

# Alerta Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

#06 | Sotrovimabe (VIR-7831)  
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**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

### **REVISÃO INTERNA**

Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde  
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

### **REVISÃO EXTERNA**

Marina Meneses Aziz – Secretaria de Estado da Saude do Rio Grande do Sul

### **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
1.3. Limitações de Uso da Tecnologia.....	7
<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 e Instituições de Saúde Internacionais.....	10
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>11</b>
3.1 Estratégia de busca.....	11
3.2. Estudos identificados.....	12
3.3 Estudos Excluídos.....	18
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>
<b>APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados .....</b>	<b>24</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

O sotrovimabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-SARS-CoV-2, produzido por engenharia genética, também denominado como VIR-7831 ou GSK4182136. Sua estrutura é derivada de um anticorpo isolado de células B de memória de um paciente convalescente de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), em 2003. Seu alvo é o epítipo altamente conservado do domínio de ligação ao receptor da proteína *spike* SARS-CoV-2 e assim age bloqueando a entrada do vírus nas células<sup>1,2</sup>.

O sotrovimabe incorpora a tecnologia Xtend™ da Xencor, na qual é realizada substituições dos aminoácidos M428L e N434S no domínio Fc do anticorpo, com o objetivo de ampliar a meia-vida e atingir altas concentrações nos pulmões, garantindo a penetração ideal nos tecidos das vias aéreas afetadas pelo SARS-CoV-2<sup>3,4</sup>.

O epítipo alvo do sotrovimabe não se sobrepõe a locais de mutações identificadas entre as variantes do SARS-CoV-2, atualmente circulantes<sup>1</sup>. Os resultados *in vitro* publicados em plataformas *preprint* mostraram que o anticorpo manteve a atividade neutralizante contra as variantes B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gama), B.1.427/429 (Epsilon) e B.1.526 (Iota)<sup>5</sup>. Não foram identificados estudos, até o momento, sobre a variante Delta.

A administração do sotrovimabe é feita em uma dosagem única de 500 mg por infusão intravenosa (IV) após diluição. A autorização de uso emergencial emitida pela agência sanitária americana, *Food and Drug Administration – FDA*, recomenda que a administração seja o mais rápido possível após um teste viral positivo para SARS-CoV-2, dentro de 10 dias após o início dos sintomas. Nenhum ajuste de dose é recomendado com base no comprometimento renal, para a população de idosos e durante a gravidez ou lactação<sup>6</sup>.

O produto não contém conservantes, de modo que, a solução diluída para infusão deve ser administrada imediatamente. Caso a administração imediata

não seja possível, o armazenamento da solução diluída de sotrovimabe pode ser feita por até 4 horas em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou refrigerada por até 24 horas (2 °C a 8 °C)<sup>6</sup>.

A solução preparada com o sotrovimabe não deve ser administrada, simultaneamente, com qualquer outro medicamento, uma vez que não é conhecida a compatibilidade do sotrovimabe com outros medicamentos ou soluções IV diferentes de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%<sup>6</sup>.

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa emergente que se apresenta como uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por meio de gotículas respiratórias (perdigotos) durante o contato pessoal próximo<sup>7</sup>. A infecção pode ser disseminada tanto por portadores assintomáticos como sintomáticos. Os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. O tempo médio desde a exposição até o início dos sintomas é de 5 dias, e em 97,5% das pessoas os sintomas ocorrem em 11,5 dias<sup>8</sup>.

A apresentação clínica é variada, desde sintomas leves ou assintomáticos até graves. As pessoas com COVID-19 podem apresentar febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de paladar e olfato, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais. Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% daqueles já hospitalizados apresentam um agravamento da doença que necessita de cuidados médicos intensivos<sup>8,9,10,11</sup>.

Transcorrido mais de um ano da declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020<sup>12</sup>, a doença continua com alta incidência e mortalidade em vários países, incluindo o Brasil<sup>13</sup>, apesar do avanço no desenvolvimento das vacinas contra COVID-19 em curto espaço de tempo. Até 13 de julho de 2021, foram aplicadas globalmente um total de 3.327.841.570 doses de vacina<sup>14</sup> e no Brasil foram aplicadas 117.005.229 de doses até a

mesma data<sup>15</sup>.

No mundo, até o dia 13 de julho de 2021, foram contabilizados 187.086.096 casos confirmados e 4.042.921 mortes<sup>14</sup>. No Brasil, até o dia 13 de julho de 2021 foram contabilizados 19.151.993 casos confirmados e 535.838 mortes<sup>16</sup>.

Paralelo ao avanço no desenvolvimento das vacinas, diversos ensaios clínicos estão em andamento com várias tecnologias emergentes, dentre elas o sotrovimabe para o tratamento da COVID-19.

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública em maio de 2021<sup>17</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>17</sup>.

Sobre o tratamento farmacológico, foram avaliadas 12 tecnologias na diretriz brasileira, sendo duas recomendadas: corticosteroide e anticoagulantes, ambas em situações específicas. Para o corticosteroide, há uma recomendação forte com evidência moderada para o uso preferencial de dexametasona e como alternativa hidrocortisona ou metilprednisolona, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é para que ele seja utilizado em dose profilática de modo preferencial com heparina não-fracionada e alternativo com enoxaparina ou fondaparinux para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio. Todos com ajuste para peso e função renal<sup>18</sup>.

### **1.3. Limitações de Uso da Tecnologia**

O uso do sotrovimabe está limitado à autorização emergencial concedida pela agência regulatória FDA<sup>6</sup>. A autorização se limita a pacientes adultos ou pediátricos, com idade igual ou superior a 12 anos, pesando no mínimo 40 Kg, com teste positivo para SARS-CoV-2, sintomas leves a moderados e alto risco



de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização<sup>6</sup>. A recomendação define que o medicamento seja administrado em dose única de 500 mg, logo após um teste viral positivo para SARS-CoV-2, dentro de 10 dias após o início dos sintomas<sup>6</sup>.

O sotrovimabe está sendo estudado para uma população específica e seu uso não está autorizado em um dos seguintes casos<sup>6</sup>:

- pacientes que estejam hospitalizados por COVID-19;
- pacientes que necessitam de terapia com oxigênio devido à COVID-19;
- pacientes que já estavam em oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19 e que necessitam de aumento na taxa de fluxo de oxigênio devido à COVID-19.

O benefício do tratamento com sotrovimabe não foi observado em pacientes hospitalizados devido a COVID-19. Os anticorpos monoclonais direcionados ao SARS-CoV-2 podem estar associados a piores desfechos clínicos quando administrados a pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica<sup>6</sup>.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O sotrovimabe ainda é um medicamento em fase de desenvolvimento e não possui registro definitivo para comercialização em nenhum país. Entretanto, o FDA concedeu uma autorização emergencial para o uso nos Estados Unidos da América (EUA) em 26 de maio de 2021. A autorização de uso emergencial é referente a utilização do sotrovimabe em pacientes adultos ou pediátricos (com idade a partir de 12 anos e pesando no mínimo 40 Kg) com COVID-19 confirmada por exame PCR (*polymerase chain reaction*), com sintomas leves a moderados e com alto risco de agravamento da doença que inclua necessidade



de hospitalização ou a ocorrência de morte<sup>19</sup>. A autorização de uso emergencial foi baseada nos resultados do estudo COMET-ICE.

As seguintes condições médicas podem indicar que o paciente esteja em maior risco de progressão para COVID-19 grave<sup>6</sup>:

- idade  $\geq 65$  anos de idade;
- obesidade ou sobrepeso (índice de massa corporal  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> ou para os adolescentes com idade entre 12 e 17 anos, com índice de massa corporal  $\geq$  percentil 85 para sua idade e sexo, definidos pelos gráficos de crescimento do CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*);
- gravidez;
- doença imunossupressora ou estar recebendo tratamento imunossupressor;
- doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congênita) ou hipertensão;
- doenças pulmonares crônicas (por exemplo: doença pulmonar obstrutiva crônica, asma moderada a grave, doença pulmonar intersticial, fibrose cística e hipertensão pulmonar);
- anemia falciforme;
- distúrbios do desenvolvimento neurológico, como por exemplo paralisia cerebral ou outras condições que conferem complexidade médica (por exemplo: síndromes genéticas ou metabólicas e anomalias congênitas graves);
- ter alguma dependência a tecnologia médica (por exemplo: traqueostomia, gastrostomia ou ventilação com pressão positiva não relacionada ao COVID-19).

A agência europeia de medicamentos (EMA) concluiu que o sotrovimabe pode ser usado para tratar COVID-19, antes do seu registro definitivo, em adultos e adolescentes (a partir de 12 anos e pesando pelo menos 40 kg) que não necessitam de terapia de oxigênio suplementar e que estejam em risco de progredir para COVID-19 grave. Embora essa avaliação inicial da agência tenha sido concluída, existe uma revisão contínua do sotrovimabe, iniciada em 7 de maio, que ainda está em andamento, no sentido de embasar a aprovação para autorização definitiva do medicamento para o mercado da união europeia<sup>20</sup>.

No Brasil, o medicamento sotrovimabe não possui autorização para uso emergencial, até o momento da finalização deste alerta. Em 19 de julho de 2021 foi protocolada uma solicitação de autorização temporária de uso emergencial do medicamento sotrovimabe que se encontra em avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa<sup>21</sup>. Cabe ressaltar que na submissão de pedido de autorização de uso emergencial a empresa deve seguir a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC no. 475, de 10 de março de 2021, na qual se estabelecem os procedimentos e requisitos necessários para o uso de tecnologias em saúde em caráter emergencial<sup>22</sup>.

## 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS nas agências e instituições de saúde internacionais, para auxiliar na avaliação do uso do medicamento sotrovimabe no tratamento da COVID-19. As informações identificadas são apresentadas no Quadro 1. Não foram identificados relatórios de ATS ou outros documentos relativos ao medicamento nas seguintes instituições: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*, *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)*.

**Quadro 1.** Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação <sup>a</sup>
NIH <sup>23</sup>	09 de julho de 2021	Diretriz	O painel recomenda o uso de sotrovimabe como um dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, para tratar pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada que apresentam alto risco de progressão clínica, conforme definido pelos critérios da autorização de uso emergencial.
CADTH <sup>24</sup>	28 de maio de 2021	Relatório de avaliação de	O medicamento está atualmente sob análise da Health Canada.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação <sup>a</sup>
		tecnologia em saúde	
AIHTA <sup>25</sup>	15 de junho de 2021	Relatório de Monitoramento do Horizonte Tecnológico	O documento relata os resultados de análises preliminares dos estudos sobre o sotrovimabe em andamento, entretanto não apresenta uma recomendação específica para o país.

Legenda:

NIH: *National Institute of Health*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*;

AIHTA: *Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH*.

a: Status atualizado até 20/07/2021.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

Os ensaios clínicos em andamento com sotrovimabe para o tratamento da COVID-19 foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica Clinicaltrials.gov em 07 de junho de 2021. Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes) e Cochrane Library, todas em 07 de junho de 2021; e o Cortellis, da Clarivate Analytics<sup>2</sup>, em 22 de junho de 2021.

As estratégias de busca foram elaboradas com os termos da doença e da tecnologia, assim como seus sinônimos, sem filtro para a fase de desenvolvimento. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento de todas as estratégias de busca utilizadas.

Adicionalmente, o nome da doença e da tecnologia emergente foram pesquisados nos sites eletrônicos das agências regulatórias FDA<sup>26</sup>, EMA<sup>27</sup> e Anvisa<sup>28</sup>.

Também foram pesquisados os sites eletrônicos das agências e de outras instituições que realizam avaliação de tecnologias em saúde: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>29</sup> e do observatório de inovação da Universidade de Newcastle, na Inglaterra, responsável pelo monitoramento do horizonte tecnológico (*horizon scanning*) para o NICE – *National Institute for*

*Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)<sup>30</sup>, National Institute of Health (NIH)<sup>31</sup> – Estados Unidos; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)<sup>32</sup> – Canadá; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)<sup>33</sup> – Austrália; Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)<sup>34</sup> – Alemanha; Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>35</sup> – Escócia; Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)<sup>35</sup> – Áustria; European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)<sup>36</sup>; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)<sup>37</sup> – Colômbia; Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)<sup>38</sup> – Argentina.*

A seguir, são apresentadas as evidências científicas identificadas nas bases pesquisadas.

### 3.2. Estudos identificados

A busca por estudos com sotrovimabe (VIR-7831), nas bases pesquisadas, resultou na identificação de seis estudos em andamento, sendo dois deles de fase 3, conforme apresentado no Quadro 2. Serão descritos a seguir as características dos estudos e seus resultados parciais caso esteja publicado em periódicos, *preprint* ou comunicados técnicos do laboratório farmacêutico (*press release*).

**Quadro 2.** Resumo das características dos estudos com sotrovimabe para tratamento da COVID-19

Estudos	Quantidade
<b>Ensaio clínico</b>	
Fase I/II	1
Fase II	2
Fase II/III	1
Fase III	2
<b>Status</b>	
Recrutando	5
Ativo, não recrutando	1

Entre os estudos em andamento, foram identificados resultados publicados somente em plataforma *preprint* para o ensaio clínico NCT04545060 (estudo COMET-ICE).

Os ensaios clínicos são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo etapa essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Esses ensaios são divididos nas fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa<sup>39</sup>.

Na fase I o objetivo é avaliar a segurança do medicamento observando os eventos adversos mais frequentes e graves. Geralmente envolvem um número pequeno de voluntários saudáveis. Na fase 2 a potencial eficácia do medicamento é avaliada, estabelecendo as relações dose-resposta, em um grupo com cerca de 100 a 300 participantes com a condição clínica de interesse. Em seguida, nos estudos de fase III, são confirmados os resultados de segurança e eficácia em um número maior de participantes também com a condição clínica, entre 100 a 3.000 participantes, aproximadamente. Por fim, os estudos de fase IV, também conhecidos como estudos de farmacovigilância, ocorrem após a aprovação do medicamento no órgão regulador. Nesta etapa final do desenvolvimento do medicamento os resultados de eficácia e segurança são avaliados na população geral, sem o controle que existe nos ensaios clínicos até a fase III, a fim de se observar a ocorrência de novos eventos adversos ainda não notificados<sup>40</sup>.

### **NCT04545060**

O estudo COMET-ICE (*CO*vid-19 *Monoclonal antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early*) é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 2 e 3, com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, pesquisador e avaliador do desfecho). O objetivo do estudo é avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do sotrovimabe comparado com placebo (solução salina 0,9%), como tratamento inicial para COVID-19 em pacientes não hospitalizados.

Foram incluídos pacientes a partir de 18 anos de idade, com exame PCR

(*polymerase chain reaction*) positivo para SARS-CoV-2 e início dos sintomas em até cinco dias. O estudo foi iniciado em agosto de 2020 e tem previsão de finalização em julho de 2021, com previsão de inclusão de 1.360 pacientes<sup>41</sup>. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2.

COMET-ICE é o estudo mais adiantado do sotrovimabe e seus resultados preliminares foram utilizados como embasamento para o pedido de autorização de uso emergencial da tecnologia no FDA. Apesar dos resultados parciais não terem sido publicados ainda em periódicos revisados por pares, os dois laboratórios farmacêuticos responsáveis pelo medicamento (GlaxoSmithKline – GSK e Vir Biotechnology) têm publicado comunicados com resultados preliminares, como *news release* e em plataformas *preprint*.

Em 10 de março de 2021 as empresas emitiram um comunicado anunciando que o comitê independente de monitoramento dos dados recomendou o encerramento da inscrição de novos pacientes no estudo. Essa recomendação se deu pela análise preliminar dos dados de 583 pacientes que demonstrou uma alta redução na hospitalização ou morte em pacientes que receberam sotrovimabe em monoterapia em comparação ao placebo<sup>42</sup>.

De acordo com a plataforma de *preprint* Medrxiv os resultados preliminares de eficácia do ensaio clínico foram calculados para a população por intenção de tratar igual a 583 pacientes (291 pacientes no grupo com sotrovimabe e 292 no grupo placebo). Para a avaliação preliminar de segurança foi considerada uma população maior, de 868 pacientes, sendo 430 pacientes no grupo com sotrovimabe e 438 pacientes no grupo placebo. Desses 430 pacientes no grupo com sotrovimabe, 20% tinham idade a partir de 65 anos e 10% tinham idade a partir de 70 anos<sup>43</sup>.

A duração média de seguimento global da população foi de 56 dias (intervalo: 5 a 190) para o sotrovimabe e 55 dias (intervalo: 2 a 190) para o grupo placebo<sup>43</sup>. Para a população por intenção de tratar, o seguimento médio foi de 72 dias (intervalo: 5 a 190) no grupo com sotrovimabe e 72 dias (intervalo 16 a 190) no grupo placebo<sup>43</sup>.

Os pacientes com alto risco de progressão para COVID-19 grave foram definidos como sendo adultos mais velhos, com idade a partir de 55 anos, ou adultos jovens com no mínimo um dos seguintes fatores de risco: diabetes que necessite de medicamentos, obesidade (índice de massa corporal  $> 30 \text{ Kg/m}^2$ ), doença renal crônica (estimativa de taxa de filtração glomerular  $< 60 \text{ ml/minuto/1,73 m}^2$ ), insuficiência cardíaca congestiva (classe 2 ou superior pela *New York Heart Association*), doença pulmonar obstrutiva crônica e asma moderada a grave. Pacientes já considerados com COVID-19 grave, definido por falta de ar em repouso, dificuldade respiratória ou necessidade de oxigênio suplementar, foram excluídos do estudo<sup>43</sup>.

Os resultados parciais relatam que o medicamento foi utilizado na maioria dos pacientes com três dias ou menos de sintomas da COVID-19 (57% - grupo sotrovimabe e 59% - placebo). **Esses resultados parciais indicam que o tratamento com sotrovimabe reduziu o risco em 85% (IC 97,24%: 44% a 96%) da necessidade de hospitalização ao longo de 24 horas ou morte, devido a qualquer causa, em comparação com o placebo. Os valores absolutos referentes a esse desfecho foram de três (1%) pacientes no grupo no grupo com sotrovimabe comparado com 21 (7%) no grupo placebo. O risco relativo calculado para o resultado parcial foi de 0,15 (IC 97,24%: 0,04 a 0,56;  $p=0,002$ )<sup>43</sup>.**

Os eventos adversos reportados foram 17% (73/430) e 19% (85/438) nos grupos com sotrovimabe e placebo, respectivamente. Entre os eventos adversos graves grau 3 ou 4, houve menor frequência entre os pacientes no grupo com sotrovimabe (2%) em comparação ao placebo (6%). A maioria desses eventos foram hospitalizações devido a causas relacionadas à COVID-19. Nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao sotrovimabe. Um paciente no grupo placebo morreu devido à pneumonia por COVID-19 no dia 37 após o início do estudo<sup>43</sup>.

Reações relacionadas à infusão foram observadas em uma proporção semelhante de pacientes que receberam sotrovimabe (1%) em comparação com placebo (1%). Apenas um paciente que recebeu sotrovimabe teve um quadro de reação relacionado à infusão (dispneia moderada, grau 2) que foi considerada



relacionada ao tratamento do estudo. Os autores relatam que não houve resultados que indicassem a presença de amplificação da resposta imune (*antibody-dependent enhancement*), relatado por estudos com outros anticorpos monoclonais<sup>43</sup>.

### **NCT04779879**

O estudo COMET-PEAK é um ensaio clínico randomizado, fase 2, para avaliar a segurança, tolerância e farmacocinética da segunda geração de anticorpo monoclonal sotrovimabe em pacientes não hospitalizados com sintomas leves a moderados de COVID-19. O estudo não informa quais são as diferenças entre as gerações de anticorpos monoclonais<sup>44</sup>.

O estudo é dividido em duas partes. A parte A é um estudo duplo-cego para avaliar a administração de 500 mg de sotrovimabe de geração 2 comparada com a geração 1 pela via intravenosa ou intramuscular. A parte B é um estudo sem mascaramento e sem comparador para avaliar a administração de 500 mg ou 250 mg do sotrovimabe de geração 2 pela via intravenosa ou intramuscular<sup>44</sup>.

O estudo foi iniciado em fevereiro de 2021 e tem previsão de finalização em setembro de 2021, com previsão de inclusão de 40 pacientes<sup>44</sup>. Até o momento, não foram identificados resultados parciais publicados. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Ensaios clínicos em andamento com Sotrovimabe (VIR-7831) para tratamento da COVID-19.

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes (previsão)	Status <sup>a</sup>	Local de realização do estudo	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
Fase 2 e 3	NCT04545060 (COMET-ICE)	1360 participantes a partir de 18 anos de idade	Ativo não recrutando	91 locais em 7 países	- sotrovimabe 500 mg IV - solução salina 0,9% IV  <b>Seguimento:</b> - desfecho primário até o dia 29; - desfechos secundários até 24 semanas.	<u>Desfecho primário:</u> - Proporção de participantes com progressão de COVID-19;  <u>Desfechos secundários:</u> - Eventos adversos; - Medidas de farmacocinética; - Mudança na carga viral em 8 dias; - Mortalidade.
Fase 2	NCT04779879 (COMET-PEAK)	40 participantes a partir de 18 anos de idade	Recrutando	5 locais nos Estados Unidos da América	- sotrovimabe IV (primeira geração); - sotrovimabe IV (segunda geração)  doses 500 mg e 250 mg  <b>Seguimento:</b> - desfecho primário até o dia 29; - desfechos secundários até 24 semanas.	<u>Desfechos primários:</u> - Eventos adversos; - Anormalidades no eletrocardiograma; - Eventos de progressão da doença (não classificados como eventos adversos).  <u>Desfechos secundários:</u> - Medidas de farmacocinética; - Eventos adversos.
Fase 3	NCT04913675 (COMET-STAR)	1.020 participantes a partir de 12 anos de idade	Recrutando	Não informado	- Sotrovimabe 500mg IM - Sotrovimabe 250mg IM - Sotrovimabe 500mg IV  <b>Seguimento:</b> - desfecho primário até o dia 29; - desfechos secundários até 24 semanas.	<u>Desfecho primário:</u> - Proporção de participantes com progressão de COVID-19.  <u>Desfechos secundários:</u> - Eventos adversos; - Medidas de farmacocinética; - Carga viral.

Legenda: IV=intravenosa;  
a: Status atualizado até 21/07/2021.

## **NCT04913675**

O estudo COMET-STAR é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, fase 3, para avaliar a eficácia, segurança e tolerância de duas doses do sotrovimabe pela via intramuscular em comparação a via intravenosa no tratamento de pacientes não hospitalizados com sintomas leves a moderados de COVID-19 e alto risco para progressão da doença. O estudo foi iniciado em junho de 2021 e tem previsão de finalização em novembro de 2022, com previsão de inclusão de 1.020 pacientes<sup>45</sup>. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2.

### **3.3 Estudos Excluídos**

Os estudos AGILE (NCT04746183 – fase 2)<sup>46</sup>, ACTIV-3 (TICO - (NCT04501978 – fase 3)<sup>47</sup> e BLAZE-4 (NCT04634409 – fase 2)<sup>48</sup> não foram considerados neste informe devido a sua característica de múltiplos tratamentos ou associação com outros anticorpos monoclonais, sem que os dados do braço com o sotrovimabe pudesse ser apresentado de forma separada. Os três estudos se encontram em andamento com recrutamento de pacientes ativo, sem publicação de resultados e previsões de finalização até 2022.

Outros dois ensaios clínicos estão sendo planejados pelas empresas fabricantes do sotrovimabe para iniciar ainda em 2021<sup>2</sup>, o COMET-TAIL (fase 3) com o sotrovimabe em monoterapia e o AGILE (fase 1b/2a) com o sotrovimabe associado ao VIR-7832. Até o momento da busca, os estudos não apresentavam registro de ensaio clínico ou detalhes sobre as suas características.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados apresentados pelos dois laboratórios parceiros no desenvolvimento do sotrovimabe indicaram que o uso do medicamento em monoterapia é promissor para os principais desfechos analisados. O uso do sotrovimabe no início da doença, em até cinco dias após o início dos sintomas, reduziu o risco de hospitalização ou morte em pacientes com COVID-19 leve a

moderada, não hospitalizados e com alto risco de progressão. Entretanto, esses resultados não foram publicados em periódicos revisados por pares e são preliminares, uma vez que nenhum dos estudos em andamento com o medicamento foi finalizado. A conclusão de alguns estudos é esperada até 2022.

Os estudos em andamento demonstram que outras vias de administração e associações com outros anticorpos monoclonais estão sendo estudadas, ampliando assim as pesquisas para outros esquemas terapêuticos no combate a COVID-19.

As evidências sobre a eficácia da tecnologia parecem ser promissoras, mas ainda é necessário que os estudos em andamento sejam finalizados, e seus resultados sejam revisados e publicados, a fim de aumentar a confiança nas evidências do benefício que o medicamento pode trazer para o tratamento inicial dos pacientes com COVID-19 leve a moderada.

## REFERÊNCIAS

1. National Institutes of Health (NIH). Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies-eua/>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
2. Cortellis. CLARIVATE ANALYTICS. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do#>>. Acesso em: 22 jun. 2021.
3. European Medicine Agency. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)>. Acesso em: 22 jun. 2021.
4. GSK press release. Disponível em: <<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-announce-ema-review-of-dual-action-monoclonal-antibody-vir-7831-for-the-early-treatment-of-covid-19/>>. Acesso em: 22 jun. 2021.
5. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, et al. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. bioRxiv. 2021;Preprint. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.434607v3>>.
6. Food and Drugs Administration (FDA). Emergency Use Authorization. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/149534/download>>. Acesso em: 11 jun. 2021.
7. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 23 mai. 2021.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793.
9. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 10 abr. 2021.
10. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575.
11. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 23 mai. 2021.
12. 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: 24 mar. 2021.
13. Sistema Único de Saúde. Coronavírus no Brasil. Disponível em: <[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.
14. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 13 jul. 2021.

15. 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.
16. Sistema Único de Saúde. Coronavírus no Brasil. Disponível em:  
<[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.
17. 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: 05 jul. 2021.
18. 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: 05 jul. 2021.
19. Food and Drugs Administration (FDA). Emergency Use Authorization Letter. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/149532/download>>. Acesso em: 11 jun. 2021.
20. European Medicine Agency. Disponível em:  
<<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Assuntos>Notícias>2021>Anvisa recebe pedido de uso emergencial do medicamento Sotrovimabe. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-recebe-pedido-de-uso-emergencial-de-medicamento-sotrovimabe>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 475, de 10 de março de 2021. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE). Disponível em:  
<<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>>. Acesso em: 23 jun. 2021.
23. National Institutes of Health (NIH). Disponível em:  
<<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies-eua/>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Disponível em:  
<<https://covid.cadth.ca/covid-news/>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
25. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH (AIHTA). Wild C, Wolf S, Goetz G, Walter M, McEntee J, Stanak M, Ettinger S, Strohmaier C, Erdos J, Huić M. (2020). Covid-19: HSS/ Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002. Disponível:  
<[https://eprints.aihta.at/1234/134/Policy\\_Brief\\_002\\_Update\\_07.2021.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/134/Policy_Brief_002_Update_07.2021.pdf)>. Acesso em: 20 jul. 2021.
26. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
27. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.

28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>.
30. National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO). Disponível em: <<http://www.io.nihr.ac.uk/>>.
31. National Institute of Health (NIH). Disponível em: <<https://www.nih.gov/>>.
32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Página inicial. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
33. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Disponível em: <<https://www.directory.gov.au/portfolios/health/department-health/pharmaceutical-benefits-advisory-committee>>.
34. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). Disponível em: <[https://www.bfarm.de/EN/Home/home\\_node.html](https://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html)>.
35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/>>. Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA). Disponível em: <<https://aihta.at/page/homepage/en>>.
36. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Disponível em: <<https://eunetha.eu/>>.
37. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Disponível em: <<https://www.iets.org.co/>>.
38. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Disponível em: <<https://www.iecs.org.ar/>>.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica>>. Acesso em: 21 jul. 2021.
40. Mahan, V. L. Clinical Trial Phases. International Journal of Clinical Medicine, v. 5, pp. 1374-1383, 2014.
41. Clinicaltrials.gov Busca NCT04545060. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545060?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=3>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
42. GSK Press Release. Disponível em: <<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/vir-biotechnology-and-gsk-announce-vir-7831-reduces-hospitalisation-and-risk-of-death-in-early-treatment-of-adults-with-covid-19/>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
43. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. MedRxiv 2021.05.27.21257096; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>.
44. Clinicaltrials.gov Busca NCT04779879. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04779879?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=2>>. Acesso em: 18 jun. 2021.



45. Clinicaltrials.gov Busca NCT04913675. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913675?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
46. Clinicaltrials.gov Busca NCT04746183. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746183?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=5>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
47. Clinicaltrials.gov Busca NCT04501978. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501978?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=6em>>. Acesso em: 18 jun. 2021.
48. Clinicaltrials.gov Busca NCT04634409. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634409?term=VIR-7831+OR+Sotrovimab+OR+GSK4182136&draw=2&rank=4>>. Acesso em: 18 jun. 2021.

## APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

### **Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)**

Data: 07/06/2021

N= 4 artigos

((“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” OR “COVID-19” OR “Coronavirus Disease 2019” OR “SARS-CoV-2”) AND (“VIR-7831” OR “Sotrovimab” OR “GSK4182136”))

### **Estratégia de busca na base de dados EMBASE**

Data: 07/06/2021

N= 8 artigos

('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR (severe AND acute AND respiratory AND ('syndrome'/exp OR syndrome) AND ('coronavirus'/exp OR coronavirus) AND ('2'/exp OR 2)) OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR (('coronavirus'/exp OR coronavirus) AND ('disease'/exp OR disease) AND 2019) OR 'sars cov 2'/exp OR 'sars cov 2') AND ('vir 7831'/exp OR 'vir 7831' OR 'sotrovimab'/exp OR sotrovimab OR 'gsk4182136'/exp OR gsk4182136)

### **Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov**

Data: 07/06/2021

N= 6 ensaios clínicos

VIR-7831 OR Sotrovimab OR GSK4182136

### **Estratégia de busca na base Cochrane Library**

Data: 07/06/2021

N= 4 ensaios clínicos

VIR-7831 OR Sotrovimab OR GSK4182136

### **Estratégia de busca na base Cortellis**

Data: 22/06/2021

N= 9

vir-7831