

Banlavitimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração dos estudos

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - NATS/INC

Andressa Braga

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Marisa Santos

Milene Costa

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. História natural da COVID-19.	13
Figura 2. Variantes detectadas no Brasil pela Rede Genômica coordenada pela FIOCRUZ.	14
Figura 3. Dados disponíveis no ClinicalTrials, sobre banlanivimabe e etesevimabe.	19
Figura 4. Estudo BLAZE-1.	20
Figura 5. Avaliação do risco de viés risco de viés.	27
Figura 6. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-utilidade do banlanivimabe <i>versus</i> sem medicamento.	29
Figura 7. Análise de sensibilidade determinística com a prevalência da variante P1 (Gama).	36
Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do banlanivimabe <i>versus</i> sem medicamento.	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 2. Pergunta de pesquisa PICOT.	19
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	20
Quadro 4. Desfechos previsto no protocolo do ensaio BLAZE-1.	21
Quadro 5. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do banlanivimabe/etesevimabe para COVID-19.	28
Quadro 6. Anticorpos monoclonais potenciais para pacientes com quadros leves a moderados de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio.	44
Quadro 7. Antivirais potenciais para pacientes com quadros leves a moderados de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio BLAZE-1.	22
Tabela 2. Achados clínicos dos braços 7 e 8 para hospitalização/morte.	23
Tabela 3. Dados não publicados de desfechos clínicos braços 8 e 9 do estudo BLAZE-1 (sigiloso).	23
Tabela 4. Variantes de interesse e a resistência <i>in vitro</i> a banlanivimabe/etesevimabe.	24
Tabela 5. Eventos adversos no estudo publicado Gottlieb (15).	24
Tabela 6. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	32
Tabela 7. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	33
Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento banlanivimabe.	35
Tabela 9. Estimativa do percentual de pacientes vacinados no Brasil.	37
Tabela 10. Total de pacientes não vacinados, com três ou mais fatores de risco, diagnosticados com Covid-19.	37



Tabela 11. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais dos pacientes internados em enfermaria.....	38
Tabela 12. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.	39
Tabela 13. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais dos pacientes internados em CTI.....	39
Tabela 14. Estimativa dos custos da internação em CTI.	40
Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do banlanivimabe/etesevimabe, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.....	41
Tabela 16. Estimativa de custos do cenário com uso do banlanivimabe/etesevimabe, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.....	41
Tabela 17. Parâmetros variados na análise de pior e melhor cenários.....	42
Tabela 18. Impacto orçamentário anual estimado para incorporação do banlanivimabe/etesevimabe em diferentes cenários.....	42
Tabela 19. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 65, de acordo com a origem.	49
Tabela 20. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 65 no formulário técnico-científico....	49
Tabela 21. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 65, de acordo com a origem.	53
Tabela 22. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 65, no formulário técnico-científico...53	



1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	6.1 Pergunta de pesquisa	19
	6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos	20
	6.3 Descrição da evidência	20
	6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	22
	6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	23
	6.3.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	26
	6.4 Qualidade geral das evidências	26
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	28
	7.1 Avaliação de custo-utilidade	28
	7.1.1 População	31
	7.1.2 Perspectiva	31
	7.1.3 Horizonte temporal	31
	7.1.4 Comparador	31
	7.1.5 Custos	31
	7.1.6 Utilidade	34
	7.1.7 Eficácia.....	34
	7.1.8 Resultados	35
	7.2 Análise de impacto orçamentário	37
	7.2.1 População	37
	7.2.2 Custos	38
	7.2.3 Resultados	41
	7.2.4 Análise de sensibilidade	42
8.	ACEITABILIDADE.....	42
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	43
10.	ASPECTOS ÉTICOS	43



11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
15. CONSULTA PÚBLICA.....	48
15.1 Contribuições técnico-científicas	49
15.2 Contribuições de experiência ou opinião.....	52
15.3 Avaliação global das contribuições.....	54
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	54
17. DECISÃO	54
18. REFERÊNCIAS	55



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação emergencial da incorporação do coquetel de anticorpos monoclonais formado por banlanimabe e etesivimabe para o tratamento, no Sistema Único de Saúde (SUS), de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde frente à gravidade da pandemia da COVID-19 e a autorização de uso emergencial do medicamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do banlanimabe/etesivimabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: banlanivimabe/etesevimabe

Indicação: Pacientes com quadro leve a moderado, de alto risco para complicações da COVID-19, comprovadamente infectados, até o 10º dia de doença e sem necessidade de suplementação de oxigênio.

Demandante: Ministro de Estado da Saúde.

Introdução: Pacientes com fatores de risco como idade avançada, imunodepressão, obesidade e doenças cardiovasculares têm risco aumentado de internação, intubação e morte por COVID-19. De acordo com dados brasileiros, o risco de morte aumenta com o número de fatores de risco que o paciente apresenta, sendo igual a 17% em pacientes com dois fatores de risco e 76% na presença de oito fatores de risco. Além disso, mesmo aqueles pacientes que sobrevivem a uma internação em terapia intensiva frequentemente enfrentam sequelas e representam alto custo para o sistema público. O coquetel contendo os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 banlanivimabe/etesevimabe tem o objetivo de prevenir internações, complicações e morte. É indicado para pacientes com COVID-19 leve a moderada e deve ser aplicado em ambiente hospitalar frente ao risco de anafilaxia.

Pergunta: A associação banlanivimabe/etesevimabe é eficaz, segura e custo-efetiva em pacientes de alto risco infectados com SARS-CoV-2?

Evidências clínicas: Há dados *in vitro* que a cepa P1 seja resistente aos anticorpos banlanivimabe/etesevimabe, no entanto, não há dados clínicos sobre a resistência. Uma parte dos dados enviados pelo fabricante não foi publicada o que implica em importantes limitações para avaliação da qualidade metodológica. Foram identificadas algumas preocupações no risco de viés. Há um provável efeito de redução de internação e consequentemente óbitos na população não vacinada, sem história prévia de COVID-19 e com fatores de risco. Não há dados sobre segurança e eficácia em pessoas previamente vacinadas. Há grandes barreiras logísticas para infusão do medicamento na janela terapêutica prevista. A depender do subgrupo de eleição, o volume oferecido do medicamento não é suficiente para uma parcela significativa dos elegíveis, gerando problemas de equidade. Não há dados de segurança para infusão em pacientes mais instáveis (internação por outras causas ou pós-operatório que contraem infecção por COVID-19).

Avaliação econômica: O custo incremental médio, do uso do medicamento foi de R\$4.659,57 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de anos de vida ajustados por qualidade (QALY) de 0,03 ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$136.298,61/QALY acima do limiar de 1 pib per capita.

Análise de impacto orçamentário: O custo para aquisição de 30.561 tratamentos é estimado em cerca de 171 milhões de reais. O impacto estimado para tratar pacientes com três ou mais fatores de risco é negativo, uma economia de cerca de 207 milhões de reais, sem computar o impacto da variante P1 na efetividade.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas treze tecnologias potenciais para a indicação clínica, dentre elas, cinco anticorpos monoclonais, administrados por via subcutânea ou intravenosa, e oito antivirais, com administração por via oral (ABX464, camostat, favipiravir, molnupiravir e VERU-111) e por via intravenosa (rendesivir, SAB-185 e SCTA01).

Recomendações internacionais: O medicamento só foi recomendado, até o momento, por Diretriz do *National Health Institute* (NIH-EUA) e da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) com ressalvas sobre o risco de resistência.

Conclusões: O balanço entre as incertezas sobre a eficácia e os custos é desfavorável, isto porque os dados disponíveis a respeito do coquetel de anticorpos monoclonais formado por banlanivimabe e etesevimabe são preliminares e a descrição dos métodos de condução do único estudo incluído na evidência científica não foram apresentados com detalhes, sendo os dados ainda não publicados, o que afeta a avaliação sobre os resultados obtidos. Por outro lado, os dados existentes demonstram preocupações para risco de vieses. Além disso, há grandes barreiras logísticas para infusão do medicamento na janela terapêutica oportuna prevista, o que é crítico já que não há dados de segurança para infusão em pacientes mais instáveis (internação por outras causas ou pós-operatório que contraem infecção por COVID-19).

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 99ª reunião ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não

favorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais balanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações. Esta recomendação foi justificada pelo risco de resistência às cepas Gama (mais prevalente) e Delta (emergente), incerteza quanto aos dados não publicados do estudo BLAZE-1 e importantes limitações observadas nos dados publicados que foram analisados, e ainda, pela curta janela entre o início dos sintomas e a realização de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação do medicamento na prática clínica. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 65/2021 foi realizada entre os dias 20/07/2021 e 29/07/2021. Foram recebidas seis contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e três pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, a qual foi desfavorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais banlanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações. Os dados de eficácia *in vitro* frente às cepas gama e delta não se modificaram, mostrando resistência frente ao coquetel medicamentoso, o custo do medicamento permaneceu o mesmo, e a ausência de dados sobre segurança em indivíduos previamente vacinados ainda se fez presente. Com isso considerou-se que não foram apresentadas novas evidências que pudessem mudar a avaliação do cenário.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais banlanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações. Os membros da Conitec consideraram que todas as evidências já haviam sido analisadas no relatório preliminar e que não foi apresentada nenhuma nova informação, nem mudança de custo, que pudesse alterar a recomendação encaminhada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 652/2021.

Decisão:

4. INTRODUÇÃO

Este parecer técnico-científico baseia-se em parte em material não publicado, enviado pelo fabricante. Foram também consultados o livro eletrônico Uptodate (<https://www.uptodate.com>) e os relatórios da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) (1), ANVISA (2) e da europeia *European Medicines Agency* (EMA) (3). Dados publicados em datas posteriores à elaboração podem modificar as conclusões descritas.

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença

A COVID-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. Em abril de 2021, o Brasil atingiu a marca de 400 mil óbitos associados à COVID-19, no entanto, o percentual de vacinados cresce e há desaceleração da transmissão na maioria dos estados da união. Em adição à vacinação, as variantes do vírus, em especial a variante P1, têm modificado o cenário epidemiológico com destaque para o aumento do número de internações de pacientes jovens e a rápida evolução dos casos para intubação e ventilação mecânica, embora a causalidade ainda não esteja bem esclarecida. Estudo publicado que analisou uma coorte de cerca de 250 mil brasileiros internados com COVID-19(4), observou que 84% dos pacientes possuíam alguma comorbidade. A mortalidade geral foi de 38%, chegando a 80% no grupo de pacientes submetidos à ventilação invasiva.

A COVID-19 ocupou na literatura científica posição de inquestionável destaque. Foram publicados 31.697 artigos com a palavra “COVID-19” no título em consulta realizada no Medline em agosto de 2020. Grande parte desta produção inclui estratégias de tratamento experimentais com medicamentos registrados para outras indicações. Isso porque, frente à gravidade dos casos, muitos grupos de pesquisa mobilizaram-se na busca por um tratamento efetivo. A identificação e uso ampliado de um tratamento eficaz pode reduzir a letalidade e complicações, como a insuficiência renal e respiratória, e evitar a lotação de leitos de terapia intensiva, além de reduzir a eliminação viral e transmissão da doença para amigos, familiares e profissionais de saúde (5). É possível encontrar na literatura alguns estudos observacionais de qualidade questionável, no entanto, em paralelo, houve uma produção sem precedentes de ensaios clínicos randomizados que utilizaram diferentes estratégias.

A COVID-19 é uma doença trifásica (Figura 1) que inclui as fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune, caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e pode levar a lesões de órgãos-alvo. O tratamento da COVID-19 varia de acordo com a fase da doença e pode ser classificado como profilático, precoce ou tardio (6).

O tratamento dos casos moderados a graves representa um desafio, uma vez que muitos dos pacientes já se encontram em estádios avançados da doença, com ampla destruição tecidual e danos em órgãos-alvo, em que a resposta imune do indivíduo exerce um papel mais relevante do que a presença do vírus por si só. Por outro lado, o tratamento indiscriminado de casos iniciais, apesar dos potenciais benefícios a uma pequena parcelada população que pode evoluir com complicações, pode vir a causar riscos desnecessários aos pacientes. Por isso, é essencial definir as populações que potencialmente poderiam se beneficiar com este tipo de abordagem terapêutica, de forma a garantir que seus os benefícios superem os riscos (7). O uso de tratamentos desnecessários, em especial nos casos de doença leve, expõe os pacientes a medicamentos potencialmente tóxicos além de representar desperdício de recursos financeiros e de comprometer a infraestrutura logística necessária para garantir o acesso a tratamentos que sejam realmente efetivos.

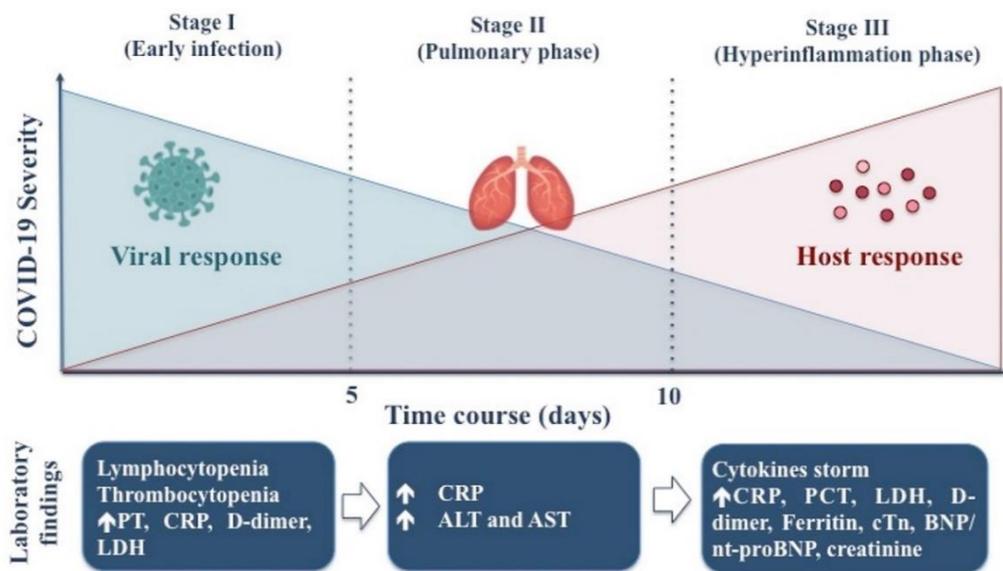


Figura 1. História natural da COVID-19.

Fonte: Reproduzido de Caccio et al (7)

Os tratamentos atualmente empregados no tratamento de pacientes com COVID-19 incluem medicamentos antivirais e imunomoduladores, além de estratégias não farmacológicas. A avaliação da efetividade destas estratégias terapêuticas por meio de estudos observacionais é dificultada por fatores de confundimento, como é o caso de co-intervenções, além da heterogeneidade dos cenários de estudo e das características clínicas dos pacientes, como a idade e presença de comorbidades. Um fator adicional que dificulta analisar a efetividade das intervenções é a vacinação prévia dos possíveis tratados com vacinas de diferentes eficácias.

Outro desafio é a escolha dos desfechos a serem avaliados como marcadores de eficácia. O óbito é, certamente, um dos desfechos preferenciais, mas ocorre em número reduzido de pacientes com doença leve. Por isso, seria necessário um grande número destes pacientes a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos neste grupo. Desta forma, muito estudos

concentram-se em pacientes graves, o que é uma desvantagem já que, naturalmente, estes pacientes apresentam menor probabilidade de responderem positivamente aos tratamentos. A necessidade de ventilação mecânica apresenta as mesmas restrições que o óbito como desfecho de escolha. A negativação da eliminação viral poderia ser um candidato interessante à desfecho substituto, mas sua relevância é questionada uma vez que muitas partículas detectadas por RT-qPCR não são infectantes (8,9) e a duração da eliminação viral não tem uma relação direta (10,11) com desfechos como morte e duração da ventilação mecânica. Outro ponto da fisiopatologia da doença de destaque é a possibilidade de ocorrência de amplificação dependente de anticorpos (da sigla em inglês ADE). Resumidamente é um fenômeno que ocorre quando os anticorpos pré-existent, além de não neutralizarem uma nova infecção pelo mesmo agente, facilitam a invasão viral gerando uma nova infecção com maior gravidade (12).

A detecção de variantes do SARS-cov-2 tem crescido em todo o mundo, trazendo apreensão quando ao risco de escape imune com perda da eficácia tanto de tratamentos a base de anticorpos, como de vacinas. São denominadas “variantes de interesse” aquelas com:

- aumento na transmissibilidade
- aumento no risco de quadros graves
- redução significativa na neutralização por anticorpos
- risco de eficácia reduzida de tratamentos ou vacinas

A variante P1 predomina como principal variante no Brasil, atingindo todas as regiões do país, e possui múltiplas mutações incluindo a E484K, associada a um aumento de transmissão, risco de reinfecções(13) e redução significativa à susceptibilidade do banlanivimabe/etesevimabe. Segundo dados da rede Genômica da FIOCRUZ(14) a Variante P1 no mês de março representou 85% das amostras analisadas (Figura 2).

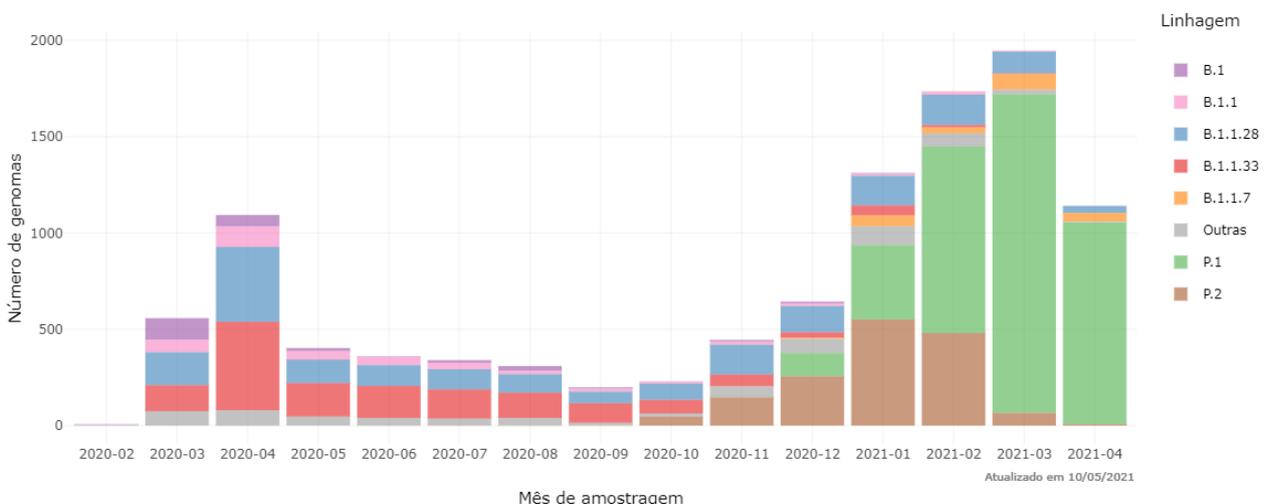


Figura 2. Variantes detectadas no Brasil pela Rede Genômica coordenada pela FIOCRUZ.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Banlanivimabe (LY-CoV555 ou LY3819253), produzido pela Eli Lilly and Company, é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante neutralizante e experimental, direcionado à proteína “*spike*” do vírus SARS-CoV-2. O anticorpo se liga com alta afinidade ao domínio receptor-ligante da proteína, impedindo a ligação e a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas. Portanto, banlanivimabe tem ação de neutralização do vírus, limitando a sua replicação, com potencial para prevenção e tratamento da COVID-19.

Inicialmente autorizado pelo FDA para uso isolado em quadros leves a moderados de COVID-19, a autorização foi revogada em 2021 frente aumento sustentado nos EUA das variantes de SARS-CoV-2 resistentes ao banlanivimabe isolado.

O etesevimabe é também um anticorpo monoclonal IgG1 que mostra neutralização potente do vírus vivo *in vitro*, alta afinidade de ligação à proteína Spike.

Os medicamentos são apresentações separadas uma vez que não há nome comercial ou registro definitivo, o que pode gerar erros, uma vez que a dose preconizada corresponde a 1 frasco de banlanivimabe + 2 frascos de etesevimabe.

Os dados técnicos dos medicamentos encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	banlanivimabe/etesevimabe
Nome comercial	Ainda não está disponível.
Apresentação	São medicamentos em apresentações separadas. Banlanivimabe- solução para diluição injetável, com 700 mg de banlanivimabe em frasco-ampola 20 ml (35 mg/ml). Etesevimabe solução para diluição injetável, em frasco-ampola com 700 mg de etesevimabe em 20 ml (35 mg/ml). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 20 ml.
Detentor do registro	Eli Lilly and Company (importadora)
Fabricante do insumo farmacêutico ativo	Banlanivimabe Eli Lilly Kinsale e Limited – Kinsale – Irlanda. Imclone Systems LLC – Branchburg – EUA Samsung Biologics – Yeonsu-gu – Coreia Etesevimabe Samsug Biologics – Yeonsu-gu – Coreia



Fabricante do produto acabado (embalado)	Banlanivimabe BSP Pharmaceuticals S.p.A – LaΘna Scalo – Itália Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA Jubilant HollisterStier LLC – Spokane – EUA Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França Etesevimabe Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento das formas leves e moderadas da COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos, com 12 anos ou mais e que pesem pelo menos 40kg, e que estejam em alto risco de progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização.
Indicação proposta	Tratamento em pacientes adultos de alto risco para formas graves de COVID-19
Posologia e Forma de Administração	1 ampola de banlanivimabe 700 mg e 2 ampolas de etesevimabe 700mg (1.400 mg) em dose única
Patente	Não há patente registrada
Preço proposto para incorporação	R\$ 5.596,50 (U\$ 1.050; câmbio de R\$ 5,33 por dólar)

Fonte: Bula da ANVISA.

A tecnologia em questão neste parecer é a combinação de dois anticorpos monoclonais contra a proteína Spike do SARS-CoV-2, o banlanivimabe/etesevimabe, anticorpos que se ligam aos epítomos não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína espicular viral bloqueando interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).

A combinação banlanivimabe/etesevimabe foi autorizada em fevereiro de 2021 nos Estados Unidos da América (EUA) para uso emergencial no tratamento das formas leves e moderadas da COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com peso corporal ≥ 40 kg, com resultado positivo em teste viral direto (RT-PCR ou teste para detecção de antígeno) para SARS-CoV-2, e que têm alto risco de progressão para a forma graves e hospitalização.

O uso de anticorpos monoclonais não é indicado para pacientes com formas graves da COVID-19, uma vez que foi associado a piora do quadro clínico em pacientes dependentes de suplementação de oxigênio. Entretanto, o coquetel banlanivimabe/etesevimabe pode ser utilizado em pacientes hospitalizados por outras causas que não a COVID-19, desde que sejam atendidos os critérios e as indicações da autorização de uso emergencial emitida.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível em pacientes como teste viral positivo para SARS-CoV-2 em um máximo de 10 dias após o início dos sintomas. A dose recomendada é de 700mg banlanivimabe + 1400mg etesevimabe em dose única.

A infusão é realizada por bomba de infusão ou infusão por gravidade, com duração média de 60 minutos. Deve ser utilizado em serviços de saúde com suporte para tratamento imediato de reação grave à infusão, como anafilaxia, e acesso ao sistema de emergência. O medicamento deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C) na embalagem original para a proteção contra a luz. Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 24 horas sob refrigeração (2°C a 8°C) ou por até 7 h em temperatura ambiente (20°C a 25°C).

Alto risco é definido pela ANVISA na bula² aprovada em 13/05/2021, como pacientes que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Tenham índice de massa corporal (IMC) ≥ 35
- Tenham doença renal crônica
- Tenham diabetes
- Tenham doença imunossupressora
- Estejam recebendo tratamento imunossupressor no momento
- Possuam 65 anos de idade ou mais
- Possuam 55 anos de idade ou mais E tenham:
 - Doença cardiovascular, OU
 - Hipertensão, OU
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra doença respiratória crônica.

Para pacientes entre 12 e 17 anos os critérios são:

- Índice de massa corporal ≥ 85 percentis para sua idade e OU
- Anemia falciforme, OU
- Doença cardíaca adquirida ou congênita, OU
- Transtorno de neurodesenvolvimento, por exemplo, paralisia cerebral, OU
- Dependência relacionada a cuidado médico, por exemplo, traqueostomia, gastrostomia ou ventilação de pressão positiva (não relacionada a COVID-19), OU
- Asma, hiper-reatividade de vias aéreas ou outra doença respiratória crônica que requer medicação diária para controle.

Até o momento, não há registro definitivo aprovado de banlanivimabe/etesevimabe em nenhuma autoridade regulatória para o tratamento da COVID-19.

² Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/medicamentos/banlanivimabe-etesevimabe_bula-paciente.pdf. Acesso em 14/06/2021.



Contraindicações: pacientes com quadro de COVID-19 grave ou que necessitem de suplementação de oxigênio ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento. Banlanivimabe e etesevimabe não devem ser usados em pacientes hospitalizados com doença respiratória grave por COVID-19 ou dependentes de oxigênio.

Cuidados e Precauções: deve ser aplicado em serviços de saúde em infusão lenta de cerca de 60 minutos com observação por mais 30 minutos.

Eventos adversos: eventos adversos graves emergentes do tratamento: distúrbios gastrointestinais (vômito, náusea, obstrução intestinal), distúrbios respiratórios (hipóxia, dispneia, pneumonia), hiperglicemia e hipertensão. Eventos adversos relacionadas à infusão: dor abdominal, arrepios, rubor, náusea, prurido, pirexia, urticaria.

Atenuação da resposta imune: existe um risco teórico de que a administração de anticorpos possa atenuar a resposta imune endógena ao SARS-CoV-2 e tornar os pacientes mais suscetíveis à reinfeção. Para os indivíduos que receberam anticorpos monoclonais como parte da terapia COVID-19, é atualmente recomendado que a vacinação seja adiada por pelo menos 90 dias após a administração destes anticorpos.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a elaboração da sessão de evidências clínicas, deste parecer-técnico científico, foi realizada uma busca ampla e identificados cinco ensaios no sítio eletrônico ClinicalTrials, para registros de ensaios clínicos, conforme a **Figura 3** abaixo.

NCT Number	Title	Status	Study Results	Interventions	Characteristics
1	Prevention of COVID-19 Complications in High-risk Subjects Infected by SARS-CoV-2 and Eligible for Treatment Under a Cohort ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). A Prospective Cohort	Not yet recruiting	No Results Available	•Other: biobank	
2	UPMC OPTIMISE-C19 Trial, a COVID-19 Study	Recruiting	No Results Available	•Biological: Lilly Bamlanivimab •Biological: Regeneron Casirivimab + Imdevimab •Biological: Lilly Bamlanivimab + Etesevimab	Phase: Phase 3
3	A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV018) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and Staff	Active, not recruiting	No Results Available	•Drug: LY3819253 •Drug: Placebo •Drug: LY3832479	Phase: Phase 3
4	A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV018) in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	Recruiting	No Results Available	•Drug: LY3819253 •Drug: LY3832479 •Drug: Placebo	Phase: •Phase 2 •Phase 3
5	A Study of Immune System Proteins in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness	Recruiting	No Results Available	•Drug: LY3819253 •Drug: LY3832479 •Drug: Placebo •Drug: VIR-7831 •Drug: LY3853113	Phase: Phase 2

Figura 3. Dados disponíveis no ClinicalTrials, sobre banlanivimabe e etesevimabe.

6.1 Pergunta de pesquisa

A fim de identificar resultados publicados destes ensaios clínicos selecionados, bem como outros tipos de estudos sobre o uso de banlanivimabe/etesevimabe no tratamento da COVID-19, foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo), conforme apresentado no **Quadro 2**. Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 ou superior para avaliar eficácia dos anticorpos, revisões sistemáticas com e sem meta-análise e estudos observacionais, para avaliar a segurança (eventos adversos).

Quadro 2. Pergunta de pesquisa PICOT.

População	Pacientes com infecção comprovada por COVID-19 e fatores de risco para agravamento
Intervenção	banlanivimabe/etesevimabe
Comparador	Tratamento padrão ou placebo
Desfechos	Prevenção de internações ou mortes, eventos adversos
Tipos de estudos	Ensaios clínicos, revisões sistemáticas com e sem meta-análise e estudos observacionais

6.2 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library. A busca foi realizada em 14 de abril de 2021 e as estratégias de busca estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Medline	((("bamlanivimab"[Supplementary Concept] OR "LY-3819253"[All Fields] OR ("etesevimab"[Supplementary Concept] OR "LY-CoV016"[All Fields] OR "JS016"[All Fields])) NOT ("ANIMALS" NOT "HUMANS"))	20
EMBASE	('bamlanivimab'/exp OR bamlanivimab) AND ('etesevimab'/exp OR etesevimab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	3
Cochrane Library	bamlanivimab in All Text OR etesevimab in All Text	2

Foram resgatadas 25 publicações nas buscas. Após a leitura de títulos e resumos, foi selecionado apenas um estudo, BLAZE-1, publicado parcialmente por Gottlieb e colaboradores (15) e descrito a seguir.

6.3 Descrição da evidência

A evidência clínica deste parecer se limita ao estudo BLAZE-1 (15), com publicação parcial dos dados e envio de dados complementares pelo fabricante. O estudo envolvendo múltiplos braços (**Figura 4**), como uso isolado de bamlanivimabe em diferentes doses, associação de bamlanivimabe/etesevimabe em diferentes doses e braços com controle placebo.

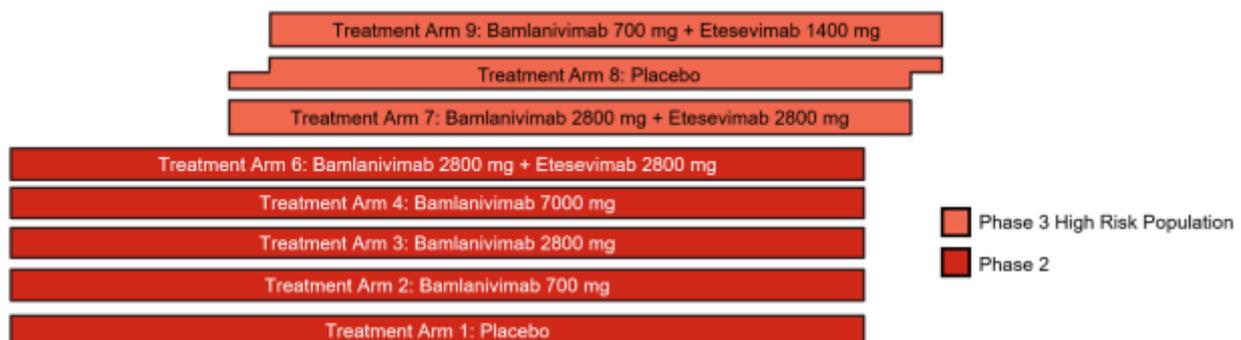


Figura 4. Estudo BLAZE-1.

Fonte: dados complementares enviados pela Lilly.

Os dados de maior interesse no estudo publicado correspondem à comparação entre os braços 6 de tratamento (Banlanivimabe 2800mg/etesevimabe 2800mg) e placebo. Destaca-se que a dose em questão é diferente da aprovada.

A dose aprovada pela ANVISA só possui dados parciais enviados pela empresa referentes à comparação do braço 8 (placebo), que incluiu 776 pacientes e o braço 9 (banlanivimabe 700mg+ etesevimabe 1400mg) com 511 pacientes.

O estudo de BLAZE-1 (15) é um estudo multicêntrico de fase 2/3 com 3 braços, com o objetivo de comparar o tratamento com banlanivimabe monoterapia com a associação banlanivimabe/etesevimabe e com placebo. Na fase 2/3 incluiu pacientes ≥ 18 anos, ambulatoriais, com sintomas leves ou moderados de COVID-19 e que tiveram exame colhido em prazo ≤ 3 dias do início dos sintomas.

Apenas uma parte foi publicada, incluindo braços com banlanivimabe isolado e apenas com 114 pacientes que fizeram uso da associação banlanivimabe 2800mg/etesevimabe 2800mg.

As doses utilizadas na publicação de Gottlieb e colaboradores (2021) da associação banlanivimabe/etesevimabe foram diferentes das doses aprovadas pela ANVISA, pois no ensaio clínico consta 2800 mg de banlanivimabe e 2800 mg de etesevimabe e na aprovação emergencial consta banlanivimabe 700 mg/Etesevimabe 1400 mg. Os braços 1 a 4 e 6 foram correspondentes a fase 2 com desfecho primário de carga viral e secundários sobre melhora nos sintomas e proporção de internações ou morte. No **Quadro 4** estão descritos os desfechos previstos no protocolo do estudo publicado.

Quadro 4. Desfechos previsto no protocolo do ensaio BLAZE-1.

Desfechos de eficácia analisados no ensaio pivotal
Primário:
<ul style="list-style-type: none"> • carga viral
Secundários
<ul style="list-style-type: none"> • tempo para eliminação viral • proporção de pacientes com eliminação viral no dia 7 • proporção de pacientes com eliminação viral no dia 11 • proporção de pacientes com eliminação viral no dia 15 • proporção de pacientes com eliminação viral no dia 22 • área de carga viral sob a curva [AUC] no dia 29 • mudança na pontuação dos sintomas no dia 11 • mudança na pontuação dos sintomas no dia 15 • mudança na pontuação dos sintomas no dia 22 • tempo para melhora dos sintomas • tempo para resolução dos sintomas • proporção de pacientes que apresentam melhora ou resolução dos sintomas no dia 7 • proporção de pacientes que apresentam melhora ou resolução dos sintomas no dia 11 • proporção de pacientes que apresentam melhora ou resolução dos sintomas no dia 15 • proporção de pacientes que apresentam melhora ou resolução dos sintomas no dia 22

- proporção de pacientes com uma hospitalização relacionada ao COVID-19, visita no departamento de emergência ou morte no dia 29

Adicionalmente foi analisada a prevalência e a emergência de variantes resistentes.

Não foi realizado ajuste para testes múltiplos e o autor descreve que “os achados devem ser interpretados como exploratórios”.

Para os braços 7 e 8, que correspondem à fase 3 (dados publicados com a dose banlanivimabe 2800mg+ etesevimabe 2800mg), os critérios de inclusão restringiram, além de quadros iniciais da doença, a pacientes portadores de pelo menos um fator de risco para agravamento da COVID-19. O desfecho primário destes braços foi proporção de internações (acima de 24 horas).

Quanto às características clínicas e demográficas da população do estudo publicado BLAZE-1(15), cabe descrever que foram randomizados 577 pacientes, 112 pacientes alocados para a combinação de anticorpos monoclonais e 156 para o placebo. Os dados e resultados da dose de 700mg, 2800mg e 7000mg de banlanivimabe isolado encontram-se fora do escopo e não serão descritos.

A **Tabela 1** demonstra as características da população, com diferenças na proporção de idosos, homens e não-brancos. Destaca-se que os pacientes fizeram uso da intervenção logo após o diagnóstico, em média quatro dias após o início do quadro, representando um desafio logístico na prática clínica habitual.

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio BLAZE-1.

	banlanivimabe /etesevimabe (n=112)	placebo (n=156)
idade mediana (IQR)	39 (31-58)	46 (35-57)
≥65 anos; N (%)	13 (11,6%)	23 (14,7%)
sexo masculino (n/%)	54 (48,2%)	71 (45,5)
raça (branco) (n/%)	105 (94,6%)	133 (88,1%)
IMC≥ 40	7 (6,4)	9 (5,9)
tempo médio de início de sintomas (IQR)	4 (3-5)	4 (3-6)

Legenda – IMC: Índice de Massa Corporal; IQR: Intervalo Interquartilico

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O desfecho primário de redução da carga viral da combinação de banlanivimabe/etesevimabe comparado ao placebo, no dia 11 de acompanhamento, foi alcançado com significativa diferença estatística de -0,57 (IC95%, -1,00 a -0,14).

Foi observada uma redução no número de hospitalizações/visitas à emergência, sem significância estatística (**Tabela 2**).

Tabela 2. Achados clínicos dos braços 7 e 8 para hospitalização/morte.

Tratamento	n	eventos	%	Valor de p
Placebo	156	9	5,8%	NS
Banlanivimabe 2800mg/etesevimabe 2800mg	112	1	0,9%	

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Nos dados de fase 3, não publicados, foram incluídos 511 pacientes como grupo banlanivimabe/etesevimabe e 776 no placebo. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com hospitalização relacionada à COVID-19 (definida como ≥ 24 horas de atendimento agudo) ou óbito por qualquer causa até o dia 29. [REDACTED]

[REDACTED] Não há dados completos para descrever corretamente os dados ou avaliar qualidade da evidência. Também foi observada maior proporção de pacientes com resolução completa dos sintomas no dia 11 de acompanhamento (**Tabela 3**) e redução da carga viral.

Tabela 3. Dados não publicados de desfechos clínicos braços 8 e 9 do estudo BLAZE-1 (sigiloso).

[REDACTED]

Variantes

Conforme material enviado pelo fabricante e a bula aprovada na ANVISA, há documentação da resistência do SARS-CoV-2 ao banlanivimabe isolado. Foram realizados testes *in vitro* para avaliar a resistência à associação de anticorpos. As substituições nas posições E484K, E484Q e Q493R resultaram em mudanças de suscetibilidade ao banlanivimabe /etesevimabe.

Conforme dados da bula, “Pseudovírus que representam as linhagens virais de origem sul-africana B.1.351 e origem da Brasil P.1 mostraram reduções de susceptibilidade significativas para banlanivimabe e banlanivimabe com etesevimabe, enquanto a origem das linhagens da Califórnia B.1.427/B.1.429 e de Nova York B.1.526 mostraram susceptibilidade significativamente reduzida ao banlanivimabe sozinho, mas ainda assim, foram neutralizados por banlanivimabe e etesevimabe juntos”.

A **Tabela 4** demonstra que a P.1, a mais prevalente no Brasil, apresenta resistência *in vitro* à associação banlanivimabe/etesevimabe.

Tabela 4. Variantes de interesse e a resistência *in vitro* a banlanivimabe/etesevimabe.

Linhagem	Redução na susceptibilidade em vezes
P.1-Gama (Manaus)	>511 (dados do fabricante)
B.1.351-Beta (África do Sul)	>45 (dados do fabricante)
B.1.427 -Épsilon/B.1.429 (Califórnia)	7,4 (dados do fabricante)
B.1.526 -Iota (Nova Iorque)	17(dados do fabricante)
B.1.1.7- Alfa (Reino Unido)	Nenhuma alteração (dados do fabricante)
B.1.617.2- Delta (Índia)	Perda de eficácia do banlanivimabe (16)

Resultados relativos à segurança

Em relação à segurança do coquetel de medicamentos banlanivimabe/etesevimabe, os dados do estudo BLAZE-1 (15) revelam que eles foram bem tolerados, apresentando pouco mais de 1% de eventos adversos.

A maioria dos eventos adversos foi de leve a moderada severidade, similar entre as diferentes doses testadas e o grupo placebo. Nenhum evento adverso levou à morte ou paralisação do estudo (**Tabela 5**).

Tabela 5. Eventos adversos no estudo publicado Gottlieb (15).

	Eventos adversos, N° (%) ^a				
	Monoterapia de banlanivimabe			Terapia combinada (2800 mg banlanivimabe e 2800 mg etesevimabe (n = 112)	Placebo (n = 156)
	700 mg (n = 101)	2800 mg (n = 107)	7000 mg (n = 101)		
Pacientes com ≥1 eventos adversos associados ao tratamento ^b	27 (26,7)	26 (24,3)	22 (21,8)	19 (17,0)	42 (26,9)
	Gravidade dos eventos adversos associados ao tratamento^{b,c}				
Leve	17 (16,8)	18 (16,8)	10 (9,9)	15 (13,4)	2 (13,5)
Moderado	7 (6,9)	5 (4,7)	7 (6,9)	3 (2,7)	18 (11,5)
Grave	2 (2,0)	3 (2,8)	5 (5,0)	1 (0,9)	3 (1,9)
	Eventos adversos associados ao tratamento mais comuns (ocorridos em ≥4 pacientes)^b				
Dor no peito	0	2 (1,9)	1 (1,0)	0	1 (0,6)
Calafrio	0	1 (0,9)	3 (3,0)	0	0
Diarreia	1 (1,0)	2 (1,9)	6 (6,0)	1 (0,9)	7 (4,5)
Tontura	3 (3,0)	3 (2,8)	3 (3,0)	1 (0,9)	3 (1,9)
Dor de cabeça	3 (3,0)	2 (1,9)	0	0	3 (1,9)
Náusea	3 (3,0)	4 (3,7)	5 (5,0)	4 (3,6)	6 (3,8)
Prurido	2 (2,0)	3 (2,8)	0	2 (1,8)	1 (0,6)



Febre	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Irritação cutânea	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,6)
Síncope	0	1 (0,9)	1 (1,0)	0	2 (1,3)
Eventos adversos graves^d	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,6)

^a Inclui toda população randomizada que recebeu a infusão

^b Um evento adverso associado ao tratamento foi definido com um evento que ocorreu primeiro ou piorou em gravidade depois do início do estudo.

^c Paciente com múltiplas ocorrências nessas categorias foi contado uma vez em cada categoria.

^d Definido como qualquer ocorrência médica desfavorável que resultou em morte, risco de vida, exigiu internação hospitalar ou prolongamento de hospitalização existente, deficiência ou incapacidade persistente ou causou uma anomalia congênita

Fonte: Gottlieb e colaboradores (15).

Eventos adversos graves

Foram citados três casos no material suplementar não publicado, de infecção do trato gênito-urinário (grupo de terapia combinada) e cetoacidose diabética (grupo do banlanivimabe). Houve relato de um caso de infarto agudo do miocárdio em um paciente de 69 anos diabético tipo 2 e com polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (ainda em fase de cegamento para placebo ou grupo combinado).

Houve interrupção da infusão da medicação combinada em três casos. Um primeiro por reação leve relacionada à infusão, um segundo de uma reação de hipersensibilidade grave, e o terceiro de uma reação moderada também relacionada à infusão. Em nenhum dos três casos foi necessária a hospitalização dos pacientes.

Hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão

Nos pacientes que fizeram uso exclusivo de banlanivimabe houve episódios isolados de inchaço no rosto, hipersensibilidade, prurido, rubor e desconforto no peito. O evento mais reportado nas primeiras 24 horas pós-aplicação foi o prurido.

Outros eventos de hipersensibilidade não imediata foram pouco relatados como casos de irritação cutânea, hipersensibilidade, urticária e inchaço no rosto. Para os casos de uso combinado dos medicamentos apenas um paciente apresentou irritação na pele.

Não houve nenhum caso de anafilaxia no estudo. Esse evento, no documento da EMA sobre o coquetel, é considerado de acontecimento raro, mas classificado apenas como incomum em relação ao banlanivimabe sozinho.

Nos casos em que significativa hipersensibilidade ou reação relacionada à infusão ocorrer, recomenda-se a imediata paralisação da administração medicamentosa e início de terapia apropriada.

Piora clínica

A piora de sintomas da COVID-19 como febre, hipóxia ou aumento da dificuldade respiratória, arritmia, fadiga e estado mental alterado foi observada após o uso apenas do banlanivimabe, embora não haja conhecimento se há relação com o uso da medicação.

6.3.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são raros e o medicamento tem potencial de salvar vidas e prevenir internações, no entanto, os dados disponíveis são limitados.

Não há dados de segurança em indivíduos previamente vacinados que adoecem com COVID-19. Além disso, a janela de infusão do medicamento é curta, oferecendo risco de aplicação em pacientes que apresentem agravamento do quadro clínico em poucas horas.

O coquetel banlanivimabe/etesevimabe pode estar associado à piora nos desfechos clínicos, por mecanismos ainda desconhecidos, quando administrados em pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica. Isto porque a COVID-19 se caracteriza por uma rápida evolução e em questão de horas um paciente que não necessitava de suplementação de oxigênio pode se tornar um paciente crítico. Estas ocorrências são imprevisíveis e podem aumentar o risco do uso do medicamento nestes pacientes.

Apesar de aprovada para uso até o 10º dia do início dos sintomas, após análise das evidências disponíveis, sugere-se que o medicamento seja oferecido o mais rapidamente possível, idealmente até o 5º dia do início dos sintomas.

6.4 Qualidade geral das evidências

A análise da qualidade global das evidências incluiu os desfechos identificados na análise final enviada pelo fabricante, mas considerou-se a metodologia relatada na publicação original de Gottlieb e colaboradores (2021).

Os dados de eficácia apresentados apresentam limitações, as quais são apontadas a seguir (**Figura 5**). Existe um desbalanço entre os grupos banlanivimabe/etesevimabe e placebo em relação a idade, gravidade e percentual de não brancos, favorecendo a associação de anticorpos. Identificou-se que um percentual considerável (cerca de 10%) de pacientes randomizados não foram analisados. Portanto, foram indicadas algumas preocupações de risco de viés nos domínios um (processo de randomização) e três (dados faltantes), na avaliação de acordo com a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, RoB 2.0.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Gottlieb	BAN/ETE	Placebo	internação/mortalidad 1		!	+	!	+	+	!	+ Low risk ! Some concerns - High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended intervention:
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Figura 5. Avaliação do risco de viés do estudo BLAZE-1.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação de custo-utilidade

A avaliação econômica foi construída no *software* TreeAge®. Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações do SIVEP-GRIPE (Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe). Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado.

Optou-se por selecionar apenas um fator de risco com o objetivo de simplificar o modelo. O fator escolhido foi obesidade conforme SIVEP-GRIPE. Este estado foi selecionado frente ao fato de que uma boa parte dos indivíduos ainda não foi vacinado.

O **Quadro 5** ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A indicação entre parêntese indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade e obesidade do paciente.

Quadro 5. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do banlanivimabe/etesevimabe para COVID-19.

Estados de Transição	Descrição	Encaminhamentos
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	- Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	- Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado - CTI - Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	- CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	- Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado - Morte
Morte	Óbito	- Morte

A **Figura 6**, a seguir, esquematiza o modelo e suas transições.

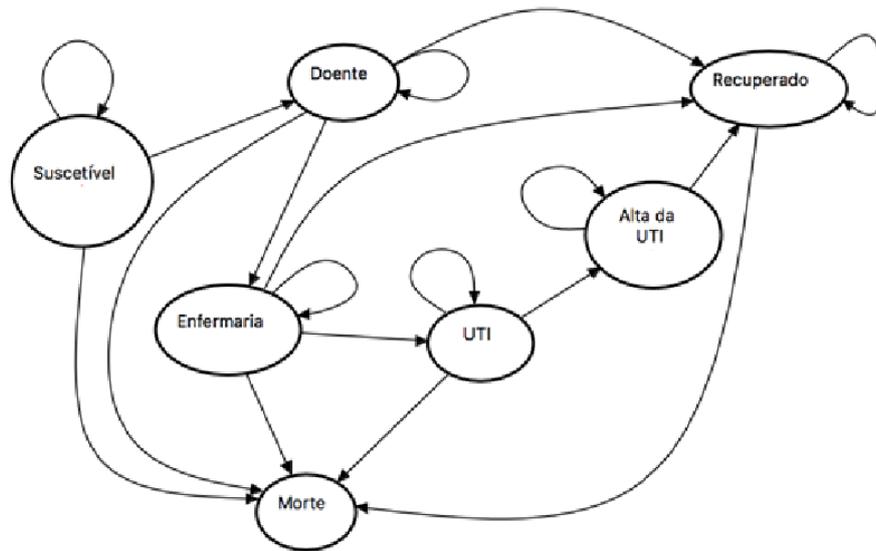


Figura 6. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-utilidade do banlanivimabe *versus* sem medicamento.

As bases do e-SUS e SIVEP-Gripe foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados. Os dados inseridos no modelo correspondem a um período de 289 dias de pandemia. Foi considerado o início como o primeiro caso até a data de conclusão da análise dos dados extraídos das bases.

Fonte de dados

Os dados utilizados neste modelo vieram de três fontes diferentes:

- 1- Dados referentes aos pacientes em tratamento ambulatorial: base pública do e-SUS, nos arquivos das notificações de síndrome gripal;
- 2- Dados referentes aos pacientes internados: base pública do SIVEP-Gripe, nos arquivos da base de síndrome respiratória aguda grave;
- 3- Dados referentes a mortalidade geral: base pública do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) (17), dados preliminares de 2019.

Todos os dados foram obtidos no dia 09 de dezembro de 2020 em seus formatos originais e assim arquivados para serem analisados. Foram selecionados os casos de COVID 19 segundo as definições dos sistemas e selecionados os casos entre 18 e 80 anos.

Determinação do risco de morte

A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (entre 18 e 80 anos). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por COVID 19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base e-SUS que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base, estratificado pela idade e geradas as tabelas com os parâmetros de cada distribuição Beta respectiva.

O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou centro de terapia intensiva (CTI) foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP que morreram durante o curso da doença e os casos totais da mesma base. No caso das informações para essa morbidade, por falta de completude da informação disponível, algumas células contêm valor ZERO – o que prejudica a estimativa dos parâmetros da distribuição Beta. Como solução, foi acrescentado o valor 0,5 nessas células.

Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP e o de casos totais (bases e-SUS e SIVEP). Foi gerada então, as tabelas com os parâmetros de cada distribuição Beta respectiva.

Seguindo a mesma lógica, o risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SIVEP que foram internados em CTI durante o curso da doença e os casos internados em enfermaria da mesma base.

Dias de permanência internado

A base SIVEP possui variáveis que permitem escalonar o tipo de cuidado recebido durante a internação e os tempos de cada tipo de cuidado. Desta forma, foi possível separar os pacientes internados só em enfermaria, dos que também usaram o CTI, usando a variável de mesmo nome. Baseado nas datas de:

1. Internação;
2. Internação no CTI;
3. Alta do CTI;
4. Alta da internação;
5. Óbito.



Foi possível calcular os tempos de:

- Internação sem CTI: número de dias entre a data de internação e data de alta ou óbito;
- Internação antes do CTI: número de dias entre a internação e a data de entrada no CTI;
- Internação no CTI: número de dias entre a data de entrada e de saída no CTI;
- Internação após CTI: número de dias entre a data de saída do CTI e a data de alta ou óbito. Com a informação sobre cada um dos tempos calculados para cada paciente da base SIVEP, foi possível analisar a distribuição de casos e calcular a média e o desvio-padrão de cada tempo para o uso na microssimulação. Os dados foram imputados em distribuições Gama.

7.1.1 População

Foram simulados pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com obesidade, suscetíveis à infecção por COVID-19. Não há dados confiáveis de Índice de Massa Corporal (IMC), todos os pacientes registrados como obesos nas bases foram incluídos.

7.1.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS com foco de financiamento nas três esferas de governo.

7.1.3 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de 365 dias considerando o caráter agudo da infecção do vírus e o tempo de pandemia até o momento. Não foi adotada taxa de desconto no modelo dado o horizonte temporal de apenas um ano.

7.1.4 Comparador

A coorte de pacientes que fez uso do medicamento foi comparada ao cuidado padrão.

7.1.5 Custos

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção de 2,8, pois os valores da tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) apresentam a limitação de expressar apenas o reembolso federal (18).

Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para Covid.

Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção de 2,8 e, no caso do CTI, pela mediana de tempo de internação em CTI.

Custos da diálise

Identificada uma revisão sistemática com meta-análise sobre a necessidade de diálise por injúria renal aguda causada pelo coronavírus (19). Entre os pacientes internados, em média, 5% necessitam de hemodiálise. Este foi o valor utilizado para incidência de insuficiência renal com necessidade de hemodiálise nos grupos internados, independente se em enfermaria ou CTI.

Para estimativa dos custos, o código SIGTAP para hemodiálise (03.05.01.010-7; R\$ 194,20) somado ao código de complemento do valor de hemodiálise para COVID-19 (03.05.01.022-0; R\$ 71,21), foi multiplicado pelo fator de correção do valor SIGTAP (2,8), multiplicado por uma estimativa de três sessões e pela incidência (5%), totalizando R\$ 111,47 como o custo médio das hemodialis nos pacientes internados.

Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (**Tabela 6**). Adotado um valor médio de frequência de exames independente de fatores de risco individuais, sendo subdividido apenas entre internados em enfermaria ou em CTI, e com pressupostos de exames realizados diariamente ou realizados uma única vez por internação. Os custos dos exames laboratoriais em enfermaria e em CTI foram respectivamente de R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08.

Tabela 6. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	único	único
ALT (TGP)	2,01	único	único
AST (TGO)	2,01	único	único
Cálcio	1,85	diário	diário
CK-MB	4,12	único	único
Creatinina	1,85	diário	diário
LDH	3,68	diário	diário
Ferritina	15,59	único	único
Gama-gt	3,51	único	único
Gasometria	15,65	diário	diário
Glicemia	1,85	diário	diário
Hemocultura	11,49	único	único
Hemograma	4,11	diário	diário

Magnésio	2,01	diário	diário
Potássio	1,85	diário	diário
PRO-BNP	27	único	único
Proteína C-reativa	2,83	diário	diário
Sódio	1,85	diário	diário
Troponina	9	único	único
Ureia	1,85	diário	diário

Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (**Tabela 7**).

O número de tomografias por internação em enfermaria ou CTI foi estimado pelo número de exames realizados (325.541-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. O número de Raio-X em pacientes internados em enfermaria foi estimado pelo número de exames realizados (686.374-DATASUS) em relação ao número de pacientes internados (1.029.684-DATASUS) no mesmo período. No CTI, foi utilizado o pressuposto de um exame de Raio-X por dia.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou Doppler venoso de membros inferiores. Adotado o pressuposto de que pacientes em enfermaria/CTI realizariam, em média, 0,3/0,7 ecocardiogramas, ECG e Doppler venoso por paciente, independente de fatores de risco individuais. Os custos dos exames de imagem (**Tabela 7**) em enfermaria e em CTI foram estimados respectivamente em R\$ 209,63 e R\$ 552,75.

Tabela 7. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R\$)	N_ex_Enf	N_ex_CTI
Tomografia de tórax	136,41	0,3	0,3
Ecocardiograma	39,94	0,3	0,7
Raio-X tórax	9,5	0,7	10
Eletrocardiograma	5,15	0,3	0,7
Doppler venoso de MMII	39,6	0,3	0,7

Legenda: MMII: membros inferiores; N_ex_CTI: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em CTI por Covid; N_ex_Enf: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em enfermaria por Covid.

Custos dos casos de COVID-19 sem internação hospitalar

Os casos de infecção por COVID-19, sem necessidade de internação, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico).



Custos dos casos de COVID-19 com internação em enfermaria

Os casos de infecção por COVID-19 com necessidade de internação hospitalar, mas sem necessidade de CTI, obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 6.358,76 (custo da diária em enfermaria somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem).

Custos dos casos de COVID-19 com internação em CTI

Os casos de infecção por COVID-19 com necessidade de terapia intensiva obtiveram um custo por caso estimado em R\$ 51.467,30 (custo das diárias em CTI somado aos custos da diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem).

Custos da intervenção

O custo utilizado foi o proposto pelo fabricante, estimado em U\$ 1.050 e considerando o câmbio de R\$ 5,33 por dólar, ou seja, R\$ 5.596,50 a dose única. Embora seja uma possibilidade real, não foram incluídos custos de transporte dos pacientes infectados até o centro de infusão.

7.1.6 Utilidade

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O impacto na qualidade de vida e as utilidades dos diferentes quadros causados pela COVID-19 ainda não foram publicados na população brasileira. Para o modelo, foram adotados valores de utilidades observados na população americana infectada pelo SARS-CoV-2, subdivididos de acordo com os sintomas. Foi considerada a utilidade média de assintomáticos igual à da população geral brasileira (0,88), reduzindo progressivamente para os pacientes com sintomas leves (0,833), internados (0,500), em CTI (0,05) e mortos (0,0) (20,21).

Atualmente, há informações limitadas sobre o impacto e prevalência de sintomas pós-COVID-19 após a alta hospitalar. Em uma amostra de 100 sobreviventes avaliados de 4 a 8 semanas após a alta, utilizando uma versão telefônica EQ-5D-5L no Reino Unido, observou-se redução na qualidade de vida, valores médios de -0,061 e -0,155 para pacientes pós alta da enfermaria e do CTI respectivamente, apresentando uma utilidade média de 0,724 pós enfermaria e 0,693 pós CTI (21). Esses valores foram utilizados no modelo, com o pressuposto de seis meses de duração, a partir de então, a utilidade voltava a ser a utilidade média da população brasileira.

7.1.7 Eficácia

Os dados de eficácia do medicamento foram obtidos por meio dos dados não publicados e estão resumidos na **Tabela 3**, em detalhes na sessão de evidências clínicas deste relatório. O fabricante enviou evidências que o medicamento não possui eficácia na população que foi infectada com a variante P.1 do vírus (Gama). A prevalência dessa variante entre

os infectados no Brasil hoje é em torno de 92% segundo dados da Rede Genômica da Fiocruz. Esse parâmetro foi considerado no modelo, onde em 92% dos pacientes obesos tratados, o medicamento não teve nenhuma efetividade.

7.1.8 Resultados

Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem o medicamento. O custo incremental médio, do uso do medicamento foi de R\$4.659,57 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de QALY de 0,03 ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$136.298,61 /QALY. A **Tabela 8** resume esses resultados.

Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento banlanivimabe.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	13.331,81	0,4			
Banlanivimabe	17.991,38	0,44	4.659,57	0,03	136.298,61

Foi construído uma análise de sensibilidade determinística com a prevalência da mutação P.1 na população. Dado o caráter dinâmico do panorama genotípico das variantes do vírus circulando no país, buscou-se responder a partir da prevalência de pacientes com a variante P.1, quando o medicamento seria considerado custo-efetivo em limiares conservadores. Dado o caráter emergencial do pedido de incorporação, considerou-se o limiar conservador de R\$17.586/QALY que é equivalente a 0,5 PIB per capita/QALY. Nesse limiar, a prevalência da variante P.1 deveria diminuir de uma prevalência de 92% para 70% para o medicamento ser considerado custo-efetivo como mostra a **Figura 7**.

As distribuições de probabilidade inseridas possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística, onde o modelo com 100.000 pacientes foi simulado por 100 vezes. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) média resultante dessas 100 simulações foi de R\$ 137.495,79/QALY. O gráfico de dispersão resultante (**Figura 8**) demonstra que 100% das simulações ficaram no superior direito e acima do limiar proposto.



Sensitivity Analysis (WTP=17.586)

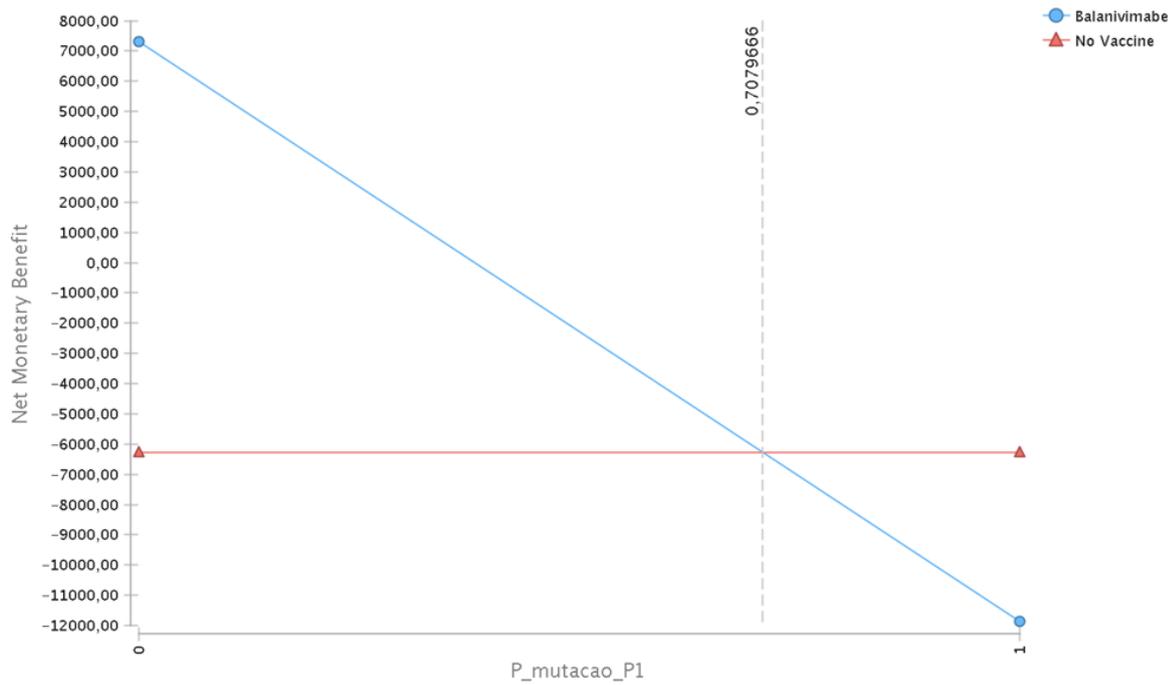


Figura 7. Análise de sensibilidade determinística com a prevalência da variante P1 (Gama).

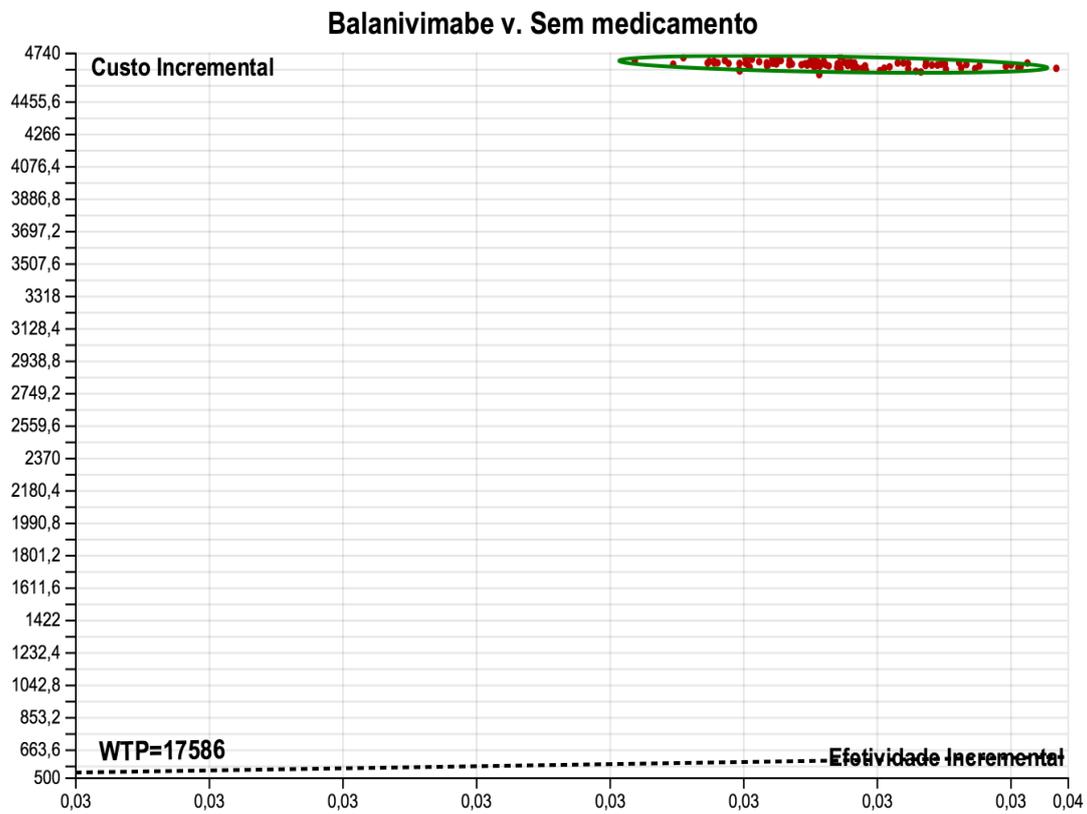


Figura 8. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do banlanivimabe versus sem medicamento.

7.2 Análise de impacto orçamentário

A seguir são apresentados os parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário da incorporação do banlanivimabe/etesevimabe bem como os resultados obtidos considerando um horizonte temporal de um ano.

Não foi aplicado *market share* em virtude da falta de definição da população de eleição e do local de infusão do medicamento.

7.2.1 População

Para estimativa do impacto orçamentário, foi adotado um cenário onde apenas os pacientes não vacinados e com três ou mais fatores de risco para complicação de COVID-19 (sexo masculino, diabetes, doença cardiovascular, insuficiência renal, doença pulmonar, imunodepressão, obesidade, idade maior do que 60 anos) seriam candidatos ao tratamento (**Tabela 9**).

O percentual de pacientes vacinados foi estimado conforme tabela 13, sendo subdivididos entre idosos (77,07%) e não idosos (5,62%).

Tabela 9. Estimativa do percentual de pacientes vacinados no Brasil.

Década de vida	Vacinados	Não vacinados	%vacinados	Fonte
2	197	4.431	4,257%	SIVEP-ESUS
3	224	3.454	6,090%	SIVEP-ESUS
4	180	2.636	6,392%	SIVEP-ESUS
5	195	2.848	6,408%	SIVEP-ESUS
6	1.881	1.347	58,271%	SIVEP-ESUS
7	2.249	215	91,274%	SIVEP-ESUS
8	1.264	79	94,118%	SIVEP-ESUS
9	275	45	85,938%	SIVEP-ESUS
média	6.465	15.055	30,042%	Calculado
média > 59 anos	5.669	1.686	77,077%	Calculado
média < 60 anos	796	13.369	5,619%	Calculado

Foi identificado o número de pacientes portadores de três ou mais fatores de risco e com diagnóstico de COVID-19 no Brasil, nos meses de janeiro a abril de 2021. Destes, foram subtraídos os pacientes vacinados e estimado um valor anual proporcional à incidência observada neste período (**Tabela 10**).

Tabela 10. Total de pacientes não vacinados, com três ou mais fatores de risco, diagnosticados com Covid-19.

Subgrupo	N	Vacinados	Total	Fonte
Idosos com 3 ou mais FR	29.891	77%	6.852	SIVEP-ESUS
Não idosos com 3 ou mais FR	3.534	6%	3.335	SIVEP-ESUS
Total em 4 meses			10.187	Calculado
Estimativa anual			30.561	Calculado

7.2.2 Custos

Custos da internação em enfermaria

Os custos de internação em enfermaria foram estimados com base nos custos dos exames laboratoriais, diárias em enfermaria, diálise e exames de imagem. Todos os custos SIGTAP foram corrigidos por um fator 2,8 no intuito de ajustar a sua limitação de expressar apenas os custos federais (22).

Os custos dos exames laboratoriais estão representados na **Tabela 11**. Os exames foram divididos para simplificação entre exames solicitados uma única vez por internação e exames realizados diariamente, cujo custo foi multiplicado pela mediana de tempo de internação, correspondente a seis dias em enfermaria segundo dados do SIVEP.

Tabela 11. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais dos pacientes internados em enfermaria.

Exames laboratoriais	Código SIGTAP	Custo unitário	Quantidade	Total em enfermaria
Albumina	02.02.05.009-2	8,12	1	22,74
ALT (TGP)	02.02.01.065-1	2,01	1	5,63
AST (TGO)	02.02.01.064-3	2,01	1	5,63
Cálcio	02.02.01.021-0	1,85	1	5,18
CK-MB	02.02.01.033-3	4,12	1	11,54
Creatinina	02.02.01.031-7	1,85	6	31,08
Desidrogenase Lática	02.02.01.036-8	3,68	6	61,82
Ferritina	02.02.01.038-4	15,59	1	43,65
Gama-gt	02.02.01.046-5	3,51	1	9,83
Gasometria arterial	02.02.01.073-2	15,65	6	262,92
Glicemia	02.02.01.047-3	1,85	6	31,08
Hemocultura	02.02.08.015-3	11,49	1	32,17
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	6	69,05
Magnésio	02.02.01.056-2	2,01	6	33,77
Potássio	02.02.01.060-0	1,85	6	31,08
PRO-BNP	02.02.01.079-1	27	1	75,60
Proteína C-reativa sérica	02.02.03.020-2	2,83	6	47,54
Sódio	02.02.01.063-5	1,85	6	31,08
Troponina	02.02.03.120-9	9	1	25,20
Ureia	02.02.01.069-4	1,85	6	31,08
TOTAL				867,66

O custo da diária em enfermaria foi estimado pelo código SIGTAP específico para o tratamento pelo coronavírus. O valor do SIGTAP (R\$1.500,00) foi dividido por cinco, tempo médio de internação, resultando em R\$ 300,00 por dia.

O custo da diálise foi estimado somando os códigos SIGTAP 03.05.01.022-0 (R\$ 71,21) e 03.05.01.010-7 (R\$ 194,20), considerando a frequência de necessidade de hemodiálise (5%) segundo revisão de Robbins-Juarez (2020) (19).

O custo com exames de imagem na internação em enfermaria foi estimado com o pressuposto de que 0,3 exames por internação seriam realizados de tomografia computadorizada de tórax (SIGTAP 02.06.02.003-1; R\$ 136,41), ecocardiograma (SIGTAP 02.05.01.003-2; R\$ 39,94), eletrocardiograma (SIGTAP 02.11.02.003-6; R\$ 5,15) e Doppler venoso de membros inferiores (SIGTAP 02.05.01.004-0; R\$ 39,60) e que 0,7 exames por internação seriam realizados de radiografia de tórax (SIGTAP 02.04.03.015-3; R\$ 9,50), totalizando R\$ 209,62 por internação. O pressuposto da frequência de exames foi adotado com base nos exames solicitados em relação ao total de pacientes internados em enfermaria de acordo com a base de dados do SIVEP.

O total dos custos estimados de uma internação em enfermaria por infecção por COVID-19 foi de R\$ 6.228,76, como mostra a tabela abaixo.

Tabela 12. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.

Custos	Valor unitário (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)
Diária enfermaria	300	2,8	5.040,00
Diálise	111,47	NA	111,47
Ex. Laboratorial	867,66	NA	867,66
Imagem	209,62	NA	209,62
Total			6.228,76

Custos da internação em CTI

Os custos de internação em CTI foram estimados com base nos custos dos exames laboratoriais, das diárias em CTI, diálise e exames de imagem. Todos os custos SIGTAP foram corrigidos por um fator de 2,8 no intuito de ajustar o valor do SIGTAP que apresenta a limitação de expressar apenas os custos federais.

Os custos dos exames laboratoriais estão representados na **Tabela 13**. Os exames foram divididos para simplificação entre exames solicitados uma única vez por internação e exames realizados diariamente, cujo custo foi multiplicado pela mediana de tempo de internação, correspondente a 11 dias em CTI segundo dados do SIVEP.

Tabela 13. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais dos pacientes internados em CTI.

Exames laboratoriais	Código SIGTAP	Valor unitário (R\$)	Quantidade em CTI	Total em CTI (R\$)
Albumina	02.02.05.009-2	8,12	1	22,74
ALT (TGP)	02.02.01.065-1	2,01	1	5,63
AST (TGO)	02.02.01.064-3	2,01	1	5,63
Cálcio	2.02.01.021-0	1,85	1	5,18
CK-MB	02.02.01.033-3	4,12	1	11,54
Creatinina	02.02.01.031-7	1,85	11	56,98
Desidrogenase Láctica	02.02.01.036-8	3,68	11	113,34



Ferritina	02.02.01.038-4	15,59	1	43,62
Gama-gt	02.02.01.046-5	3,51	1	9,8
Gasometria arterial	02.02.01.073-2	15,65	11	482,02
Glicemia	02.02.01.047-3	1,85	11	56,98
Hemocultura	02.02.08.015-3	11,49	1	32,172
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	11	126,588
Magnésio	02.02.01.056-2	2,01	11	61,908
Potássio	02.02.01.060-0	1,85	11	56,98
PRO-BNP	02.02.01.079-1	27	1	75,6
Proteína C-reativa sérica	02.02.03.020-2	2,83	11	87,164
Sódio	02.02.01.063-5	1,85	11	56,98
Troponina	02.02.03.120-9	9	1	25,2
Ureia	02.02.01.069-4	1,85	11	56,98
TOTAL				1.393,084

O custo da diária em CTI foi estimado pelo código SIGTAP 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00), multiplicado pela mediana de internação (11 dias) e pelo fator de correção 2,8, totalizando R\$ 49.280,00.

O custo da diálise foi estimado somando os códigos SIGTAP 03.05.01.022-0 (R\$ 71,21) e 03.05.01.010-7 (R\$ 194,20), considerando a frequência de necessidade de hemodiálise (5%) segundo revisão de Robbins-Juarez (2020) (19).

O custo com exames de imagem na internação em CTI foi estimado com o pressuposto de que 0,3 exames por internação seriam realizados de tomografia computadorizada de tórax (SIGTAP 02.06.02.003-1; R\$ 136,41), 0,7 exames por internação seriam realizados de ecocardiograma (SIGTAP 02.05.01.003-2; R\$ 39,94), eletrocardiograma (SIGTAP 02.11.02.003-6; R\$ 5,15) e Doppler venoso de membros inferiores (SIGTAP 02.05.01.004-0; R\$ 39,60) e que diariamente seriam realizadas radiografias de tórax (SIGTAP 02.04.03.015-3; R\$ 9,50), totalizando R\$ 579,35 por internação.

O total dos custos estimados de uma internação em CTI por infecção por Covid-19 foi de R\$ 51.363,90 (**Tabela 14**).

Tabela 14. Estimativa dos custos da internação em CTI.

Custos	Valor unitário (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)
Diárias em CTI	1.600,00	2,8	49.280,00
Diálise	111,47	NA	111,47
Ex. Laboratorial	1.393,08	NA	1.393,08
Imagem	579,35	NA	579,35
Total			51.363,90

Custos da intervenção

O custo do tratamento com banlanivimabe/etesevimabe foi estimado em U\$ 1.050 e considerando o câmbio de R\$ 5,33 por dólar, a AIO considerou o valor de uma dose única de R\$ 5.596,50 conforme informações da empresa.

7.2.3 Resultados

Para estimativa do custo anual do cenário sem o uso do banlanivimabe/etesevimabe, a esta população estimada de 30.561 pacientes, foi aplicado o risco de internação hospitalar por COVID-19 de 57,57%, risco observado na população idosa com mais de 75 anos na base de dados do SIVEP. Esta população foi escolhida como pressuposto de referência por apresentar um elevado risco de internação hospitalar, assim como seria esperado para um subgrupo de infectados com três ou mais fatores de risco. Dentre os internados, estes foram subdivididos entre internação em enfermaria (61%) e CTI (39%), conforme estudo de Ranzani e colaboradores (4).

Ao aplicar os custos das internações em enfermaria e CTI ao total de pacientes internados, observamos um custo no cenário sem a tecnologia de aproximadamente 420 milhões de reais (**Tabela 15**).

Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do banlanivimabe/etesevimabe, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.

Variáveis	Valores	Custos
Número total	30.561	NA
Probabilidade de internar	57,57%	NA
Probabilidade de enfermaria	61,00%	R\$ 66.849.071,44
Probabilidade CTI	39,00%	R\$ 352.440.997,31
Total		R\$ 419.290.068,75

Para estimativa do impacto orçamentário com o uso do banlanivimabe/etesevimabe, foi utilizada a eficácia de redução de internação [REDACTED] com base em dados não publicados enviados pela empresa. No braço intervenção, o impacto orçamentário anual foi estimado em cerca de 211 milhões de reais, sendo aproximadamente 171 milhões de reais gastos com a aquisição do medicamento (**Tabela 16**).

Tabela 16. Estimativa de custos do cenário com uso do banlanivimabe/etesevimabe, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.

Variáveis	Valores	Custos
Total a internar com intervenção	2.016	NA
Probabilidade de enfermaria	61%	R\$ 7.660.903,59
Probabilidade CTI	39%	R\$ 40.389.738,29
Custo da intervenção	R\$ 5.596,50	R\$ 171.034.636,50
Total		R\$ 211.424.374,79

Considerando os cenários acima, o uso do banlanivimabe/etesevimabe na população com três ou mais fatores de risco levaria a uma economia anual estimada em R\$ 207.865.693,96.

7.2.4 Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade, foram considerados o pior e melhor cenários, onde os riscos de internação e a eficácia do tratamento seriam mínimas ou máximas. Considerou-se para variação da eficácia, o intervalo de confiança calculado pelos dados não publicados enviados pela empresa (IC95% 0,0417 a 0,3147). Considerou-se para variação do risco de internação hospitalar, o limite inferior em pacientes com três fatores de risco (35%) e o risco máximo em pacientes com todos os fatores de risco (75%) conforme banco de dados do SIVEP (**Tabela 17**).

Tabela 17. Parâmetros variados na análise de pior e melhor cenários

Parâmetro	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário
Redução de risco internação	0,1146	0,3147	0,0417
Probabilidade de internar	57,57%	35%	75%

Os resultados de acordo com cada cenário estão apresentados na tabela 18. Observa-se um impacto orçamentário anual com economia de recursos em todos os cenários, variando aproximadamente entre 16 e 356 milhões de reais.

Tabela 18. Impacto orçamentário anual estimado para incorporação do banlanivimabe/etesevimabe em diferentes cenários.

Cenário	Impacto orçamentário anual	Impacto orçamentário anual incremental
Base	R\$ 254.909.716,98	NA
Pior cenário	R\$ 238.464.919,02	R\$ - 16.444.797,95
Intermediário	R\$ 211.424.374,79	R\$ - 207.865.693,96
Melhor cenário	R\$ 190.181.053,37	R\$ - 356.054.054,44

8. ACEITABILIDADE

O medicamento necessita infusão em serviço de saúde para pacientes com diagnóstico confirmado, em uma janela de tempo curta, a partir do diagnóstico de COVID-19. Caso o paciente realize o teste no 3º dia de doença e o resultado seja comunicado em mais três dias, haveria apenas quatro dias para localizar o paciente, agendar e infundir a medicação, representando um desafio logístico.

Outra dificuldade é que o medicamento é indicado para pacientes com doença leve e uso hospitalar, o que pode representar uma barreira para adesão e acesso ao tratamento. Outra população que teria benefício se tivesse acesso ao medicamento seria a ambulatorial.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Uma opção para enfrentar o desafio logístico de acesso ao medicamento seria ofertá-lo também a pacientes internados por outras causas e que adquirem COVID-19 durante a hospitalização e, além disso, possuem um ou mais fatores de risco. Todavia, não há informações sobre o perfil de segurança neste subgrupo (pós-operatório recente ou com descompensação de outras doenças).

Outra possibilidade seria a criação de centros de diagnóstico rápido e infusão especiais para COVID-19 em unidades especializadas como Hospitais Universitários ou Centros de Tratamento de Câncer.

10. ASPECTOS ÉTICOS

A depender do subgrupo de eleição, o volume oferecido do medicamento não é suficiente para uma parcela significativa dos indivíduos elegíveis, gerando problemas de equidade.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Realizou-se o monitoramento do horizonte tecnológico com o objetivo de localizar medicamentos potenciais para pacientes com quadro leve a moderado de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio.

Para tal, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No ClinicalTrials utilizaram-se os termos "covid"; "sars-cov-2"; "novel coronavirus"; "coronavirus disease"; "severe acute respiratory syndrome coronavirus"; "2019-ncov"; "coronavirus disease; "covid19" e "sars coronavirus 2". No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Phase 3 Clinical) Link to highest status) e Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status).

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 2/3, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas em pacientes com quadro leve a moderado de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio. Consideraram-se também, os medicamentos em avaliação ou autorizados para uso emergencial pela *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o referido subgrupo de pacientes com Covid-19 (25-27).

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

Assim, identificaram-se treze tecnologias potenciais para a indicação clínica, apresentadas nos quadros 6 (anticorpos monoclonais) e 7 (antivirais).

Quadro 6. Anticorpos monoclonais potenciais para pacientes com quadros leves a moderados de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio.

Princípio ativo	Alvo	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
Adalimumab	Inibidor de TNF alfa	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
ADG20	Glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	Intramuscular Intravenosa	Fase 2/3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Não

AZD7442 Tixagevimab [(AZD-8895) + (AZD-1061)]	Glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	Intramuscular Intravenosa	Fase 2/3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Não
BR11-196 + BR11-198	Glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	Intravenosa	Fase 2/3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Não
Sotrovimab (VIR-7831)	Glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa e EMA Não FDA Autorização de uso emergencial

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 18/06/2021.

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

^a Ainda não recrutando

^b Ativo, não recrutando

^c Recrutando

Dentre os anticorpos monoclonais, foram identificados três tecnologias que se propõem para uso em combinação: AZD7442 Tixagevimab [(AZD-8895) + (AZD-1061)], bamlanivimab + etesevimab e BR11-196 + BR11-198.

A combinação bamlanivimab + etesevimab está autorizada para uso emergencial em pacientes com alto risco de agravamento, a partir de doze anos de idade e com peso superior a 40 Kg, nos Estados Unidos da América e União Europeia. No Brasil, a autorização temporária de uso emergencial dessa combinação foi emitida na 8ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada da Anvisa, ocorrida em 13/05/21 (28). Foi publicado, em abril de 2021, no sítio eletrônico da Conitec, um alerta de Monitoramento de Horizonte Tecnológico a respeito do uso desses anticorpos monoclonais para a indicação clínica (29).

O sotrovimab (VIR-7831) possui autorização de uso emergencial em pacientes com alto risco de agravamento, a partir de doze anos de idade e com peso superior a 40 Kg, anuído pelo FDA em 26 de maio de 2021 (27,30). A EMA emitiu opinião positiva a respeito de seu uso para tal nicho de pacientes no dia 21 de maio deste ano. Dessa forma, cada país membro da União Europeia poderá utilizar o parecer da EMA para apoiar a tomada de decisão a respeito do uso do sotrovimab para tais pacientes (31).

Quadro 7. Antivirais potenciais para pacientes com quadros leves a moderados de Covid-19, com alto risco para complicações da doença, não hospitalizados e sem necessidade de suplementação de oxigênio.

Princípio ativo	Classe terapêutica	Alvo	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
ABX464	Antiviral	Modulador de proteína Rev	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Camostat	Antiviral	Serina protease; tripsina	Oral	Fase 2/3; fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não

Favipiravir	Antiviral	RNA polimerase	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Molnupiravir	Antiviral	RNA polimerase	Oral	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Rendesivir	Antiviral	Poliproteína replicase do SARS-CoV-2 (inibição)	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Não
SAB-185	Antiviral	Indefinido	Intravenosa	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
SCTA01	Antiviral	Indefinido	Intravenosa	Fase 2/3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Não
VERU-111	Antiviral	Tubulina alfa	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 18/06/2021.

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

^aRecrutando

^bAtivo, não recrutando

^cAinda não recrutando

Com relação aos antivirais, estão em investigação medicamentos a serem administrados por via oral (ABX464, camostat, favipiravir, molnupiravir e VERU-111) e por via intravenosa (rendesivir, SAB-185 e SCTA01).

O remdesivir possui autorização para uso emergencial concedidas pela Anvisa, EMA e FDA, em pacientes a partir de 12 anos de idade, com peso superior a 40 Kg e suplementação não invasiva de oxigênio. Essa população-alvo difere daquela definida nessa análise. Entretanto, o estudo de fase 3 NCT04501952, em andamento, inclui pacientes não hospitalizados, a partir de 12 anos de idade com alto risco de progressão para quadros graves da doença. Foram incluídos no estudo pacientes que se enquadrassem em pelo menos um dos seguintes critérios: doença pulmonar crônica, hipertensão, doença cardíaca ou cerebrovascular, diabetes, obesidade (IMC \geq 30), imunocomprometimento, doença renal moderada a grave, doença hepática crônica, câncer, ou anemia falciforme. A previsão de conclusão desse estudo clínico é maio de 2021 (32).



12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram localizados relatórios de incorporação em outras agências regulatórias até o momento, no entanto, foram identificadas duas diretrizes internacionais a respeito dos anticorpos monoclonais em análise.

A Sociedade de Doenças Infecciosas das Américas (IDSA) (23) recomenda que “Pacientes com COVID-19 leve a moderado que apresentam alto risco de progressão para doença grave internados no hospital por motivos diferentes de COVID-19 também podem receber banlanivimabe/etesevimabe ou casirivimabe/indevimabe. A susceptibilidade da variante local pode ser considerada na escolha da terapia de anticorpos neutralizantes mais apropriada. Existem dados limitados sobre a eficácia de banlanivimabe/etesevimabe ou casirivimabe/indevimabe em pacientes de alto risco entre 12 e 18 anos de idade”.

O Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) (24) recomenda que “Em regiões onde as variantes do SARS-CoV-2 com suscetibilidade *in vitro* reduzida a banlanivimabe/etesevimabe são comuns, alguns membros do painel usariam preferencialmente casirivimabe/indevimabe, embora reconhecendo que não se sabe se os dados de suscetibilidade *in vitro* se correlacionam com os resultados clínicos o uso do para pacientes com COVID-19 ambulatoriais ou hospitalizados por outra causa e para pacientes com alto risco de progressão.”

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis a respeito do coquetel de anticorpos monoclonais formado por banlanivimabe e etesevimabe são preliminares e a descrição dos métodos de condução do único estudo incluído na evidência científica não foram apresentados com detalhes, sendo os dados ainda não publicados, o que afeta a avaliação sobre os resultados obtidos. Por outro lado, os dados existentes demonstram preocupações para risco de vieses.

Há importantes dados *in vitro* que sugerem que a variante predominante em mais de 90% das amostras no Brasil seja resistente a banlanivimabe/etesevimabe. Além disso, não há como prever qual a futura distribuição desta e de outras variantes no país ou afirmar qual será o resultado clínico sem testes específico em pacientes.

Além disso, há grandes barreiras logísticas para infusão do medicamento na janela terapêutica oportuna prevista, o que é crítico já que não há dados de segurança para infusão em pacientes mais instáveis (internação por outras causas ou pós-operatório que contraem infecção por COVID-19).

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 99ª reunião ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais balanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações.

Esta recomendação foi justificada pelo risco de resistência às cepas Gama (mais prevalente) e Delta (emergente), incerteza quanto aos dados não publicados do estudo BLAZE-1 e importantes limitações observadas nos dados publicados que foram analisados, e ainda, pela curta janela entre o início dos sintomas e a realização de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação do medicamento na prática clínica.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública número 65 foi realizada entre os dias 20/07/2021 e 29/07/2021. Foram recebidas seis contribuições, sendo três pelo formulário para contribuições técnico-científicas e três pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das três contribuições de cunho técnico-científico recebidas, todas disseram que acham que o medicamento deveria ser incorporado no SUS, embora nos comentários uma das indicações tenha sido para tratamento de fibrose cística e não do uso do banlanivimabe e etesevimabe.

Perfil dos participantes

Os participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de contribuições técnico-científica foram de duas pessoas físicas e uma de pessoa jurídica. A pessoa jurídica participante foi a Eli Lilly do Brasil, empresa fabricante da tecnologia avaliada. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 19 e 20.

Tabela 19. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 65, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	2 (66,6)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (50)
Profissional de saúde	1 (50)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa jurídica	1 (33,4)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (100)
Sociedade médica	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 20. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 65 no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	2 (100)
Masculino	0 (0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)



Branco	1 (50)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (50)
Preto	0 (0)
<hr/>	
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	0 (0)
40 a 59 anos	2 (100)
60 anos ou mais	0 (0)
<hr/>	
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	0 (0)
Sudeste	1 (50)
Centro-oeste	1 (50)

Evidências clínicas

Dois colaboradores enviaram contribuições sobre as evidências clínicas, sendo um de pessoas física e um de pessoa jurídica. A colaboração da pessoa física foi relativa a estudos e medicamentos relacionados ao tratamento da fibrose cística e por isso foi desconsiderada.

A empresa Eli Lilly do Brasil argumentou que corrobora com dados apresentados no relatório sobre a predominância da variante Gama (P1) no Brasil, segundo dados da rede Genômica da FIOCRUZ, e sobre os dados de estudos *in vitro* que relataram uma diminuição da eficácia dos anticorpos monoclonais em questão frente a essa variante. Contudo, chamam a atenção para o baixo número percentual de amostras positivas sequenciadas no Brasil (cerca de 0,09% do total de pessoas contaminadas no país) e que esse dado poderia impactar na capacidade de análise das linhagens em circulação e as suas mutações.

Chamam a atenção para o aumento do número de casos da variante Delta no Brasil e no mundo, e sobre a necessidade de comprovação por meio da a intensificação do sequenciamento genômico das amostras positivas. Ressaltam:

"Cumpramos esclarecer, desde já, que para esta variante Delta, dados atuais demonstraram que a combinação dos anticorpos Bamlanivimab + Etesevimab se mostrou eficaz contra pseudovírus (dados in vitro) com substituições de proteína Spike encontradas

em B.1.617.2 (Variante delta, Índia), em conformidade com a alteração de bula já submetida ao FDA.”

Em relação ao argumento do baixo número de sequenciamentos genômicos no Brasil e a possível incapacidade de análise correta das linhagens em circulação, o relatório já apresenta em sua página 35 um reconhecimento dessas variações, quando relata como foi realizada a análise de sensibilidade determinística. Ressaltou-se que devido ao caráter dinâmico do panorama genotípico das variantes circulantes no país, houve a intenção de responder a partir da prevalência de pacientes com a variante P.1, a partir de que percentual o medicamento seria considerado custo-efetivo em limiares conservadores. Essa custo-efetividade foi atingida com um parâmetro de limiar de 0,5 PIB per capita/QALY e 70% ou menos de prevalência da variante Gama entre as circulantes no Brasil. É importante também salientar que para que essa custo-efetividade se comprovasse, as variantes circulantes que aumentariam em percentual não poderiam ter resistência à associação medicamentosa proposta, como ocorre com a P1.

Esse parece ser o caso da variante Delta, que se espera que seja uma das variantes dominantes no cenário nacional em um prazo de tempo curto. Embora a empresa fabricante dos medicamentos cite uma eficácia do coquetel de anticorpos contra essa variante, que inclusive teria sido submetida ao FDA para alteração de bula, dados de estudo de Planas et al.(16) apresentam resultado contrários a esse. O estudo já havia sido citado no relatório preliminar, na Tabela 4, relatando perda da eficácia do banlanivimabe em face à variante Delta. Em pesquisa no site da FDA e do próprio fabricante não há menção em documento oficial sobre a eficácia do combinado de banlanivimabe e etesevimabe frente à variante Delta.

Avaliação econômica e Impacto orçamentário

Apenas a empresa Eli Lilly do Brasil enviou contribuição quanto à avaliação econômica e para impacto orçamentário, reafirmando o custo do tratamento com os três frascos de medicamentos (1 frasco de 20ml de banlanivimabe 700mg + 2 frascos de 20ml de etesevimabe 1.400mg) por U\$ 1.050,00. Esse valor já foi o utilizado como preço proposto para incorporação nas avaliações econômica e de impacto orçamentário, portanto não há alteração relativa a esses aspectos.

Contribuição além dos aspectos citados

A empresa Eli Lilly do Brasil enviou uma contribuição específica ao tópico “Aspectos Éticos” que apresentou a redação: *“A depender do subgrupo de eleição, o volume oferecido do medicamento não é suficiente para uma parcela significativa dos indivíduos elegíveis, gerando problemas de equidade”*. A empresa ressalta que:



“[...] a Eli Lilly reafirma que o quantitativo sugerido, qual seja, 30.562 frascos de Bamlanivimab, e 61.124 frascos de Etesivimab em um ano, foram decorrentes de estimativa calculada pelo i. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS, em correspondência eletrônica encaminhada à empresa em 27 de maio de 2021.”

Esse número seria o correspondente, segundo a DGITIS, a pacientes com três fatores de risco e não vacinados em um ano. A empresa informa que pode fornecer volumes adicionais, caso haja interesse do Ministério da Saúde, mas não apresenta que volume seria esse.

Segundo o próprio relatório, este número foi obtido, nos quatro primeiros meses de 2021, por meio de identificação do número de pacientes, idosos e não idosos, portadores de três ou mais fatores de risco e com diagnóstico de COVID-19 no Brasil. Destes pacientes, foram subtraídos os vacinados e, posteriormente, calculado uma incidência anual proporcional aos meses avaliados. O número de pacientes obtido foi de 30.651 pacientes.

A afirmação do tópico aspectos éticos apresenta a informação de inequidade para uma parcela de indivíduos, a depender do subgrupo de eleição de uso dos medicamentos. Para o cálculo foi utilizado o pressuposto de idosos e não idosos com três ou mais fatores de risco, porém, se a decisão do uso recaísse para um subgrupo com menos fatores de risco, o número de elegíveis subiria além do previsto.

15.2 Contribuições de experiência ou opinião

Das contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, nenhuma das três foi analisada, pois todas foram sobre relatos de outras doenças ou experiências com outros medicamentos. Ao descrever as experiências com a tecnologia avaliada ou com outras medicações para a doença citada, o paciente relatou situações para tratamento de fibrose cística; o interessado no tema, para tratamento de câncer de próstata e o profissional de saúde relatou uso de inibidores de puberdade precoce.

Perfil dos participantes

Os participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de experiência ou opinião foram de pessoas físicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 21 e 22.

**Tabela 21.** Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 65, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3 (100)
Paciente	1 (33,3)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	1 (33,3)
Interessado no tema	1 (33,3)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)

Tabela 22. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 65, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	2 (67)
Masculino	1 (33)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	3 (100)
Indígena	0 (0)
Pardo	0 (0)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	0 (0)
40 a 59 anos	1 (33)
60 anos ou mais	2 (67)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	0 (0)
Sudeste	3 (100)
Centro-oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)



15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, a qual foi desfavorável à incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais banlanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações. Os dados de eficácia in vitro frente às cepas gama e delta não modificaram, mostrando resistência frente ao coquetel medicamentoso, o custo do medicamento permaneceu o mesmo, e a ausência de dados sobre segurança em indivíduos previamente vacinados ainda se fez presente. Com isso considerou-se que não foram apresentadas novas evidências que pudessem mudar a avaliação do cenário.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do coquetel de anticorpos monoclonais banlanivimabe/etesivimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações. Os membros da Conitec consideraram que todas as evidências já haviam sido analisadas no relatório preliminar e que não foi apresentada nenhuma nova informação, nem mudança de custo, que pudesse alterar a recomendação encaminhada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 652/2021.

17. DECISÃO

18. REFERÊNCIAS

1. FDA- US Food & Drug Administration. Emergency Use Authorization 094 [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/145801/download>
2. ANVISA - Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos. Relatório Técnico 11856 - MEDICAMENTOS - Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 - banlanivimabe + etesevimabe.
3. European Medicines Agency EMA. EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab) [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
4. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. abril de 2021;9(4):407–18.
5. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 7 de maio de 2020;382(19):1851–2.
6. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 18 de novembro de 2020;7(4):365–72.
7. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, organizador. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2020;NEJMcp2009575.
8. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid re-positive patients: A literature review. *J Med Virol*. 5 de setembro de 2020;jmv.26491.
9. Laferl H, Kelani H, Seitz T, Holzer B, Zimpernik I, Steinrigl A, et al. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. *Infection* [Internet]. 6 de outubro de 2020 [citado 7 de outubro de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-020-01530-4>
10. McKie AM, Jones TPW, Sykes C. Prolonged viral shedding in an immunocompetent patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. outubro de 2020;13(10):e237357.
11. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper respiratory tract levels of SARS-CoV-2 RNA and duration of viral RNA shedding do not differ between patients with mild and severe/critical COVID-19. *J Infect Dis*. 6 de outubro de 2020;jiaa632.
12. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 13 de julho de 2020;
13. Vasques Nonaka CK, Miranda Franco M, Gräf T, Almeida Mendes AV, Santana de Aguiar R, Giovanetti M, et al. Genomic Evidence of a Sars-Cov-2 Reinfection Case With E484K Spike Mutation in Brazil [Internet]. *LIFE SCIENCES*; 2021 jan [citado 25 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202101.0132/v1>
14. Rede Genômica Fiocruz [Internet]. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>
15. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 de fevereiro de 2021;325(7):632–44.



16. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals [Internet]. Microbiology; 2021 maio [citado 31 de maio de 2021]. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.26.445838>
17. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM - Conjuntos de dados - Open Data [Internet]. [citado 19 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>
18. Saúde Brasil M da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;117–117.
19. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Int Rep. 1o de agosto de 2020;5(8):1149–60.
20. Padula W V., Malaviya S, Reid NM, Tierce J, Alexander GC. Economic Value of Treatment and Vaccine to Address the COVID-19 Pandemic: A U.S. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. SSRN Electron J. 3 de junho de 2020;
21. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 17 de fevereiro de 2021;93(2):1013–22.
22. Maria Angelica Borges dos Santos – ENSP/FIOCRUZ, Marina Ferreira de Noronha – ENSP/FIOCRUZ, Raulino Sabino da Silva – ENSP/FIOCRUZ. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional [Internet]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
23. Infectious Diseases Society of America IDSA. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
24. National Institutes of Health NIH. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products [Internet]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/>
25. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
26. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
27. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
28. Acompanhe a 8a Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/acompanhe-a-8a-reuniao-extraordinaria-da-diretoria-colegiada>
29. Ministério da Saúde. Alerta Monitoramento de Horizonte Tecnológico - Banlanivimabe em monoterapia e em terapia combinada com etesevimabe para o tratamento da Covid-19. 2021 p. 32.
30. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
31. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 18 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>



32. Gilead Sciences. A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734TM) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 abr [citado 12 de maio de 2021]. Report No.: NCT04501952. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501952>

