

Alerta

# Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

#05

Regdanvimab

2021

para o tratamento da COVID-19



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Cláudia Marques Canabrava – NATS/HCFMRPUSP  
Altacílio A. Nunes – NATS/HCFMRPUSP

### **REVISÃO INTERNA**

Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde  
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

### **REVISÃO EXTERNA**

Marisa da Silva Santos – Epidemiologista/Infecetologista/Especialista em ATS

### **PROJETO GRÁFICO**

Leonard Galvão – Ministério da Saúde  
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

**Brasília, julho de 2021**

## **APRESENTAÇÃO**

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## **CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.



## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia .....	5
1.2 Condição clínica .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>8</b>
2.1 Informações sobre registro.....	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde.....	10
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>10</b>
3.1 Estratégia de busca.....	11
3.2 Estudos identificados.....	11
3.3 Resultados dos ensaios clínicos.....	15
<b>4. PANORAMA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>21</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>24</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

Regdanvimab (CT-P59), desenvolvido pela *Celltrion Inc.*, é um medicamento biológico, do tipo anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante, com alvo para a proteína *spike* de ligação ao receptor de glicoproteína do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19<sup>1</sup>.

Estudos genômicos mostraram que o SARS-CoV-2 tem um genoma de RNA de fita simples, com quatro genes estruturais, nomeadamente S, E, M e N, que codificam as proteínas *spike*, envelope, membrana e nucleocapsídeo, respectivamente. Todas as proteínas codificadas pelo genoma do SARS-CoV-2 são potenciais alvos antivírus para o desenvolvimento de anticorpos para o tratamento da COVID-19, sejam eles monoclonais, policlonais ou coquetéis. Dentre elas, a proteína *spike* é o principal alvo para o desenvolvimento de anticorpos devido ao seu envolvimento no mecanismo de entrada viral na célula do hospedeiro. Essa proteína possui duas subunidades: S1, que contém o domínio de ligação ao receptor (RDB) e contata diretamente com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do receptor do hospedeiro; e S2, que faz a mediação da fusão de membrana e permite que o vírus entre no citoplasma do hospedeiro<sup>2</sup>.

Regdanvimab liga-se ao RBD da proteína *spike* do SARS-CoV-2 para inibir sua interação com o receptor celular (a ACE2), bloqueando, assim, a entrada do vírus na célula. A tecnologia foi produzida a partir da seleção de um gene de anticorpo neutralizante, expresso em células CHO-K1 no sangue de um paciente convalescente de COVID-19, que foi posteriormente inserido em uma célula hospedeira. Foi formulado para administração por infusão intravenosa, apresentando-se como uma solução líquida estéril em frasco de 20 ml, destinado a fornecer 960 mg de anticorpo por 16 ml de solução, a uma concentração de 60 mg/ml<sup>1,3</sup>.

Em resultados pré-clínicos, a tecnologia demonstrou redução da carga viral de SARS-CoV-2 e da inflamação pulmonar, além de potencial para neutralização

das variantes de interesse identificadas primeiramente em Nova York (B.1.526 ou Iota), Nigéria (B.1.525 ou Eta), Índia (B.1.617 ou Kappa), Califórnia (B.1.427/B.1.429 ou Epsilon) e Brasil (P.2 ou Zeta), e da variante de preocupação identificada primeiramente no Reino Unido (B.1.1.7 ou Alfa)<sup>4</sup>. Além disso, resultados preliminares de um ensaio clínico fase 1 apontaram um potencial de redução no tempo de recuperação clínica de pacientes com sintomas leves de COVID-19<sup>5</sup>.

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda, causada pelo SARS-CoV-2 ou novo coronavírus, cujos primeiros relatos ocorreram em 2019 na cidade de Wuhan na China<sup>6</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020<sup>7</sup>. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia de COVID-19<sup>8</sup>.

A transmissão do vírus acontece de forma horizontal, de pessoa a pessoa, pelo contato direto ou indireto com secreções contaminadas, geradas ao falar, tossir ou espirrar. Essa secreção pode ser inalada por outro indivíduo que esteja em distância suficiente para receber um inóculo e iniciar o processo infeccioso<sup>9</sup>. Assim, a contaminação se dá principalmente por meio do contato próximo entre pessoas que estão a menos de dois metros de distância uma da outra. Pessoas assintomáticas também podem transmitir o SARS-CoV-2<sup>10</sup>. O tempo médio de incubação, período entre o contato com o vírus e o início dos sintomas, é de quatro a seis dias, sendo que o intervalo pode variar de zero a 24 dias<sup>11</sup>.

A apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2 varia amplamente, desde casos assintomáticos, passando por sintomas semelhantes aos da gripe, até quadros graves com a manifestação da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e outras complicações potencialmente fatais. Entre os sintomas da doença, podem ser citados febre, tosse seca, fadiga, perda do olfato e/ou paladar, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, náusea, vômito, diarreia e calafrios. Além disso, sintomas indicativos de doença

grave incluem dificuldade respiratória, perda de apetite, confusão mental, dor persistente no tórax e febre elevada ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )<sup>6,10</sup>. Complicações que podem levar a morte incluem falência respiratória, SDRA, choque séptico, eventos tromboembólicos e falência múltipla de órgãos<sup>6,12</sup>.

Entre as pessoas que desenvolvem sintomas, a maioria (cerca de 80%) apresenta doença respiratória leve a moderada, recuperando-se sem a necessidade de tratamento ou de internação hospitalar<sup>6,12</sup>. Aproximadamente 15% evoluem para doença grave e necessitam de suplementação de oxigênio, outras 5% se tornam criticamente doentes e requerem tratamento em unidade de terapia intensiva<sup>12</sup>. Idosos (idade  $\geq 60$  anos) e pessoas com comorbidades subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, câncer e obesidade têm maior probabilidade de desenvolver a forma grave da COVID-19<sup>10,12</sup>.

Apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas, a pandemia de COVID-19 continua a ser uma grave crise de saúde global, com alta incidência e mortalidade em diferentes países, incluindo o Brasil<sup>13</sup>. Aos 5 de julho de 2021, foram reportados pela OMS 183.368.584 casos confirmados, incluindo 3.975.503 óbitos globalmente. Até 05 de julho de 2021, a OMS declarou 18.742.025 casos confirmados de COVID-19, com 523.587 óbitos no Brasil<sup>14</sup>. Segundo informações do Ministério da Saúde, em 20 de julho de 2021, o número de casos confirmados e mortes no Brasil era de 19.391.845 e 542.756, respectivamente.<sup>7</sup> Em junho de 2021, os Estados Unidos era o país com o maior número de casos acumulados (33.257.768), seguido pela Índia (30.134.445), Brasil (18.169.881), França (5.655.376) e Turquia (5.393.248)<sup>14</sup>. Em 13 de julho de 2021, já tinham sido aplicadas 3.327.841.570 e 117.005.229 doses de vacinas no mundo e no Brasil, respectivamente<sup>13,14</sup>.

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública em maio de 2021<sup>15,16</sup>. Na recomendação final, aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, foram contempladas as orientações para o uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica<sup>15</sup>. Além disso, foi recomendado o uso de corticosteroide e

anticoagulantes, indicados em situações específicas. Quanto ao corticosteroide, há recomendação forte de evidência moderada para uso preferencial de dexametasona e, como alternativa, hidrocortisona ou metilprednisolona em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é de que ele seja utilizado em dose profilática, preferencialmente com heparina não-fractionada e, como alternativa, enoxaparina ou fondaparinux para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio<sup>16</sup>.

Além disso, diferentes ensaios clínicos estão em andamento com diferentes tecnologias emergentes, dentre elas, o regdanvimab. Esse anticorpo está sendo desenvolvido principalmente para uso potencial no tratamento de COVID-19 leve a moderada em adultos com resultados positivos de testes virais SARS-CoV-2 diretos, e que têm alto risco de progressão para doença grave e/ou hospitalização. O alto risco foi definido pelo fabricante por pacientes maiores de 60 anos, e pacientes maiores de 50 anos com sinais de pneumonia grave e que não requerem terapia suplementar de oxigênio. A dose prevista é de 40 mg/kg a ser administrada em infusão intravenosa única, durante  $90 \pm 15$  minutos, em locais onde os profissionais de saúde têm acesso imediato a medicamentos para tratar reações graves à infusão, como anafilaxia, e capacidade de ativar o sistema médico de emergência, conforme necessário. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico, não ultrapassando sete dias após o início dos sintomas<sup>17</sup>.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O regdanvimab não foi avaliado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela *U.S. Food and Drug Administration*, e não possui registro para qualquer indicação nessas duas agências.

Pedido de autorização de comercialização condicional do regdanvimab foi



submetido ao *Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)* da Coreia do Sul em dezembro de 2020<sup>18</sup>.<sup>13</sup> O pedido foi autorizado em fevereiro de 2021 para uso em pacientes adultos, com sintomas leves a moderados de COVID-19 e alto risco de progressão para doença grave (idade >60 anos e pelo menos uma comorbidade subjacente). Tal autorização foi baseada em resultados preliminares de um ensaio clínico fase 2/3 e condicionada a submissão adicional de resultados de ensaio clínico fase 3<sup>19</sup>.

Pedido de autorização de comercialização foi submetido à *European Medicines Agency (EMA)*. Em fevereiro de 2021, a agência iniciou a revisão do pedido, que ainda continua em andamento<sup>20</sup>.

Em 26 de março de 2021, a EMA publicou um alerta, baseado em uma revisão realizada pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* dos resultados preliminares de um ensaio clínico fase 2/3 em andamento, para apoiar as autoridades da União Europeia quanto à decisão de uso do medicamento anteriormente à sua autorização. As seguintes conclusões foram estabelecidas no documento:

*“Apesar das incertezas, o CHMP concluiu que o regdanvimab pode ser considerado uma opção de tratamento para pacientes com alto risco de progressão para COVID-19 grave, com base numa probabilidade razoável de que o medicamento possa proporcionar benefícios clínicos e uma probabilidade baixa de danos.”*

*“Não há atualmente nenhuma evidência substancial de eficácia do regdanvimab. Há uma possibilidade razoável de que regdanvimab possa fornecer benefício clínico.”*

*“A EMA ressalta que, não obstante a avaliação atual tenha sido concluída, há uma revisão contínua do regdanvimab, que será a base para autorização de introdução no mercado no âmbito da União Europeia”<sup>19,21</sup>.*

Assim, com base no documento publicado, o regdanvimab pode ser utilizado para o tratamento de COVID-19 confirmada em pacientes adultos que não necessitam de oxigenioterapia suplementar e que apresentam alto risco de evolução para COVID-19 grave<sup>3</sup>. A EMA propôs os seguintes critérios para a classificação dos pacientes como de alto risco: idade avançada; obesidade; doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão; doença pulmonar crônica, incluindo asma; diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2; doença renal crônica, incluindo aqueles em diálise; doença hepática crônica; pacientes em uso de imunossuppressores, incluindo tratamento de câncer; transplante de medula óssea ou de órgãos; deficiências imunológicas; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV (se mal controlado ou evidência de síndrome de imunodeficiência adquirida - AIDS); anemia falciforme; e talassemia<sup>17</sup>.

Pedido de autorização de comercialização também foi submetido ao *Health Canada* em maio de 2021 e ainda continua em avaliação<sup>22</sup>.

## 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do regdanvimab no tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sites eletrônicos de agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS). A busca foi realizada no dia 05 de junho de 2021 e incluiu as seguintes agências: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)*. Não foram encontrados registros de análise da tecnologia nas agências consultadas<sup>23-27</sup>.

Entretanto, a CADTH incluiu a tecnologia em seu relatório de monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) sobre anticorpos monoclonais para a COVID-19, publicado em dezembro de 2020<sup>28</sup>. O AIHTA também incluiu o regdanvimab no seu relatório de MHT<sup>4</sup>.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos que contemplavam a avaliação do regdanvimab na COVID-19. Para isso, foi realizada busca entre 07 e 13 de julho de 2021 nas bases de dados: *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, *German Clinical Trials Register*, *European Union Clinical Trials Register*, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *Cochrane COVID-19 Study Register*, *Chinese Clinical Trial Registry*, *CADTH Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19*, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e na base de estudos registrados na ANVISA para prevenção ou tratamento de COVID-19<sup>29-38</sup>. A base *CortellisTM* também foi consultada<sup>39</sup>. A estratégia de busca utilizada incluiu o termo referente ao medicamento (regdanvimab), seu nome comercial (Regkirona) e seu código (CT-P59). Foram incluídos ensaios clínicos de qualquer tipo de desenho e que avaliavam o uso de regdanvimab em pacientes com COVID-19.

Na segunda etapa, foi realizada busca nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Portal Periódicos Capes), Lilacs, Scopus, Web of Science, Cinahl e Google Acadêmico, com o objetivo de localizar resultados publicados referentes a ensaios clínicos fase 2, ou superior, conduzidos sobre o regdanvimab no tratamento da COVID-19. Foram construídas estratégias de busca utilizando o termo referente ao medicamento (regdanvimab), seu nome comercial (Regkirona) e seu código (CT-P59) (Apêndice 1). As buscas por publicações foram realizadas no dia 12 de julho de 2021.

### 3.2 Estudos identificados

Foram identificados cinco ensaios clínicos, sendo dois de fase 1, dois de fase 2/3 e um de fase 3. Entre os ensaios encontrados, um foi excluído por avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do regdanvimab em indivíduos saudáveis (NCT04525079). As características principais dos ensaios clínicos estão apresentadas no Quadro 1.



**Quadro 01.** Ensaio clínico identificado para avaliação do regdanvimabe na COVID-19.

Identificadores	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04593641 KCT0005896	Fase 1  Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado e sintomas leves de COVID-19  n=18 participantes  Idade: 18 a 60 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Braço 1: regdanvimab 20 mg/kg ou placebo correspondente</li> <li>Braço 2: regdanvimab 40 mg/kg ou placebo correspondente</li> <li>Braço 3: regdanvimab 80 mg/kg ou placebo correspondente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes com eventos adversos emergentes do tratamento (14 dias)</li> <li>Proporção de pacientes com eventos adversos graves emergentes do tratamento (14 dias)</li> <li>Proporção de pacientes com eventos adversos de interesse especial emergentes do tratamento (14 dias)</li> <li>Proporção de pacientes com efeitos potenciais na incidência de amplificação dependente de anticorpo (14 dias)</li> </ul>	<p>Início: dezembro de 2020</p> <p>Término: dezembro de 2020</p> <p>Status: Ativo, não recrutando</p>
NCT04602000 KCT0005641 2020-003369-20	Fase 2/3  Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes não hospitalizados, com diagnóstico confirmado e sintomas leves a moderados de COVID-19  n=1.020 participantes  Idade: 18 anos ou mais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Braço 1: regdanvimab 40 mg/kg</li> <li>Braço 2: regdanvimab 80 mg/kg</li> <li>Comparador: placebo</li> </ul>	<p><b>Fase 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes com conversão negativa no swab nasofaríngeo, baseado em RT-qPCR ou cultura celular, coletado em cada visita (14 dias)</li> <li>Tempo para conversão negativa no swab nasofaríngeo, baseado em RT-qPCR ou cultura celular (14 dias)</li> <li>Tempo até recuperação clínica (todos os sintomas no SARS-CoV-2 Infection Symptom Checklist 1a sendo registrados como "ausente" ou "leve" por pelo menos 48 horas) (14 dias)</li> <li>Proporção de pacientes com sintomas clínicos necessitando de hospitalização, oxigenoterapia ou morte devido à infecção por SAR-CoV-2 (28 dias)</li> </ul> <p><b>Fase 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes com sintomas clínicos necessitando de hospitalização, oxigenoterapia ou morte devido à infecção por SAR-CoV-2 (28 dias)</li> </ul>	<p>Início: setembro de 2020</p> <p>Término: setembro de 2021</p> <p>Status: Recrutando</p>

**Quadro 01.** Ensaios clínicos identificados para avaliação do regdanvimabe na COVID-19.

Identificadores	Fase e desenho de estudo	População	Intervenção e comparador	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
2020-003401-60	Fase 2/3  Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo	Pacientes hospitalizados, com diagnóstico confirmado de COVID-19  n=700 participantes  Idade:18 anos ou mais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Braço 1: regdanvimab 960 mg</li> <li>Braço 2: placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo para recuperação, avaliado por escala ordinal de 8 pontos<sup>b</sup> (28 dias)</li> </ul>	<p>Início: novembro de 2020</p> <p>Término: não relata</p> <p>Status: em andamento</p>
Não protocolado <sup>c</sup>  (Aprovação pelo Korean Ministry of Food and Drug Safety)	Fase 3	Pessoas em contato com pacientes infectados com SARS-CoV-2 (estudo de profilaxia pós-exposição)  n=1.000  Idade: não relata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Braço 1: regdanvimab 40 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeito preventivo e segurança</li> </ul> <p><i>Obs.: Não há relato detalhado dos desfechos</i></p>	<p>Início: outubro de 2020</p> <p>Término: não relata</p> <p>Status: recrutando</p>

*a SARS-CoV-2 Infection Symptom Checklist 1: febre, tosse, falta de ar ou dificuldade respiratória, dor de garganta, dor no corpo ou muscular, fadiga e dor de cabeça.*

*b Escala ordinal de 8 pontos: primeiro dia, após a randomização, em que o paciente satisfaz as categorias 1, 2 ou 3 na escala ordinal de 8 pontos por 7 dias.*

*c Não identificado protocolo clínico nas bases consultadas, porém, o ensaio foi relatado no site do fabricante e no Cortellis TM.*

**Legenda:** RT-qPCR: quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction

### 3.3 Resultados dos ensaios clínicos

Não foram encontrados resultados publicados para os ensaios clínicos que avaliaram o uso do regdanvimab para a COVID-19. Entretanto, foi identificado um artigo em *preprint* (ainda não revisado por pares) referente aos resultados preliminares da primeira parte do ensaio clínico fase 2/3 (NCT04602000)<sup>40</sup>. Esses resultados estão sintetizados a seguir.

#### **NCT04602000<sup>40</sup>**

Ensaio clínico Fase 2/3, randomizado, duplo cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do regdanvimab em combinação com terapia padrão para o tratamento de pacientes com sintomas leves a moderados (classificados de acordo com guia da OMS) de COVID-19. Foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), diagnosticados por teste rápido ou RT-PCR, saturação de oxigênio  $>94\%$  respirando ar ambiente, sem necessidade de oxigênio suplementar e com início de sintomas em até sete dias antes da administração do medicamento.

Os participantes receberam infusão intravenosa única de regdanvimab, administrada por  $90 \pm 15$  minutos, juntamente com tratamento padrão (hidratação, antipiréticos, antitussígenos). Os desfechos primários foram tempo de conversão para RT-qPCR negativo em amostra de *swab* nasofaríngeo até o dia 28, e tempo para recuperação clínica até o dia 14. A avaliação de segurança incluiu todos os pacientes randomizados e que receberam dose do medicamento, e a avaliação de eficácia foi realizada na população por intenção de tratar (ITT), definida pelos participantes randomizados e com teste diagnóstico positivo.

A triagem dos participantes foi realizada em 23 centros localizados na Coreia do Sul, Romênia, Espanha e EUA. Foram triados 371 pacientes, sendo que 327 foram randomizados e incluídos na população ITT: (i) regdanvimab 40 mg/kg (n=105); (ii) regdanvimab 80 mg/kg (n=111); e placebo (n=111). Dentre os participantes incluídos, oito (2,4%) descontinuaram o estudo durante o período

de tratamento (três no braço 40 mg/kg, três no braço 80 mg/kg e dois no braço placebo). As características da linha de base da população ITT estão apresentadas no Quadro 2. Devido à não confirmação de diagnóstico, 22 participantes foram excluídos da população ITT [regdanvimab (n=204), placebo (n=103)].

**Quadro 2.** Características da linha de base da população ITT

Característica	Regdanvimab 40 mg/kg (n=105)	Regdanvimab 80 mg/kg (n=111)	Placebo (n=111)
Idade			
Mediana (IQR)	51,0 (42-60)	51,0 (40, 60)	52,0 (41-61)
≥60 anos (n,%)	27 (25,7)	28 (25,2)	30 (27,0)
<60 anos (n,%)	78 (74,3)	83 (74,8)	81 (73,0)
Masculino (n, %)	59 (56,2)	59 (53,2)	48 (43,2)
Branco (n, %)	94 (89,5)	96 (86,5)	96 (86,5)
IMC kg/m <sup>2</sup> (média, DP)	27,1 (4,8)	27,1 (4,1)	26,8 (4,2)
Tem comorbidade (n,%)	78 (74,3)	80 (72,1)	82 (73,9)
Diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado (n,%)	101 (96,2)	103 (92,8)	103 (92,8)
Tempo de início dos sintomas (média, DP)	3,0 (2,4)	3,0 (2,4)	3,0 (2, 4)
Doença moderada (n,%)	64 (61,0)	65 (58,6)	60 (54,1)
Recebeu ≥1 medicamento previamente (n,%)	9 (18,1)	23 (20,7)	26 (23,4)

**Legenda:** DP: Desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; IQR: Intervalo interquartilico

### **Eficácia**

A mediana de tempo para a recuperação clínica foi menor para os grupos que receberam placebo, no entanto, os dados não estabeleceram efeito sobre a duração dos sintomas. A mediana de tempo de conversão para RT-qPCR negativo foi similar entre os grupos de tratamento e placebo. Menor proporção de pacientes tratados com regdanvimab foi hospitalizada ou recebeu oxigenoterapia até o dia 28 em comparação com o placebo, entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. Não houve mortes no estudo. A proporção de pacientes que atingiu RT-qPCR negativo foi numericamente superior para os grupos de tratamento em relação ao placebo (Quadro 3).



**Quadro 3.** Desfechos de eficácia para o tratamento com regdanvimab

Desfecho	Regdanvimab			Placebo (n=103)
	40 mg/kg (n=101)	80 mg/kg (n=103)	Combinado (n=204)	
<b>Desfechos primários</b>				
Tempo de conversão para RT-qPCR negativo até dia 28 (mediana, IC95%)	12,75 (9,00–12,84)	11,89 (8,94–12,91)	12,65 (9,03–12,83)	2,94 (12,75–13,99)
Tempo para recuperação clínica até dia 14 (mediana, IC95%)				
Todos os pacientes	5,35 (3,97–6,78)	6,23 (5,53–7,85)	5,72 (5,15–7,00)	8,77 (6,72–11,73)
Pacientes com doença moderada e idade ≥50 anos <sup>a</sup>	6,64 (4,13–11,94)	7,29 (5,54–12,33)	6,79 (5,50–10,72)	12,97 (6,81-n,c,)
<b>Desfechos secundários</b>				
Pacientes com sintomas clínicos necessitando de hospitalização ou oxigenoterapia, ou morte até o dia 28 [n/N (%)]				
Todos os pacientes	4/101 (4,0) p=0,2513	5/103 (4,9) p=0,4073	9/204 (4,4) p=0,1962	9/103 (8,7)
Pacientes com doença moderada e idade ≥50 anos <sup>a</sup>	3/40 (7,5) p=0,0626	4/40 (10) p=0,1343	7/80 (8,8) p=0,0418	9/38 (23,7)
Proporção de pacientes que atingiram conversão par RT-qPCR negativo [n/N (%)]				
Até dia 14	68/101 (67,3)	68/103 (66,0)	136/204 (66,7)	62/103 (60,2)
Até dia 28	93/101 (92,1)	90/103 (87,4)	183/204 (89,7)	86/103 (83,5)

<sup>a</sup> Análise post-hoc

**Legenda:** RT-qPCR: quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction

## Segurança

Foram relatados 182 eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) em 92 pacientes, sendo a maioria deles grau 1 ou 2. Nenhum paciente apresentou EAET grau 4 ou 5 (Quadro 4).

**Quadro 3.** Desfechos de eficácia para o tratamento com regdanvimab

Desfecho	Regdanvimab		Placebo (n=110)
	40 mg/kg (n=105)	80 mg/kg (n=110)	
EAET			
Qualquer um	31 (29,5)	27 (24,5)	34 (30,9)
Relacionado ao medicamento	7 (6,7)	5 (4,5)	5 (4,5)
EAET grau 3			
≥1	5 (4,8)	4 (3,6)	2 (1,8)
Relacionado ao medicamento	1 (1,0)	0	0
Qualquer EAET grave	0	0	0
Qualquer EAET levando a descontinuação	0	0	0
EAET de interesse especial			
Reação relacionada à infusão	1 (1,0)	0	2 (1,8)
Mortes	0	0	0

**Legenda:** EAET: evento adverso emergente do tratamento

### **Nota de imprensa de resultados fase III**

Além dos resultados apresentados, também foi identificada outra nota de imprensa (*press release*) publicada no site do fabricante (Celltrion Inc.) sobre resultados preliminares de fase III, que incluíram 1.315 participantes, do uso de regdanvimab no tratamento de pacientes com sintomas leves a moderados de COVID-19. Entretanto, a nota não relata a qual ensaio clínico os resultados se referem. Levando em consideração que não foi identificado registro de protocolo de ensaio clínico fase 3, a não ser pelo estudo de profilaxia pós-exposição, os resultados da nota parecem se referir à fase 3 do ensaio fase 2/3 (NCT04602000).

Os resultados preliminares apontaram para redução de 74% no risco de hospitalização ou morte em pacientes com alto risco de progressão para COVID-19 grave tratados com regdanvimab (40 mg/kg) em comparação com o placebo (3,1% vs. 11,1%,  $p < 0,0001$ ). Os resultados também apontam para um perfil favorável de segurança. Mais informações podem ser acessadas no link: [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=498&pagenumber=1&keyword=CT-P59&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=CT-P59&keyword_type=)

## 4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

**Quadro 5:** Forças e fraquezas do regdanvimab para o tratamento da COVID-19.

Forças	Fraquezas
<p>Especificidade do medicamento quanto ao vírus SAR-CoV-2. Regdanvimab tem alvo para o domínio RDB da proteína spike, envolvido no mecanismo de entrada viral na célula do hospedeiro.</p> <p>Potencial poder de neutralização (estudos pré-clínicos) de determinadas variantes de interesse do SARS-CoV-2, incluindo a gama (P.1).</p> <p>Potencial de redução de hospitalização, apontada em resultados preliminares de ensaio clínico fase 2/3 em andamento, que incluiu pacientes não hospitalizados e com sintomas leves a moderados de COVID-19.</p> <p>Regdanvimab parece ser bem tolerado, com perfil de segurança favorável e baixa ocorrência de eventos relacionados à infusão.</p>	<p>O surgimento de variantes da SARS-CoV-2 ou de cepas resistentes pode limitar a eficácia dos anticorpos monoclonais.</p> <p>Existem poucos estudos em andamento, sendo que não foi identificado ensaio clínico fase 3 em pacientes com COVID-19.</p> <p>A população incluída no estudo de fase 2/3 não foi totalmente representativa da população-alvo proposta (ex.: foram excluídos pacientes imunossuprimidos). Devido à forma como os dados foram apresentados, não se sabe exatamente quantos pacientes tinham comorbidades que predisõem ao COVID-19 grave.</p> <p>A administração deve ser realizada em pacientes com diagnóstico confirmado em até sete dias de início dos sintomas. A via de administração é intravenosa, com duração longa (<math>90 \pm 15</math> minutos), necessariamente realizada em serviço de saúde.</p>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre as várias tecnologias potenciais em desenvolvimento para uso no tratamento da COVID-19, os anticorpos monoclonais são promissores devido à sua especificidade para o SARS-Cov-2. Este documento apresentou informações sobre a tecnologia regdanvimab, anticorpo monoclonal vírus neutralizante com alvo para o domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2, em desenvolvimento para o tratamento da COVID-19.

Foram identificados quatro ensaios clínicos em andamento com a tecnologia, sendo que há resultados disponíveis para apenas um dos estudos. Os resultados interinos demonstraram uma tendência de redução na frequência de hospitalização devido à COVID-19 com uso de regdanvimab, que foi mais acentuada em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos e doença moderada. Porém, a redução não foi estatisticamente significativa quando

comparada ao placebo. Também foi observada ligeira redução no tempo de recuperação clínica para os pacientes que utilizaram a tecnologia. Quanto à segurança, regdanvimab foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos leve ou moderada

Os resultados apontam para algum benefício terapêutico do regdanvimab em pacientes com COVID-19 leve a moderada e não-hospitalizados. Entretanto, a evidência é incipiente e refere-se a dados preliminares de uma análise exploratória da primeira parte de um ensaio clínico fase 2/3, que incluiu poucos participantes. Esses dados ainda estão em *preprint*, ou seja, não foram revisados por pares e nem publicados em revista científica. Além disso, diferentes problemas metodológicos puderam ser identificados, como uso de desfecho primário chave não clinicamente relevante (mediana de tempo para obtenção de RT-qPCR negativo), avaliação combinada de hospitalização e necessidade de oxigenoterapia, amostra não totalmente representativa de pacientes com COVID-19, ausência de detalhamento das comorbidades apresentadas pela população, e uso de teste rápido para a mensuração da carga viral para acompanhamento dos participantes. Portanto, ainda não existem evidências substanciais para concluir sobre a eficácia do regdanvimab no tratamento de pacientes com COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Kim C et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun.* 2021 Jan 12;12(1):288. doi: 10.1038/s41467-020-20602-5.
2. Ning L. Abagna HB. Jiang Q. Liu S. Huang J. Development and application of therapeutic antibodies against COVID-19. *International Journal of Biological Sciences.* 2021; 17(6): 1486-1496. doi: 10.7150/ijbs.59149.
3. EMA – European Medicines Agency. Assessment report. EMA/192245/2021. Celltrion use of regdanvimab for the treatment of COVID-19. Procedure under Article 5 (3) of Regulation (EC) nº 726/2004. 25 March 2021. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regdanvimab-treatment-covid-19-celltrion-covid-19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regdanvimab-treatment-covid-19-celltrion-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
4. Wild et al. Covid-19: HSS/ Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002. 2020. Disponível em: <[https://eprints.aihta.at/1234/128/Policy\\_Brief\\_002\\_Update\\_06.2021.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/128/Policy_Brief_002_Update_06.2021.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
5. Celltrion Healthcare. Celltrion presents efficacy and safety data for potential COVID-19 treatment candidate CT-P59 in patients with mild symptoms. November 5, 2020 press release. Disponível em: <[https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=409&pagenumber=1&keyword=CT-P59&keyword\\_type=>](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=409&pagenumber=1&keyword=CT-P59&keyword_type=>)> Acesso em: julho de 2021.
6. WHO – World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: julho de 2021.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus no Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: julho 2021.
8. WHO – World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: julho de 2021.
9. WHO – World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>>. Acesso em: julho 2021.
10. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: julho 2021.
11. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(5):2000062. doi: 10.2807/1560-7917.
12. WHO – World Health Organization. Coronavirus. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/>>. Acesso em: julho de 2021.
13. Ministério da Saúde. Covid vacinação. Disponível em: <[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS\\_C19Vacina/DEMAS\\_C19Vacina.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.

14. WHO – World Health Organization. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: julho de 2021
15. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapI.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
16. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
17. EMA – European Medicines Agency. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Regkirona (Regdanvimab). Available for use. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)> Acesso em: julho de 2021
18. Celltrion Submits Application for Conditional Marketing Authorisation of Its COVID-19 Treatment Candidate CT-P59 to the Korean MFDS. Disponível em: <<https://www.businesswire.com/news/home/20201228005332/en>>. Acesso em: julho de 2021
19. MFDS – Ministry of Food and Drug Safety. MFDS grants Marketing Authorization for COVID-19 treatment, Regkirona Inj. [Press Release, Feb 5, 2021]. Disponível em: <[https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_61/view.do?seq=76](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_61/view.do?seq=76)>. Acesso em: julho de 2021.
20. EMA – European Medicines Agency. EMA starts rolling review of Celltrion antibody regdanvimab for COVID-19. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-celltrion-antibody-regdanvimab-covid-19>>. Acesso em: julho de 2021.
21. EMA – European Medicines Agency. EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>>. Acesso em: julho de 2021.
22. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html>>. Acesso em: julho de 2021.
23. Página Inicial do National Institute for Health and Care Excellence – Nice [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>. Acesso em: julho de 2021.
24. Página Inicial do National Institute for Health and Care Excellence – CADTH [Internet]. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/>>. Acesso em: julho de 2021.
25. Página Inicial do Scottish Medicines Consortium – SMC [Internet]. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/>>. Acesso em: julho de 2021.

26. Página Inicial do Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC [Internet]. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings>>. Acesso em: julho de 2021.
27. Página Inicial do Austrian Institute for Health Technology Assessment - AIHTA [Internet]. Disponível em: <<https://aihta.at/page/homepage/en>>. Acesso em: julho de 2021.
28. CADTH Horizon Scan Report. CADTH Emerging Health Technology for COVID-19: Virus-Neutralizing monoclonal antibodies against SARS-CoV-2. Ottawa. 2020. Disponível em: <<https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/eh0092-hs-biologics-against-sars-cov-2.pdf>>. Acesso em: julho de 2021.
29. Clinical Trials [Internet]. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: julho de 2021.
30. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponível em: <<https://www.who.int/ictrp/en/>>. Acesso em: julho de 2021.
31. German Clinical Trials Register. [Internet]. Disponível em: <[https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=start](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=start)>. Acesso em: julho de 2021.
32. EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponível em: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>>. Acesso em: julho de 2021.
33. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Internet]. Disponível em: <<https://www.anzctr.org.au/Default.aspx>>. Acesso em: julho de 2021.
34. Cochrane COVID-19 Study Register [Internet]. Disponível em: <<https://covid-19.cochrane.org/>>. Acesso em: julho de 2021.
35. Chinese Clinical Trial Registry. [Internet]. Disponível em: <<http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>>. Acesso em: julho de 2021.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19. [Internet]. Disponível em: <<https://covid.cadth.ca/treatment/ongoing-trials-for-drugs-in-the-prevention-and-treatment-of-covid-19/>>. Acesso em: julho de 2021.
37. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Disponível em: <<https://ensaiosclinicos.gov.br>>. Acesso em: julho de 2021.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt->>. Acesso em: julho de 2021.
39. Cortellis. [Internet]. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: julho de 2021.
40. Eom JS et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebocontrolled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Research Square. DOI: <<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-296518/v1>>. Versão 1 postada aos 15 de março de 2021.

## APÊNDICE

Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Data da busca: 12 de julho de 2021

**Quadro 6:** Estratégias de busca e número de estudos identificados em cada base de dados

Base de dados	Busca	Número de referências identificadas
Pubmed	((CT-P59[Text Word]) OR (regdanvimab[Text Word])) OR (Regkirona[Text Word])	5
Embase	'ct p59' OR regdanvimab OR regkirona	10
LILACS	(CT-P59) OR (regdanvimab) AND (Regkirona)	0
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ct-p59 OR regavirumab OR region )	10
Web of Science	CT-P59 OR regdanvimab OR Regkirona (All Fields)	3
CINAHL	CT-P59 OR regdanvimab OR Regkirona	0
Google Acadêmico	CT-P59 OR regdanvimab OR Regkirona	160