prazo, para esta análise adotou-se um tempo horizonte de três anos”*. Com a incerteza atual frente a uma pandemia em curso, reduzir o horizonte de tempo pode aumentar a robustez da análise, mas tal redução deve ser destacada. O parecerista externo estimou o impacto para cinco anos de forma conservadora.

O demandante estimou o número mensal de candidatos à intervenção da seguinte forma: *“No mês inicial, o número de novos casos de COVID-19 foi adotado como 1.591.319, calculado a partir da média mensal do número de novos casos notificados e confirmados para COVID-19 disponibilizados pelo Ministério da Saúde, considerando as 12 semanas epidemiológicas desde o início de 2021 (de 03/jan a 27/mar) (25). Destes, 118.580 seriam hospitalizados e 77.694 estariam foram da UTI. Ao final, 63.709 pacientes estariam recebendo suplementação de oxigênio e seriam elegíveis ao tratamento com rendesivir”*. O parecerista externo manteve essa estimativa na nova análise.

O cenário base projetado pelo demandante foi projetado com um decréscimo significativo no número de novos casos nos próximos meses: *“Na projeção base, adotou-se uma estimativa otimista, com redução do número de casos de COVID-19 a partir do segundo mês e, conseqüentemente a redução da população elegível ao tratamento. Este cenário*

considera que a intensificação das medidas de controle da pandemia, principalmente o aumento das taxas de vacinação, irá ocasionar uma redução progressiva no número de casos ao longo de três anos.”

E como alternativo, o demandante manteve uma taxa rápida de redução do número de novos casos de Covid-19: “Na projeção alternativa, adotou-se uma premissa mais conservadora, que considera um aumento de casos até o terceiro mês, com redução a partir do quinto mês do horizonte analisado. Neste caso, considera-se que o impacto gerado pela intensificação das medidas de controle da pandemia será refletido em redução de casos a partir do quinto mês.” De forma mais conservadora, o parecerista externo optou por estimar como constante o número de elegíveis ao rendesivir.

O demandante adotou uma taxa de difusão considerada lenta pelo parecerista externo: “No cenário com rendesivir, é adotada uma taxa de difusão gradual até o mês quatro, que se estabiliza em 10% entre os meses 5 e 8, e atinge 20% a partir do mês 9, até o final do período”. O parecerista externo considerou uma taxa de difusão maior, com base na gravidade dos pacientes e a fácil administração do medicamento considerando que todos já estariam internados. Foi adotada uma taxa de difusão inicial de 50%, aumentando em 10% ao ano.

Os custos utilizados pelo parecerista externo foram os custos adotados em modelos anteriores de avaliação do impacto de incorporação das vacinas para Covid-19. Os custos da internação (R\$ 6.358,76) estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5. Estimativa de custos da internação em enfermaria por Covid-19.

Custos	Valor (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)	Fonte
Diaria em enfermaria	300,00	2,8	5.040,00	SIGTAP 03.03.01.022-3
Teste diagnóstico para Covid-19	130,00	NA	130,00	BPS
Diálise	111,47	NA	111,47	Tabela 2
Exames laboratoriais	867,66	NA	867,66	Tabela 3
Exames de imagem	209,63	NA	209,63	Tabela 4
Total			6.358,76	Soma

Os custos da diálise, R\$ 111,47 por internação estão sumarizados na tabela 6. Os custos SIGTAP foram multiplicados pelo fator 2,8 pois os custos SIGTAP representam apenas os custos federais.

Tabela 6. Estimativa de custos com diálise em pacientes com Covid-19.

Procedimento	Código SIGTAP	Valor	Fator de correção	Número de sessões	Custo (R\$)
Hemodiálise (complemento COVID)	03.05.01.022-0	71,21	2,8	3	598,164
Hemodiálise	03.05.01.010-7	194,2	2,8	3	1631,28
Percentual em diálise					5%
Total (R\$)					111,47

Os custos dos exames laboratoriais, R\$ 867,66, foram estimados de acordo com o valor SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8), considerando um pressuposto que os exames seriam realizados diariamente ou uma única vez durante a internação conforme a tabela 7.

Tabela 7. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais com a internação por Covid-19.

Exames laboratoriais	Código SIGTAP	Quantidade	Total (R\$)
Albumina	02.02.05.009-2	1	22,74
ALT (TGP)	02.02.01.065-1	1	5,63
AST (TGO)	02.02.01.064-3	1	5,63
Cálcio	2.02.01.021-0	1	5,18
CK-MB	02.02.01.033-3	1	11,54
Creatinina	02.02.01.031-7	6	31,08
Desidrogenase Láctica	02.02.01.036-8	6	61,82
Ferritina	02.02.01.038-4	1	43,65
Gama-gt	02.02.01.046-5	1	9,83
Gasometria arterial	02.02.01.073-2	6	262,92
Glicemia	02.02.01.047-3	6	31,08
Hemocultura	02.02.08.015-3	1	32,17
Hemograma completo	02.02.02.038-0	6	69,05
Magnésio	02.02.01.056-2	6	33,77
Potássio	02.02.01.060-0	6	31,08
PRO-BNP	02.02.01.079-1	1	75,60
Proteína C-reativa sérica	02.02.03.020-2	6	47,54
Sódio	02.02.01.063-5	6	31,08
Troponina	02.02.03.120-9	1	25,20
Ureia	02.02.01.069-4	6	31,08
TOTAL			867,66

Os custos dos exames de imagem, R\$ 209,63, foram estimados de acordo com o valor SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8), considerando um pressuposto que os exames seriam realizados conforme frequência observado nos dados do SIVEP GRIPE (tabela 8).

Tabela 8. Estimativa dos custos dos exames de imagem com a internação por Covid-19.

Procedimento	Código SIGTAP	Número de exames por internação
Tomografia de tórax	02.06.02.003-1	0,316
Ecocardiograma	02.05.01.003-2	0,300
Raio-X tórax	02.04.03.015-3	0,667
Eletrocardiograma	02.11.02.003-6	0,300
Doppler venoso de membros inferiores	02.05.01.004-0	0,300

Considerando o custo da internação conforme explicado (R\$ 6.358,76) e o número de elegíveis ao rdesivir sugerido pelo demandante (63.709 mensais), estimamos um custo do cenário atual, onde 100% dos pacientes não fazem uso do rdesivir de aproximadamente 24,3 bilhões de reais (tabela 9).

Tabela 9. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rdesivir no cenário atual, sem disponibilidade do rdesivir.

Cenário atual	Sem rdesivir N	Com rdesivir N	IO (R\$)
Ano 1	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 2	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 3	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 4	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 5	764.508	0	4.861.324.604,47
Total			24.306.623.022,36

N = número estimado da população.

A incorporação do rdesivir associada à uma taxa de difusão de 50 a 90% em cinco anos geraria um impacto orçamentário de aproximadamente 68,3 bilhões de reais conforme apresentado na tabela 10.

Tabela 10. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rdesivir no cenário alternativo com disponibilidade do rdesivir.

Cenário alternativo	Sem rdesivir N	Com rdesivir N	IO (R\$)
Ano 1	382.254	382.254	11.140.840.414,87
Ano 2	305.803	458.705	12.396.743.576,95
Ano 3	229.352	535.156	13.652.646.739,03
Ano 4	152.902	611.606	14.908.549.901,11
Ano 5	76.451	688.057	16.164.453.063,19
Total			68.263.233.695,16

N = número estimado da população.

O impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente 43,96 bilhões de reais (tabela 11).

Tabela 11. Estimativa do impacto orçamentário do rdesivir anual e em cinco anos.

Ano	IO (R\$)
Ano 1	6.279.515.810,40
Ano 2	7.535.418.972,48
Ano 3	8.791.322.134,56
Ano 4	10.047.225.296,64
Ano 5	11.303.128.458,72
Total	43.956.610.672,80



8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (22) e SMC - Scottish Medicines Consortium

Um trabalho de ambas as agências produziu um documento com uma política de saúde pública para todo o Reino Unido sobre o uso do Rendesivir. Foi recomendado condicionalmente o uso do medicamento nos casos de pneumonia causada por COVID-19 em adultos ou crianças maiores de 12 anos e de 40 kg, internadas com suplementação de oxigênio, porém sem ventilação mecânica.

Elas recomendaram a conclusão do curso de 5 dias de tratamento mesmo nos casos em que o uso do Rendesivir foi iniciado e o paciente progrediu para a ventilação mecânica. Recomendaram ainda que o tratamento não deve ser iniciado em pacientes que já passaram de 10 dias do início dos sintomas, nem em pacientes com baixa probabilidade de sobrevivência (julgamento clínico). Não há definição de qual é o melhor regime tratamento, de 5 ou 10 dias de duração.

Foi ressaltado que o tratamento pode ser paralisado se o paciente melhorar e não precisar mais de oxigênio suplementar após 72 horas do início do tratamento; ou se o paciente continuar um quadro de piora, mesmo após 48 horas de ventilação mecânica.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Não foi encontrada nenhuma diretriz ou avaliação sobre o rendesivir.

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (23)

A Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde ressaltou em seu documento de revisão e avaliação de evidências que há necessidade de novas evidências para casos de COVID-19 moderada e grave. Relata que há benefício potencial, mas incerto, do uso do rendesivir, além dos potenciais riscos e custo.

IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Não foi encontrada nenhuma diretriz ou avaliação sobre o rendesivir.

SBU - Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services

A agência sueca participou da elaboração de um documento sobre o uso do Rendesivir para o tratamento de COVID-19, produzido de forma colaborativa, para a EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (24).

O documento revela que os estudos identificados sugeriram algum benefício com o uso do rendesivir, reduzindo o tempo de recuperação na forma grave da doença, mas o melhor resultado foi com o uso do medicamento por 5 dias na forma moderada da doença. Contudo, a inconsistência entre os grupos de uso de 5 ou 10 dias limita a interpretação destes achados.

O estudo aponta que as evidências de eficácia do Rendesivir no uso para a COVID-19 são inconsistentes e que os estudos foram classificados, quanto à qualidade das evidências, como alto risco de viés.

PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency

A Agência neozelandesa optou por seguir as recomendações do uso do rendesivir adotadas pelo Governo Australiano, já que têm sistemas de saúde similares e as considerações já realizadas naquele país poderiam ser aplicadas na Nova Zelândia. Consideraram ainda um critério adicional de que os médicos responsáveis deveriam considerar se o escalonamento seria apropriado.

O documento australiano aprovava o uso nos mesmos critérios de pacientes adultos ou maiores de 12 anos e no mínimo 40 kg, hospitalizados com COVID-19 comprovada, saturação de oxigênio menor ou igual a 92% e com suplementação de oxigênio. Além desses, critérios, os valores laboratoriais de aminotransferase alanina < 5 vezes acima do limite normal e/ou < 3 vezes o limite normal e bilirrubina < 2 vezes o limite normal. A ventilação mecânica seria um critério de exclusão se fosse maior do que 48h no momento do uso da medicação.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Realizou-se o monitoramento do horizonte tecnológico com a finalidade de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da pneumonia em pacientes adultos e adolescentes acometidos por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio.

Para isso, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*covid-19 pneumonia*”; “*pneumonia caused by sars-cov-2*”. No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Phase 3 Clinical) Link to highest status)*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Pre-registration))*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Registered) Link to highest status)*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched) Link to highest status)*.

Adicionalmente, verificaram-se as listas de medicamentos em avaliação e autorizados para uso no nicho de pacientes considerado nessa análise, pelas autoridades sanitárias da União Europeia e Estados Unidos da América, disponíveis em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-research-development> e <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2/3, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas acima descritas em indivíduos com as características clínicas mencionadas anteriormente nessa seção. Consideraram-se também, os medicamentos em avaliação ou autorizados para uso emergencial pela *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o referido subgrupo de pacientes com Covid-19 (25-27).

Os dados de situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da EMA e do FDA.

Assim, identificaram-se oito tecnologias potenciais para a indicação clínica, apresentadas no quadro 11.

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da pneumonia em pacientes adultos e adolescentes acometidos por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio.

Princípio ativo	Alvo	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
BDB-001	Fator C5a do complemento	Intravenosa	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Canaquinumabe	Ligante de interleucina-1 beta; imunoglobulina G1	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Não
Fostamatinib	Syk tirosina quinase	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Mavrilimumab	Receptor GM-CSF	Intravenosa	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Opaganib	Esfingosina quinase 2; Dihidroceramida delta 4 desaturase	Oral	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Ravulizumab	Fator C5a do complemento	Intravenosa	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Não
Reparixin	Receptor de interleucina-8; quimiocinas CXCR1 e CXCR 2	Oral	Fase 3 ^d	Anvisa, EMA e FDA Não
Tocilizumab	Receptor de interleucina-6	Intravenosa	Fase 3 ^a Fase 4 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em:** 01/06/2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina).

^a Recrutando

^b Concluído

^c Ativo, não recrutando

^d Ainda não recrutando

O opaganib consiste no primeiro agente de uma nova classe farmacológica, a dos inibidores de esfingosina-quinases. Sua eficácia para a estabilização e/ou melhora do quadro clínico de pacientes com pneumonia em decorrência da COVID-19 está sendo avaliada em estudo clínico de fase 2/3, que está recrutando pacientes e tem a previsão de término para julho de 2021. O medicamento é administrado por via oral aos pacientes em combinação à terapia farmacológica padrão (não especificada no protocolo do estudo) ou às medidas de suporte, em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (28). Outro potencial medicamento para a indicação a ser administrado por via oral e em combinação ao cuidado padrão (não especificado no protocolo do estudo), é o fostamatinib, em ensaio clínico de fase 3 (29).

O reparixin é um análogo do ibuprofeno e sua eficácia para o tratamento de pacientes com pneumonia grave acometidos por COVID-19 está em avaliação em estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo. O recrutamento de pacientes não se iniciou e a previsão de conclusão desse estudo é outubro de 2021 (30).

Dentre as tecnologias identificadas, o BDB-001 e o ravulizumab têm como alvo farmacológico o fator C5a do sistema complemento. A eficácia e a segurança desses medicamentos estão sendo testadas em pacientes com COVID-19 com necessidade de oxigenação suplementar, respectivamente, nos estudos NCT04449588 e NCT04369469. Esses ensaios clínicos incluem pacientes com pneumonia grave, além de indivíduos com lesão pulmonar aguda e Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda (31,32).

Os anticorpos monoclonais canaquinumab (NCT04362813), mavrilimumab (NCT04447469) e tocilizumabe (NCT04372186) também estão em desenvolvimento para a indicação clínica (33-35).

Foram identificados três depósitos de patentes relacionados ao remdesivir no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI): PI 0910455-0 (“Análogos de carba-nucleosídeo 1’-substituído para tratamento antiviral e composição farmacêutica que os compreende”), válida até 27/10/2030; BR 11 2013001553 5 (“Compostos antivirais para o tratamento de infecções por paramyxoviridae e composições farmacêuticas que os compreendem”), 22/07/2031 e BR 11 2018 005048 2 C8 (“Uso de um composto antiviral ou sal do mesmo para o tratamento de uma infecção por coronaviridae”) com validade até 16/06/2036 (36).



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tensão no Brasil se intensifica a cada dia, o surgimento de novas variantes e a ausência de terapias dirigidas contra a COVID-19, somam-se nesse cenário aumentando a instabilidade e a necessidade de ampliar e acelerar a vacinação, além de manter as medidas gerais de prevenção e incorporar agentes terapêuticos seguros e eficazes. A evidência disponível sobre o rendesivir na COVID-19 foi baseada em ensaios adaptativos e estudos heterogêneos, com limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Apesar de todas as pressões que têm se estabelecido sobre gestores e sistemas de saúde, é preciso que a tomada de decisão seja coerente, consistente e transparente, baseada na melhor evidência científica disponível. Nessa perspectiva conclui-se que o real benefício do rendesivir ainda é incerto, com impacto orçamentário elevado, onde os custos não compensam os benefícios marginais advindos da tecnologia. A inclusão de evidências de qualidade pode modificar a avaliação desse parecer ao longo do tempo.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do rendesivir para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos com pneumonia que requerem administração suplementação de oxigênio de baixo ou alto fluxo.

Foi discutido, em plenário, que a evidência disponível sobre a tecnologia em avaliação foi baseada em estudos adaptativos heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Além disso, o perfil de segurança do rendesivir, quando comparado aos medicamentos de cuidado padrão, mostra que o medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia em pacientes diagnosticados com COVID-19.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS

1. Rando HM, MacLean AL, Lee AJ, et al. Pathogenesis, Symptomatology, and Transmission of SARS-CoV-2 through analysis of Viral Genomics and Structure. Preprint. ArXiv. 2021;arXiv:2102.01521v2. Published 2021 Feb 1.
2. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence [published online ahead of print, 2021 Jan 2]. *Infection*. 2021;1-10.
3. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–1836.
4. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 18 de novembro de 2020;7(4):365–72.
5. World Health Organization. WHO Coronavírus (COVID-19) Dashboard. Disponível em <<http://covid19.who.int/>> Acesso em 14/05/2021.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. Estimation of total mortality due to Covid-19. Disponível em <<http://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>> Acesso em 18/05/2021.
7. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. abril de 2021;9(4):407–18.
8. Parvathaneni V, Gupta V. Utilizing drug repurposing against COVID-19 - Efficacy, limitations, and challenges. *Life Sci*. 2020 Oct 15;259:118275. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118275. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818545; PMCID: PMC7430345.
9. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020. [Publicação online 3 abril 2020]. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
10. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. (Março de 2016). «Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys (Em inglês)». *Nature*. 531 (7594): 381–5. Bibcode:2016Natur.531..381W. PMC 5551389. PMID 26934220. doi:10.1038/nature17180
11. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
12. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eaal365
13. U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead's Antiviral Veklury (remdesivir) for Treatment of COVID-19». Gilead Sciences, Inc. 22 de outubro de 2020. Accessed at www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19. Consultado em 14 de maio de 2021
14. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q., et al.; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-1826
16. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578.
17. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A., et al. : Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(11):1048-1057.
18. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With



COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.*2021;174:663-672.

19. Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review for American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.* 2021 Feb;174(2):209-220.
20. Rochwerg B, Siemieniuk R A, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, Lytvyn L et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 *BMJ* 2020; 370 :m3379 doi:10.1136/bmj.m3379.
21. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011 May;66(5):588-95.
22. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
23. CADTH. Remdesivir: Evidence Review and appraisal. CADTH Health Technol Rev.[Internet].2021. Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/HC0003-remdesivir-update5-final.pdf>
24. EUnetHTA PTRCR15 Authoring Team. Remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19 - Update 1. Rapid Collaborative Review. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. [May 24,2021]. 48. Report No.: PTRCR15. Available from: <https://www.eunethta.eu>
25. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
26. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
27. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
28. RedHill Biopharma Limited. Opaganib, a Sphingosine Kinase-2 (SK2) Inhibitor in COVID-19 Pneumonia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2/3 Study, in Adult Subjects Hospitalized With Severe SARS-CoV-2 Positive Pneumonia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04467840. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04467840>
29. Rigel Pharmaceuticals. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Design, Multi-Center Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fostamatinib in COVID-19 Subjects [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04629703. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629703>
30. Dompé Farmaceutici S.p.A. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Reparixin in the Treatment of Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04878055. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04878055>
31. Staidson (Beijing) Biopharmaceuticals Co., Ltd. A Multi-center, Open-label, Randomized Parallel Controlled Evaluation on the Efficacy and Safety of BDB-001 Injection in the Treatment of Progressive Severe COVID-19 in Phase II/III [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 fev [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04449588. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449588>
32. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3 Open-label, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenously Administered Ravulizumab Compared With Best Supportive Care in Patients With COVID-19 Severe Pneumonia, Acute Lung Injury, or Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 abr [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04369469. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04369469>
33. Novartis Pharmaceuticals. Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab on Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 maio [citado 6 de junho de 2021]. Report No.: NCT04362813. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>



34. Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavrilimumab (KPL-301) Treatment in Adult Subjects Hospitalized With Severe COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04447469. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04447469>
35. Hadassah Medical Organization. The Use of Tocilizumab in the Management of Patients Who Have Severe COVID-19 With Suspected Pulmonary Hyperinflammation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04377750. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377750>
36. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

