

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- CONSULTORA TÉCNICA DGITIS/SCTIE/MS

REVISÃO INTERNA

ANA CAROLINA DE FREITAS LOPES- MINISTÉRIO DA SAÚDE
LAIS LESSA NEIVA PANTUZZA – MINISTÉRIO DA SAÚDE
POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES- MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP
MARISA SANTOS- NATS- INC-RJ INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

PROJETO GRÁFICO

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
TECNOLOGIA ANALISADA	5
MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA	6
POPULAÇÃO ALVO	7
CARACTERÍSTICA DA DOENÇA	8
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	9
LIMITAÇÕES DE USO DO MEDICAMENTO	10
REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO	12
PESQUISA CLÍNICA	14
ESTUDOS CONCLUÍDOS	15
ESTUDOS EM ANDAMENTO	16
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE 1	31

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar à 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.

TECNOLOGIA ANALISADA

Banlanivimabe em monoterapia e em associação com etesevimabe para o tratamento da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2.

MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultadas as bases Cortellis™ (em 06 de março de 2021) e ClinicalTrials.gov (em 12 de março de 2021) com busca pelo nome da tecnologia e suas denominações alternativas (“Bamlanivimab”, “LY-CoV555” e “LY3819253”).

Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed) e Embase (via Portal Capes) em 11 de março de 2021, utilizando vocabulário controlado e seus respectivos sinônimos conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 1.

Adicionalmente, para a busca das informações sobre os aspectos regulatórios e avaliação preliminar de agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde foram consultados os seguintes sítios eletrônicos: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹, *European Medicines Agency*² (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA)³, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)⁴ e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁵.

POPULAÇÃO ALVO

De acordo com as autorizações de uso emergencial dos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, a população alvo para uso do banlanivimabe em monoterapia ou em combinação com etesevimabe é de 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 moderados e alto risco de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização^{6,7,8}.

CARACTERÍSTICA DA DOENÇA

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 é uma doença infecciosa nova, cujas características estão sendo atualizadas constantemente, à medida que as evidências científicas são produzidas.

A apresentação clínica da doença é variada, desde sintomas leves ou assintomáticos até graves. Os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. 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^{9,10,11}.

A COVID-19 continua a se espalhar pelo mundo após um ano da declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020¹². No mundo, até

o dia 11 de abril de 2021, foram contabilizados 134.957.021 casos confirmados e 2.918.752 mortes¹³. No Brasil, até o dia 10 de abril de 2021 foram contabilizados 13.445.006 casos e 351.334 mortes¹⁴.

Um grande avanço em curto espaço de tempo foi alcançado com o desenvolvimento de vacinas em diferentes plataformas tecnológicas. Entretanto, apesar do fato de vários países já terem iniciado a vacinação de suas populações, novas variantes surgiram e podem ser uma potencial ameaça para o controle da pandemia. Paralelo ao processo de desenvolvimento das vacinas, diversos ensaios clínicos também estão em andamento tanto com tecnologias emergentes e totalmente novas quanto com medicamentos já conhecidos e registrados para outras indicações.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O banlanivimabe, também denominado como LY-COV555 e LY3819253, é um anticorpo monoclonal IgG1 neutralizante de vírus, desenvolvido a partir do plasma convalescente de pacientes com COVID-19. O anticorpo se liga à proteína spike do domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2, evitando, assim, a entrada do vírus nas células¹⁵.

O etesevimabe também é um anticorpo monoclonal IgG1

neutralizante de vírus, denominado pelos códigos LY-COV016 e LY3832479. Ele se liga a um epítopo de ligação ao receptor da proteína spike do SARS-CoV-2, diferente, mas sobreposto ao domínio do banlanivimabe¹⁵.

Estudos pré-clínicos estão em andamento para a avaliação desses e de outros anticorpos monoclonais diante das variantes do SARS-CoV-2¹⁵.

Princípio Ativo	Medicamento
Banlanivimabe 700 mg/20 ml	infusão intravenosa
Etesevimabe 700 mg/20 ml	infusão intravenosa

LIMITAÇÕES DE USO DO MEDICAMENTO

O uso do banlanivimabe em monoterapia ou em associação ao etesevimabe está limitado às autorizações emergenciais concedidas pelas agências regulatórias FDA³ e Health Canada⁹. Tais autorizações se limitam 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 moderados e alto risco de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização^{6,7,8}.

Os casos considerados com alto risco de agravamento da doença foram definidos pela presença de um ou mais dos seguintes critérios^{6,7}:

- índice de massa corporal ≥ 35 ;
- doença renal crônica;
- diabetes;
- doença imunossupressora;
- estar recebendo tratamento imunossupressor;
- idade ≥ 65 anos de idade;
- idade ≥ 55 anos de idade, com doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica;
- 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), ou anemia falciforme ou doença cardíaca congênita/adquirida ou distúrbios de desenvolvimento neurológico (por exemplo: paralisia cerebral) ou alguma dependência a tecnologia médica (por exemplo: traqueostomia, gastrotomia ou ventilação com pressão positiva –não relacionada ao COVID-19) ou asma ou outra doença respiratória crônica que requer administração diária de medicamento(s) para controle.

O banlanivimabe, em monoterapia ou associado ao etesevimabe, está sendo estudado para uma população específica e não deve ser utilizado nos seguintes casos^{6,7}:

- pacientes adultos ou pediátricos que estejam hospitalizados por COVID-19;

- pacientes adultos ou pediátricos que requerem terapia com oxigênio devido à COVID-19;
- pacientes adultos ou pediátricos que já estavam em oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19 e que requerem aumento na taxa de fluxo de oxigênio devido à COVID-19.

O benefício do tratamento com banlanivimabe não foi observado em pacientes hospitalizados com COVID-19. Anticorpos monoclonais, como o banlanivimabe e o etesevimabe podem estar associados a piores desfechos clínicos quando administrados a pacientes hospitalizados que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica devido à COVID-19^{6,7,15}.

REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O banlanivimabe e o etesevimabe ainda são medicamentos em fase de desenvolvimento e não receberam registro definitivo para comercialização em nenhum país. Entretanto, o FDA concedeu uma autorização emergencial^a para o uso nos EUA do banlanivimabe em monoterapia (em novembro de 2020, atualizado em março de 2021) e em associação ao etesevimabe (em fevereiro de 2021). Essa autorização emergencial é condicionada para o uso em 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 moderados e alto risco de agravamento da doença e/ou hospitalização. Seu uso está sendo controlado pelo governo, em parceria com o fabricante, para ser utilizado somente em locais autorizados nas condições e termos específicos da autorização emergencial de uso^{6,7}.

A dose para pacientes adultos e pediátricos (com idade igual ou

superior a 12 anos e com no mínimo 40 Kg) com sintomas moderados de COVID-19 deve ser de 700 mg de banlanivimabe em monoterapia ou essa mesma dose em associação com 1.400 mg de etesevimabe. Na terapia combinada os dois medicamentos devem ser diluídos e administrados juntos como uma única infusão intravenosa. Ambas as terapias (monoterapia ou terapia combinada) devem ser administradas o mais rápido possível, a partir da confirmação positiva do teste para SARS-CoV-2, dentro de 10 dias após o início dos sintomas^{16,17}.

O banlanivimabe em monoterapia também recebeu autorização de uso provisório no Canadá, em novembro de 2020, para a mesma indicação concedida pelo FDA nos EUA¹⁸.

Não foram identificadas informações sobre registro ou autorização de uso emergencial do banlanivimabe na Inglaterra¹⁹. Na União

^a Autorização emergencial de uso é uma ferramenta do FDA e de outras agências regulatórias para facilitar o acesso rápido a algum produto médico diante de uma situação emergencial para a qual não existem opções adequadas, aprovadas ou disponíveis²⁰.

Europeia, a EMA publicou uma Opinião Científica Favorável em 05 de março de 2021, que endossa a possibilidade de uso do banlanivimabe em monoterapia e associado com etesevimabe para tratar pacientes positivos para SARS-CoV-2 que tenham alto risco de evoluir para sintomas mais graves da doença²¹.

No Brasil, o medicamento banlanivimabe já teve sua designação publicada de acordo com as Denominações Comuns Brasileiras (DCB)²² em dezembro de 2020. Em 30 de março de 2021, a Anvisa recebeu por parte do fabricante um

pedido para avaliação de uso emergencial do uso associado de banlanivimabe e etesevimabe. Contudo, até a data de finalização deste documento, o pedido encontrava-se em análise.

Cabe ressaltar que na submissão de pedido de autorização de uso emergencial a empresa deve seguir a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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 emergencial²³.

PESQUISA CLÍNICA

A busca por estudos em andamento com banlanivimabe em monoterapia ou em associação com etesevimabe resultou na identificação de 12 estudos²⁴: um estudo obser-

vacional do tipo coorte e 11 ensaios clínicos. Entre eles, dois estudos completos e 10 em andamento ou em fase inicial, conforme apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Resumo das características dos estudos com banlanivimabe para COVID-19.

Estudos	Quantidade
Tipos	
Observacional	1
Ensaio Clínico	
Fase I	2
Fase II	2
Fase II/III	2
Fase III	2
Fase IV	3
Status	
Não recrutando ainda	2
Recrutando	7
Ativo, não recrutando	1
Completo (fase 1)	2

ESTUDOS CONCLUÍDOS

Dois estudos de fase I já estão finalizados. O estudo NCT04411628 foi um ensaio clínico randomizado paralelo controlado com placebo e duplo cego (participante e pesquisador). O estudo foi realizado com 24 participantes hospitalizados com COVID-19 para avaliar segurança, tolerância, farmacocinética e farmacodinâmica pela via intravenosa. O estudo iniciou em maio de 2020 e foi concluído em agosto de 2020, mas não foram identificados resultados publicados²⁵.

O segundo estudo completo de fase 1 (NCT04537910) foi um ensaio clínico randomizado duplo cego (participante e pesquisador), paralelo controlado com placebo, que incluiu 25 participantes saudáveis, cujo objetivo foi avaliar a segurança, farmacocinética e a tolerância do banlanivimabe pela via subcutânea. O estudo iniciou-se em setembro de 2020 e foi concluído em dezembro de 2020. Apesar de estar completo, não foram identificados resultados publicados desse estudo²⁶.

ESTUDOS EM ANDAMENTO

NCT04427501

O estudo BLAZE-1 embasou o pedido de uso emergencial nos EUA e Canadá. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego (participante e pesquisador), paralelo controlado com placebo, de fase 2 e 3 com previsão de inclusão de 4.000 pacientes com sintomas moderados de COVID-19 e não hospitalizados. Os pacientes estão sendo incluídos de forma consecutiva. O objetivo do estudo é avaliar eficácia e segurança do uso de banlavinimabe em monoterapia e em associação com etesevimabe, com administração logo após o aparecimento dos sintomas da COVID-19. Para isso, cada paciente recebeu uma única infusão intravenosa durante uma hora de uma das intervenções: placebo, banlanivimabe ou terapia combinada de banlanivimabe e etesevimabe. O estudo iniciou em setembro de 2020 e tem previsão de finalização para maio de 2021²⁷.

A primeira parte do estudo testou o banlanivimabe em monoterapia com três doses para cada braço comparado ao placebo: 700 mg,

2.800 mg e 7.000 mg. O desfecho primário avaliado foi a quantidade de carga viral (em log) nos tempos de três, sete e onze dias após o uso da intervenção. Os desfechos secundários foram: tempo de depuração viral, mudança no score de sintomas, melhora dos sintomas e hospitalização/visita a uma emergência ou morte^{15,27,28}.

A avaliação dos sintomas foi realizada por meio de um questionário incluindo os domínios: tosse, falta de ar, sensação de febre, fadiga, dores no corpo, dor de garganta, calafrios e dor de cabeça. A pontuação total dos sintomas variava entre zero e 24 pontos, de acordo com a ausência ou nenhuma gravidade (0 pontos) e a presença com gravidade (3 pontos)¹⁵.

Os resultados preliminares de 461 pacientes (309 no grupo com banlanivimabe e 152 no grupo com placebo) apontam para uma redução maior da carga viral a partir do décimo primeiro dia de uso. Entretanto, nesse tempo, foi observada uma diminuição na carga viral média de todos os pacientes, inclusive da-

queles alocados no grupo com placebo, sendo que na dose de 2.800 mg essa diminuição da carga viral foi a maior de todos os grupos para o tratamento em monoterapia (Tabela 2). O mesmo padrão com maior diminuição da carga viral foi observado nos períodos anteriores de três e sete dias para a dose de 2.800 mg¹⁵.

Comparado com o placebo, a diferença de diminuição da carga viral não foi significativa para as três doses do banlanivimabe no período de onze dias (Tabela 2). Entretanto, para um período de seguimento maior, de 29 dias após o uso, houve diferença estatística significativa para o grupo com banlanivimabe na dose de 2.800 mg comparado ao placebo (Tabela 2)¹⁵.

Uma segunda parte do estudo avaliou o banlanivimabe (2.800 mg) associado ao etesevimabe (2.800 mg) em 112 pacientes. Houve uma maior diminuição da carga viral no período de onze dias para a terapia combinada (-4,37 log), com maior diferença em relação ao placebo entre todas as intervenções avaliadas no estudo. Para o período de seguimento de 29 dias após o uso, a maior diminuição na carga viral continuou a ser observada para a terapia combinada com diferença estatística significativa. No entanto, não se observou diferença entre os grupos tratados versus placebo para a depuração viral, definida por dois resultados negativos para SARS-CoV-2, em qualquer tempo¹⁵.

A pontuação total média dos sintomas variou pouco entre os grupos de intervenção no 11º dia (com pontuação maior) e no 29º dia (com pontuação menor) de seguimento (Tabela 2). Comparado com o placebo no 11º dia houve diferença estatística somente para as doses de 700 mg em monoterapia (diferença média: -0,78; IC 95%: -1,37 a -0,20; p=0,009) e para o banlanivimabe 2.800 mg associado ao etesevimabe 2.800 mg (diferença média: -0,60; IC 95%: -1,18 a 0,03; p=0,04)¹⁵.

No 29º dia de uso, as hospitalizações devido aos sintomas da COVID-19 foram menor que 2% entre as três doses de banlanivimabe em monoterapia e associado ao etesevimabe, entretanto no grupo placebo essa frequência de hospitalização foi maior (Tabela 2). Somente um paciente no grupo placebo necessitou de unidade de terapia intensiva^{15,28}.

Não foram observados eventos adversos graves no grupo com banlanivimabe em monoterapia. Entretanto, foi relatado um evento adverso grave nos grupos com terapia combinada e placebo, relacionados a um caso de infecção no trato urinário e um caso de dor abdominal superior, respectivamente. De acordo com os autores, nenhum desses dois eventos foi relacionado ao uso da intervenção¹⁵.

Foram observados eventos adversos menos graves em 22,3% dos pacientes nos grupos

com banlanivimabe em monoterapia e associado com etesevimabe e 26,9% no grupo placebo. Os

eventos adversos mais frequentes foram: náusea, diarreia, vômito e tontura ^{15,28}.

Tabela 2: Resultados preliminares do estudo BLAZE-1 (NCT04427501)¹⁵.

Desfecho	Tratamento				
	Banlanivimabe em monoterapia			Banlanivimabe 2.800 mg + Etesevimabe 2.800 mg (N=112)	Controle (N= 152)
	700 mg (N=101)	2.800 mg (N=107)	7.000 mg (N=101)		
Carga viral no 11° dia comparado com a linha de base – log	-3,72	-4,08	-3,49	-4,37	-3,80
Mudança da carga viral comparado ao placebo no 11° dia – Média (IC 95%)	0,09 (IC 95%: -0,35 a 0,52; p=0,69)	- 0,27 (IC 95%: -0,71 a 0,16; p=0,21)	0,31 (IC 95%: - 0,13 a 0,76; p=0,16)	-0,57 (IC 95%: -1,00 a -0,14; p=0,01)	-
Mudança da carga viral comparado ao placebo no 29° dia – Média (IC 95%)	-6,25 (IC 95%: -13,21 a 0,71; p=0,08)	-9,50 (IC 95%: -16,32 a -2,68; p=0,006)	-5,38 (IC 95%: -12,36 a 1,61; p=0,13)	-17,91 (IC 95%: -25,25 a -10,58; p<0,001)	-
Pontuação total de sintomas – média (desvio padrão): a) 11° dia b) 22° dia	1,06 (1,58) 0,46 (1,16)	1,59 (2,24) 0,74 (1,67)	1,56 (2,61) 0,71 (1,54)	1,28 (2,48) 0,76 (2,00)	1,88 (2,50) 0,77 (1,67)
Pacientes com melhora dos sintomas da COVID-19 – N (%) a) 11° dia b) 22° dia	60 (59,4) 70 (69,3)	48 (44,9) 69 (64,5)	59 (58,4) 71 (70,3)	58 (53,2) 78 (71,6)	66 (43,4) 96 (63,2)
Pacientes com hospitalização devido a COVID-19 no 29° dia – N (%)	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (2,0)	1 (0,9)	9 (5,8%)
Eventos Adversos mais comuns (%): a) náusea b) diarreia c) vômito d) tontura	3,0 1,0 1,0 3,0	3,7 1,9 2,8 2,8	5,0 5,9 1,0 3,0	3,6 0,9 0,9 0,9	3,8 4,5 2,6 1,9

Uma terceira etapa do estudo avaliou o tratamento combinado do banlanivimabe (700 mg) com etesevimabe (1.400 mg), em fase 3 de ensaio clínico. Foram incluídos 769 pacientes com as mesmas características das etapas anteriores, sendo 511 no grupo intervenção e 258 no grupo placebo. Não foram identificados resultados publicados em periódicos científicos revisados por pares até o presente momento para essa etapa. Entretanto, a empresa fabricante dos medicamentos publicou um comunicado com resultados preliminares, *news release*, indicando que ocorreram quatro eventos (hospitalização ou morte) entre os pacientes do grupo do banlanivimabe com etesevimabe e 15 eventos no grupo placebo, representando uma redução de risco de 87%. De acordo com o fabricante, os demais resultados de desfechos secundários, como risco de hospitalizações, número de visitas ao pronto socorro e redução da carga viral foram consistentes com os resultados publicados das etapas anteriores, com doses maiores para a terapia combinada. Nessa etapa, segundo a notícia do fabricante, houve quatro mortes no total com relação a COVID-19 e todas ocorreram no grupo placebo²⁹.

NCT04497987

O estudo BLAZE-2 é um ensaio clínico de fase 3, randomizado,

duplo-cego (participante e pesquisador), paralelo controlado por placebo, com previsão de inclusão de 5.000 residentes e profissionais de casas de repouso nos EUA. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e a segurança do banlanivimabe, em monoterapia e combinado com etesevimabe, para a prevenção da infecção entre aqueles que testaram negativo para COVID-19 e para o tratamento entre aqueles que testaram positivo para COVID-19. O estudo iniciou em agosto de 2020 e tem previsão de finalização para junho de 2021³⁰.

Até o momento, não foram identificados resultados publicados para o estudo BLAZE-2 em periódicos científicos revisados por pares. Entretanto, a empresa fabricante dos medicamentos publicou um comunicado, *news release*, com resultados preliminares para o uso no banlanivimabe em monoterapia³¹. Entre os participantes citados na notícia, 965 que testaram negativo para SARS-CoV-2 (299 residentes e 666 funcionários) foram incluídos para a análise de eficácia na prevenção da doença e 132 (41 residentes e 91 funcionários) que testaram positivo para SARS-CoV-2 foram incluídos para a análise da eficácia do tratamento com o banlanivimabe. Todos os participantes foram randomizados para receber dose única de 4.200 mg de banlanivimabe ou placebo. Todos os residentes e funcionários do local foram testados para SARS-CoV-2

semanalmente, independentemente do aparecimento de sintomas da COVID-19^{31,32}.

Após oito semanas de seguimento houve uma menor frequência de participantes com sintomas da COVID-19 no grupo do banlanivimabe em comparação ao grupo placebo (OR = 0,43; p=0,00021). No subgrupo de residentes da casa de repouso, houve uma baixa frequência de participantes com sintomas da COVID-19 no grupo tratado com banlanivimabe comparado ao placebo (OR^b = 0,20; p=0,00026). O resultado preliminar, citado na notícia, sugere que a população de residentes que utilizou o banlanivimabe teve redução de 80% no risco de contrair a doença³¹.

O comunicado relata que entre os 41 residentes da casa de repouso inicialmente positivos para COVID-19, houve quatro mortes devido a doença no grupo placebo e nenhuma no grupo com banlanivimabe. Entre os 299 residentes da casa de repouso inicialmente negativos para COVID-19, observou-se quatro mortes no grupo placebo que foram atribuídas a doença e nenhuma no grupo banlanivimabe devido à COVID-19. Nessa análise preliminar, 16 mortes foram relatadas em todo o ensaio clínico citado na notícia, incluindo mortes não relacionadas à COVID-19³¹.

NCT04501978

O estudo ACTIV-3 é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, triplo cego (participante, cuidador e pesquisador), paralelo, controlado por placebo, com previsão de inclusão de 10.000 participantes. O objetivo é avaliar a eficácia e a segurança do banlanivimabe e de outros anticorpos monoclonais em pacientes hospitalizados devido à COVID-19. Todos os pacientes receberam terapia de suporte de alta qualidade, incluindo remdesivir e, quando indicado, suplementação de oxigênio e corticoides^{33,34}. O estudo foi iniciado em agosto de 2020 e tem previsão de finalização para julho de 2022³³. Serão abordados no presente alerta somente os resultados do braço do estudo com banlanivimabe.

Resultados preliminares foram publicados com a análise de 314 pacientes (163 no grupo com banlanivimabe e 151 no grupo placebo)³⁴. As características da linha de base indicam que os pacientes no grupo do banlanivimabe têm um risco aumentado de progressão da doença, devido principalmente à presença de outras comorbidades. A alta hospitalar no quinto dia após uso das intervenções ocorreu de modo similar entre os grupos, com 55% no grupo com banlanivimabe e 56% no grupo placebo. Em toda a coorte de 314 pacientes, a alta hospitalar ocor-

^b OR: odds ratio

reu em 88% dos pacientes no grupo com banlanivimabe e em 90% no grupo placebo (RR = 0,97; IC 95%: 0,78 a 1,20)³⁴.

Entre os 167 pacientes que foram seguidos por no mínimo 28 dias após o uso das intervenções³⁴, houve recuperação sustentada em 82% dos pacientes no grupo com banlanivimabe e em 79% dos pacientes no grupo placebo (RR^c=1,06; IC 95%: 0,77 a 1,47). A segurança foi avaliada como um desfecho composto (compreendendo morte e eventos adversos graves graus 3 ou 4), sendo observada uma frequência de 19% no grupo com banlanivimabe e 14% no grupo controle com placebo (OR^d = 1,56; IC 95%: 0,78 a 3,10). Um total de 14 pacientes morreram (nove no grupo com banlanivimabe e cinco no grupo placebo; HR^e = 2,00; IC 95%: 0,67 a 5,99). A maioria das mortes (n=12) foi atribuída ao agravamento da COVID-19 mas duas devido à parada cardiopulmonar³⁴.

Os resultados preliminares indicam que uma única infusão do banlanivimabe (7.000 mg) nos pacientes hospitalizados não apresentou benefício clínico em cinco dias em relação ao placebo. Além disso, os resultados de segurança no

seguimento de 31 dias após o uso, permanecem incertos para o banlanivimabe nessa população³⁴. Com base nesses resultados preliminares, o estudo parou de alocar pacientes hospitalizados para o grupo com banlanivimabe³⁴.

Os autores discutem que as razões para esta falta de benefício é desconhecida, e levantam algumas hipóteses como, por exemplo, a baixa penetração do anticorpo nos tecidos infectados e a amplificação da resposta imune (*antibody-dependent enhancement*)³⁴.

Os demais estudos com banlanivimabe, em monoterapia ou associado com etesevimabe, iniciaram recentemente e não possuem resultados publicados. São eles: NCT04634409 (BLAZE-4), NCT04701658 (BLAZE-5), NCT04656691 (UNITED), NCT04796402 (B-EPIC), NCT04748588 (CATCO-NOS), NCT04790786 (coorte) e NCT04518410 (ACTIV-2).

As características principais dos 12 estudos identificados com o banlanivimabe em monoterapia e em terapia combinada estão apresentadas no quadro 1.

^c RR: Risco Relativo

^d OR: odds ratio

^e HR: hazard ratio

Quadro 1: Ensaios clínicos para COVID-19 com banlanivimabe em monoterapia e associado com outras tecnologias.

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de realização do estudo	Intervenções	Desfechos Primários	Tempo de seguimento	Previsão de Conclusão ^a
Fase 1	NCT04411628	24 adultos entre 18 a 75 anos	Completo	11 locais nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe - Placebo	- Eventos adversos - Farmacocinética (área sob a curva) - Mudança na carga viral	Até o dia 29 a partir da linha de base	Agosto de 2020
Fase 1	NCT04537910	25 adultos entre 18 a 60 anos	Completo	1 local nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe - Placebo	- Farmacocinética (área sob a curva)	Até o dia 85 a partir da linha de base	Dezembro de 2020
Fase 2/3	NCT04427501 BLAZE-1	4.000 crianças a partir de 12 anos e adultos	Recrutando	131 locais nos Estados Unidos da América e Porto Rico	- Banlanivimabe (700 mg, 2.800 mg e 7.000 mg) - Banlanivimabe (2.800 mg) + etesevimabe (2.800 mg) - Placebo	- Hospitalização devido a COVID-19 ou morte por qualquer causa - Mudança na carga viral - Farmacocinética - Eventos adversos graves	Dias 3, 7, 11 e 85 após início do estudo dependendo do desfecho	Maior de 2021
Fase 4	NCT04656691 (UNITED)	7.500 idosos acima de 65 anos	Ativo, não recrutando	1 local nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe 700 mg	- Taxa de hospitalização; - Eventos adversos	Até 28 dias após a infusão	Maior de 2021
Fase 3	NCT04497987 BLAZE-2	5.000 residentes e profissionais de asilos	Recrutando	26 locais nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe - Banlanivimabe + etesevimabe - Placebo	- Participantes com COVID-19 em 21 dias de detecção	Até 8 semanas a partir da linha de base	Junho de 2021

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de realização do estudo	Intervenções	Desfechos Primários	Tempo de seguimento	Previsão de Conclusão ^a
Fase 2	NCT04634409 (BLAZE-4)	700 pacientes entre 18 e 64 anos	Recrutando	109 locais nos Estados Unidos da América e Porto Rico	- Banlanivimabe - Banlanivimabe + etesevimabe - Banlanivimabe + VIR-7831 - Placebo	- Participantes com carga viral maior que 5,27	Até 7 dias após a infecção	Junho de 2021
Fase 2	NCT04701658 (BLAZE-5)	3.000 crianças a partir de 12 anos e adultos	Recrutando	1 local nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe - Placebo	- Hospitalização ou morte devido a COVID-19	Até o dia 29 a partir da linha de base	Agosto de 2021
Fase 4	NCT04796402 (B-EPIC)	576 idosos acima de 65 anos	Recrutando	1 local no Canadá	- Banlanivimabe (700 mg) - Placebo	- Qualquer incidência de internação por mais de 24 horas	Até 28 dias após o primeiro teste positivo para SARS-CoV2	Dezembro de 2021
Fase 3	NCT04501978 (ACTIV-3) Plataforma de protocolo: Therapeutics for Inpatients with Covid-19 - TICO	10.000 pacientes hospitalizados acima de 18 anos	Recrutando	88 locais na Dinamarca, Espanha, Estados Unidos da América, Índia, Polônia, Reino Unido e Singapura, Suíça.	- Banlanivimabe - Remdesivir - VIR-7831 - BRIL-196/BRIL-198 - AZD7442 - Placebo	Tempo desde a randomização até a recuperação sustentada	Até 90 dias após infecção	Julho de 2022
Observacional - coorte	NCT04790786	5.000 pacientes acima de 18 anos	Não recrutando ainda	1 local nos Estados Unidos da América	- Banlanivimabe - Banlanivimabe + Etesevimabe - Casirivimabe + Imdevimabe	Livre de hospitalização	Até 28 dias após infecção	Dezembro de 2022

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de realização do estudo	Intervenções	Desfechos Primários	Tempo de seguimento	Previsão de Conclusão ^a
Fase 4	NCT04748588 (CATCO-NOS)	648 pacientes a partir de 18 anos	Não recrutando ainda	Não há informação	- Banlanivimabe (700 mg)	- Necessidade de ventilação mecânica - Morte hospitalar	Duração da hospitalização ou 60 dias	Março de 2023
Fase 2/3	NCT04518410 (ACTIV-2)	2.000 pacientes acima de 18 anos	Recrutando	95 locais nos Estados Unidos da América e Porto Rico	- Banlanivimabe (700 mg e 7.000 mg) - BRIL-196 (1.000 mg) + BRIL-198 (1.000 mg) - AZD7442 (3000 mg) - SNG001 - Camostat (200 mg) - C135-LS (200 mg) + C144-LS (200 mg) - Placebo	- Duração dos sintomas da COVID-19 - Presença de vírus pós-tratamento no dia 3 - Presença de vírus pós-tratamento no dia 7 - Presença de vírus pós-tratamento no dia 14 - Presença de vírus pós-tratamento no dia 21 - Presença de vírus pós-tratamento no dia 28 - Incidência de novos eventos adversos grau ≥ 3 - Incidência cumulativa de morte por qualquer causa ou hospitalização	Até 28 dias após infusão	Maio de 2023

a: Status atualizado até 13/04/2021.

CONCLUSÃO

Os resultados preliminares dos ensaios clínicos randomizados em andamento sugerem alguns benefícios com o uso do banlanivimabe e etesevimabe em pacientes não hospitalizados com sintomas moderados de COVID-19. Com o uso da terapia combinada foi observada uma redução maior e estatisticamente significativa na carga viral em onze dias. Essa maior redução da carga viral foi mantida no período de 29 dias para a terapia combinada.

Os resultados publicados indicaram que houve uma diminuição da carga viral para todas as doses de banlanivimabe em monoterapia no período de onze dias. Entretanto, como o mesmo efeito ocorreu no grupo placebo, não houve diferença estatística para o banlanivimabe em monoterapia nesse período. Observou-se uma maior redução da carga viral com diferença estatística em relação ao placebo somente após 29 dias de uso do banlanivimabe 2.800 mg.

Outros desfechos foram avaliados entre pacientes não hospitalizados, nos quais se observou uma

proporção menor de hospitalização, uma leve melhora na pontuação média total dos sintomas e uma proporção maior de pacientes com melhora dos sintomas da COVID-19 a partir do uso do banlanivimabe em monoterapia e associado ao etesevimabe comparado ao placebo durante o seguimento do estudo. Além disso, não foram observados eventos adversos sérios em nenhum grupo.

Em pacientes hospitalizados, os dados preliminares não indicaram benefício do banlanivimabe na redução da carga viral ou na alta hospitalar em cinco dias, quando comparados ao grupo placebo.

De acordo com o comunicado do fabricante, as menores doses da terapia combinada apresentaram atividade antiviral similar à combinação com maior dose. Portanto, o uso da menor dose foi definido para o pedido de autorização de uso emergencial em outros países.

Devido à urgência na busca de tratamento para os pacientes com COVID-19, resultados preliminares dos ensaios clínicos ainda em andamento estão sendo considera-

dos para embasar as autorizações de uso emergencial já concedidas em alguns países, condicionados àquelas indicações em que se observou o benefício do medicamento em monoterapia ou em terapia combinada. Importante destacar que se trata de medicamentos em fase de desenvolvimento, que não possuem registro definitivo de comercialização em nenhum país.

Um dos principais benefícios do tratamento com banlanivi-

mabe em monoterapia e associado com etesevimabe parece ser a diminuição da carga viral, entretanto, ainda é incerta a importância clínica sobre essa redução. Os ensaios clínicos ainda estão em andamento com previsão de conclusão até 2023. Assim, espera-se que novos resultados sejam publicados, o que poderá trazer maior certeza sobre as evidências preliminares já publicadas até o presente momento.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
2. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
3. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
5. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>.
6. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. Bamlanivimab. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/143602/download>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
7. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. Bamlanivimab and Etesevimabe. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/145801/download>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
8. Health Canada. Interim Authorization. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/treatments/bamlanivimab.html>>. Acesso em: 15 mar. 2021.
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: 24 mar. 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>. Acesso em: 24 mar. 2021.
13. World Health Organization. Coronavírus Pandemic Numbers. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 11 abr. 2021.

26. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537910?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=2). Pesquisa NCT04537910. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537910?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=2>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
27. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427501?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=3). Pesquisa NCT04427501. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427501?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=3>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
28. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine, 2021;384:229-37.. doi:10.1056/nejmoa2029849
29. Lilly News Release em 10 de março de 2021. Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>>. Acesso em: 24 mar. 2021.
30. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04497987?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=5). Pesquisa NCT04497987. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04497987?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=5>>. Acesso em: 20 mar. 2021.
31. Lilly News Release em 21 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented>>. Acesso em: 25 mar. 2021.
32. Blaze-2 study. Disponível em: <<https://blaze2study.com/the-study-drug>>. Acesso em: 09 abril. 2021.
33. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04501978?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=13). Pesquisa NCT04501978. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04501978?term=Bamlanivimab+OR+LY-CoV555+OR+LY3819253&draw=2&rank=13>>. Acesso em: 21 mar. 2021.
34. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. The New England Journal of Medicine vol. 384,10 (2021): 905-914. doi:10.1056/NEJMoa2033130.

APÊNDICE 1

Estratégia de busca na base de dados Medline via Pubmed

Data: 11/03/2021 (atualizado em 10/04/2021)

N= 33

Search: ((Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[tw] OR Coronavirus Disease 2019[tw] OR 2019 Novel Coronavirus[tw] OR 2019 New Coronavirus[tw] OR Wuhan Coronavirus[tw] OR SARS-Coronavirus 2[tw] OR COVID-19[tw] OR SARS-CoV-2[tw] OR 2019-nCoV[tw] OR SARS2[tw] OR HCoV-19[tw] OR NCov-2019[tw] OR Human Coronavirus 2019[tw]) AND (Bamlanivimab[tw] OR LY-3819253[ti] OR LY-COV555[ti] OR LY3819253[ti] OR BLAZE[tw]))

Estratégia de busca na base de dados Embase

Data: 11/03/2021

N= 2

('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'covid':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'covid 2019':ti,ab OR 'covid-19':ti,ab OR 'covid19':ti,ab OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab OR 'sars-cov-2 disease':ti,ab OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab OR 'sars-cov2 disease':ti,ab OR 'sars-cov2 infection':ti,ab OR 'sarscov2 disease':ti,ab OR 'sarscov2 infection':ti,ab OR 'wuhan coronavirus disease':ti,ab OR 'wuhan coronavirus infection':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'ncov 2019 disease':ti,ab OR 'ncov 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 disease':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'novel coronavirus infection 2019':ti,ab) AND ('bamlanivimab'/exp OR 'bamlanivimab':ti,ab OR 'ly 3819253':ti,ab OR 'ly cov 555':ti,ab OR 'ly cov555':ti,ab OR 'ly3819253':ti,ab OR 'lycov555':ti,ab OR blaze:ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)

