

Casirivimabe/imdevimabe para pacientes 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 do relatório

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

Andressa Araujo Braga

Bruno Monteiro Barros

Bernardo Tura

Carlos Alberto da Silva Magliano

Márcia Gisele Santos da Costa

Marisa Santos

Milene Rangel da Costa

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Luciene Ferreira Gaspar Amaral

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Stéfani Sousa Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto dos 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	12
Figura 2. Avaliação do risco de viés Risco de viés.	25
Figura 3. Esquema representativo do Modelo utilizado para análise da custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para COVID-19.	29
Figura 4. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do REGNCOV-2.	36
Figura 5. Avaliação do Risco de viés pós consulta pública.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	20
Tabela 2. Desfechos chave de eficácia na análise preliminar do ensaio clínico NCT4425629.	21
Tabela 3. Desfechos de segurança na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	22
Tabela 4. Desfechos de eficácia para a coorte 1, da fase 3 do ensaio clínico NCT04425629.	23
Tabela 5. Desfecho Internação/morte por COVID-19 nos Subgrupos até o 29º dia de acompanhamento (Fonte Dados enviados pelo fabricante).	23
Tabela 6. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para Covid-19.	28
Tabela 7. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	32
Tabela 8. Parâmetros utilizados para cálculo do custo dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo.	33
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento REGNcov-2.	35
Tabela 10. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.	36
Tabela 11. Estimativa dos custos da internação em unidade de tratamento intensivo.	37
Tabela 12. Estimativa do percentual de pacientes vacinados no Brasil.	37
Tabela 13. Total de pacientes não vacinados, com três ou mais fatores de risco, diagnosticados com Covid-19.	38
Tabela 14. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.	38
Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.	39
Tabela 16. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 35, de acordo com a origem.	46
Tabela 17. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 35, no formulário técnico-científico...46	
Tabela 18. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 35, de acordo com a origem.	51
Tabela 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 35, no formulário técnico-científico...52	



LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19.....	16
Quadro 3. Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.	17
Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	18
Quadro 5. Desfechos de segurança e eficácia considerados na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.	20
Quadro 6. Certeza das evidências de acordo com a ferramenta GRADE.....	27
Quadro 7. 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.	41
Quadro 8. 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.	43

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença.....	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	28
7.1 Análise de custo-efetividade	28
7.2 Análise de impacto orçamentário	36
8. ACEITABILIDADE.....	40
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	40
10. ASPECTOS ÉTICOS	40
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	41
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	44
15. CONSULTA PÚBLICA.....	45
15.1 Contribuições técnico-científicas	45
15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	51
15.3 Avaliação global das contribuições.....	55
16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	56
17. REFERÊNCIAS	57

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação emergencial da incorporação do casirivimabe/imdevimabe para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 de alto risco para complicações, no SUS, demandada pelo Ministro de Estado da Saúde. 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 casirivimabe/imdevimabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Casirivimabe/imdevimabe

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. De acordo com dados brasileiros, o risco de morte por COVID-19 aumenta com o número de fatores de risco que o paciente apresenta, sendo igual a 17% em pacientes com 2 fatores de risco e 76% na presença de 8 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 casirivimabe e imdevimabe 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 casirivimabe/imdevimabe é eficaz, segura e custo-efetiva em pacientes de alto risco infectados com SARS-CoV-2?

Evidências clínicas: Uma parte dos dados não foi publicado o que implica em importantes limitações para avaliação da qualidade metodológica. O nível de certeza nas evidências foi considerado muito baixo. 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, sendo que grande parte das estimativas é baseada em análise de subgrupos não randomizados. 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: Dentro de um cenário ideal, o medicamento é dominante para o caso base de paciente obeso sem vacinação.

Análise de impacto orçamentário: O impacto estimado para tratar pacientes com 3 ou mais fatores de risco, gera uma economia anual estimada em R\$ 76.712.466,75.

Recomendações internacionais: O medicamento só foi recomendado até o momento por uma Diretriz do *National Institutes of Health* (NIH-EUA).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas quatorze tecnologias potenciais para a indicação clínica, dentre elas, seis anticorpos monoclonais e doze antivirais.

Considerações finais: Os dados são preliminares e os descrição dos métodos de condução do estudo não foram apresentados com detalhes, sendo os dados ainda não publicados, o que afeta a avaliação sobre os resultados obtidos. Dados existentes demonstram alto risco de viés. Há um provável efeito de redução de internação e consequentemente óbitos na população com fatores de risco. Porém, não há dados sobre segurança e eficácia em pessoas previamente vacinados. 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, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 13 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e com alto risco para complicações da infecção respiratória. A evidência apresentou incertezas importantes quanto a eficácia e segurança da tecnologia e, além disso, foi identificada dificuldade em captar a população indicada para seu uso, uma vez que o tempo recomendado para início do

tratamento seria menor que o alcançado na prática clínica, dificultando aplicação no melhor momento do cuidado e resultando em riscos à saúde do indivíduo. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 32 contribuições, sendo 11 técnico-científicas e 21 sobre experiência ou opinião. A grande maioria destas discordou da recomendação inicial da Conitec. A Roche, importadora do medicamento, apresentou um *preprint* do estudo de fase 3 com os resultados da coorte 1 (pacientes com idade igual ou maior a 18 anos). Não houve mudança em relação aos dados não publicados já descritos no relatório preliminar. Foi realizada nova avaliação do risco de viés, cujo resultado se manteve (alto risco). Foi oferecido pela empresa o aporte gratuito de 600.000 (seiscentos mil) unidades de testes rápidos de forma a contribuir com a logística de administração do medicamento. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 10 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e com alto risco para complicações da infecção respiratória. Os membros da Conitec consideraram a vacinação de indivíduos com fatores de risco já praticamente concluída, a estreita janela de oportunidade para utilização do medicamento que afeta também a capacidade de distribuição, e a incerteza da evidência com alto risco de viés. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 630/2021.

4. INTRODUÇÃO

O presente relatório de recomendação foi elaborado em regime emergencial a pedido do Ministro de Estado da Saúde frente à gravidade da pandemia de COVID-19 e ao registro de emergência do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O documento baseia-se em dados não publicados e em material consultado no livro eletrônico Uptodate (<https://www.uptodate.com>), e os relatórios do FDA(1), ANVISA(2) e da EMA(3,4). 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(5), 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 (6). 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 (7).

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 (8). 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.

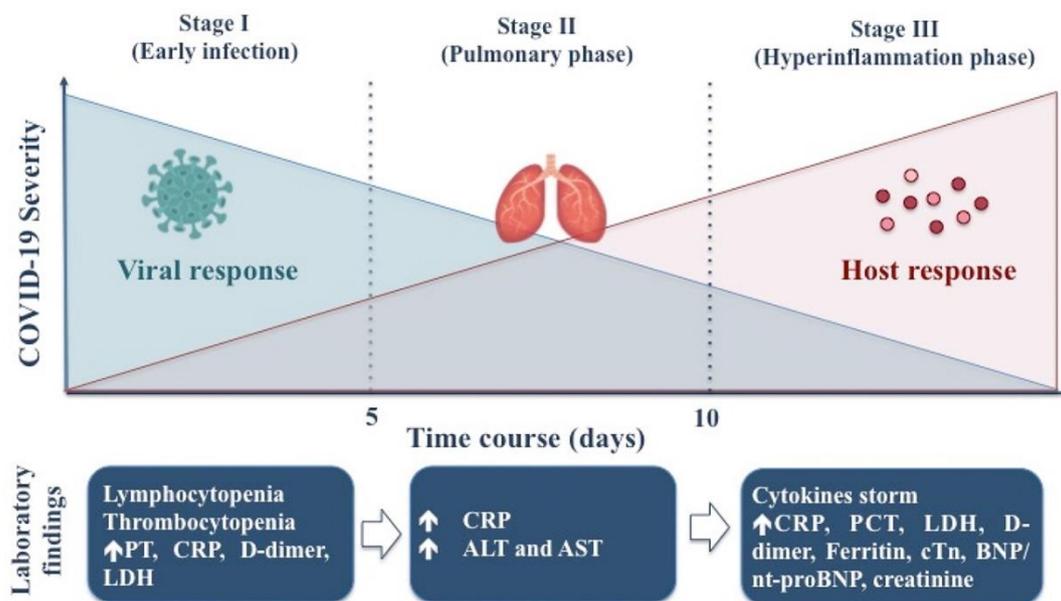


Figura 1. História natural da COVID-19
 Fonte: Reproduzido de Caccio et al (7)

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 cointervenções, 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, muitos 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 negatização da eliminação viral poderia ser um candidato interessante à desfecho substituto, mas sua relevância é questionada uma vez que muitas partículas detectadas por RT-PCR não são infectantes(9,10) e a duração da eliminação viral não tem uma relação direta (11,12) com desfechos duros como morte e duração da ventilação mecânica. Outro ponto da fisiopatogenia 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-existentes, além de não neutralizarem uma nova infecção pelo mesmo agente, facilitam a invasão viral gerando uma nova infecção com maior gravidade (13).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A presente tecnologia (casirivimabe/imdevimabe) está indicada para uso hospitalar em paciente comprovadamente infectados pelo SARS-CoV-2 em estádios iniciais da doença, com elevado risco de complicações e sem necessidade de uso de oxigênio suplementar. O quadro 1 apresenta as principais características da tecnologia

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	casirivimabe/imdevimabe
Nome comercial	REGN-CoV-2®
Apresentação	Composto com 2 anticorpos monoclonais casirivimabe e imdevimabe em solução para infusão contendo 1 frasco-ampola com 1.332 mg de casirivimabe, e 1 frasco-ampola com 11,1 ml contendo 1.332 mg de imdevimabe
Detentor do registro	Não está registrado no Brasil, possui autorização de uso emergencial.
Fabricante	Fabricante Fabricado por: Genentech Inc, Hillsboro, EUA. Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos e pacientes pediátricos (12 anos de idade ou mais que pesem no mínimo 40 kg) que não necessitam de suplementação de oxigênio, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e que apresentam alto risco de progressão para COVID-19 grave.
Indicação proposta	Adultos não vacinados para COVID-19 e que possuam pelo menos um fator de risco para COVID-19 grave
Posologia e Forma de Administração	600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe administrados juntos como uma infusão intravenosa única em ambiente hospitalar
Patente	Não há patente registrada

Fonte: Bula provisória fornecida pelo demandante

Contraindicações: Hipersensibilidade a casirivimabe ou imdevimabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula, pacientes com quadro de COVID-19 grave ou que necessitem de suplementação de oxigênio.

Cuidados e Precauções: Deve ser aplicado em ambiente hospitalar.

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, urticária.

Aspectos regulatórios: Em novembro de 2020, CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE recebeu autorização de uso emergencial na agência regulatória americana *U. S. Food and Drug Administration (FDA)* (1). O uso foi autorizado para o tratamento de COVID-19 leve a moderada em pacientes adultos e pediátricos (≥ 12 anos), com peso corporal ≥ 40 kg, diagnóstico confirmado por testagem direta do SARS-CoV-2 e alto risco de progressão para doença grave ou hospitalização. Segundo definição do FDA, o alto risco compreende a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

- Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 35 ;
- Doença renal crônica;
- Diabetes;
- Doença imunossupressora;
- Tratamento atual com medicamentos imunossupressores;
- Idade ≥ 65 anos;
- Idade ≥ 55 anos com doença cardiovascular OU hipertensão OU doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)/outra doença pulmonar crônica;
- Idade de 12 a 17 anos e IMC $\geq 85^{\text{º}}$ percentil para a sua idade e sexo de acordo com os gráficos da CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) OU doença falciforme OU doença cardíaca adquirida/congênita OU distúrbios do neurodesenvolvimento (ex.: paralisia cerebral) OU dependência por alguma tecnologia médica (ex.: traqueostomia, gastrostomia, ventilação de pressão positiva não relacionada à COVID-19) OU asma, via aérea reativa ou outra doença respiratória crônica que requeira uso diário de medicamentos para controle.

Em 20 de abril de 2021, a Anvisa autorizou o uso emergencial (2) do medicamento para pacientes adultos e pediátricos (idade ≥ 12 anos) com COVID-19 leve à moderada, não-hospitalizados e que não necessitam de oxigênio suplementar, com diagnóstico confirmado por laboratório e alto risco de progressão para doença grave. O alto risco foi definido por critérios semelhantes aos do FDA. A dose aprovada pela Anvisa é de 1.200 mg (600 mg de casirivimabe e 600 mg de imdevimabe), diferente



daquela aprovada pelo FDA que é de 2.400 mg (1.200 mg de casirivimabe e 1.200 mg de imdevimabe), devendo ser administrada exclusivamente em ambiente hospitalar.

Em fevereiro de 2021, por sua vez, a agência regulatória europeia *European Agency Medicine* (EMA) emitiu um parecer de opinião harmonizada à nível da União Europeia sobre a eficácia e a segurança do medicamento. Esse parecer poderá ser utilizado pelos Estados Membros para tomada de decisão sobre o uso dos anticorpos no tratamento da COVID-19 (3). Após revisão das evidências disponibilizadas pelo fabricante, a agência conclui que casirivimabe/imdevimabe poderia ser considerado como uma opção para o tratamento de COVID-19 confirmada em pacientes com idade ≥ 12 anos, que não requerem oxigênio suplementar devido à COVID-19 e que têm alto risco de progressão para doença severa. Na União Europeia, o alto risco foi definido pela presença (mas não se limita) de um dos seguintes critérios (4):

- Idade avançada;
- Obesidade;
- Doença cardiovascular, incluindo hipertensão;
- Doença pulmonar crônica, incluindo asma;
- Diabetes mellitus tipo 1 ou 2;
- Doença renal crônica, incluindo pacientes em hemodiálise;
- Doença hepática crônica;
- Imunossupressão baseada na avaliação do prescritor (ex.: tratamento oncológico, transplante de medula ou outros órgãos, deficiências imunes, HIV não adequadamente controlado ou com evidência de AIDS, anemia falciforme, talassemia, e uso prolongado de medicamentos imunossupressores.

Entre fevereiro e março de 2021, também foi concedida autorização de uso emergencial do medicamento pelas agências da Itália, República Tcheca, Alemanha, França e Islândia. Além disso, o medicamento está em avaliação pelo Canadá. Casirivimabe/imdevimabe ainda não possui registro definitivo em nenhum país.

A combinação dos anticorpos não foi autorizada em nenhuma das agências para os seguintes casos: pacientes hospitalizados, que requerem oxigenoterapia ou que apresentam aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal (em todos os casos devido à COVID-19) ou em pacientes com oxigenoterapia crônica devido à comorbidade subjacente não relacionada à COVID-19.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança do medicamento casirivimabe/imdevimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do casirivimabe/imdevimabe no tratamento e/ou prevenção da COVID-19. Na segunda etapa foi realizada busca em bases de dados de literatura a fim de identificar publicações sobre os resultados dos ensaios clínicos identificados na etapa 1.

A busca no ClinicalTrials.gov foi realizada com os termos “casirivimab”, “REGN10933”, “imdevimab”, “REGN10987”, “casirivimabe/imdevimabe” e “REGEN-COV”. Foram identificados 6 ensaios clínicos que são apresentados no quadro 2. Dentre esses, identificou-se o estudo NCT04425629 cujos resultados preliminares estão embasando as solicitações de uso emergencial apresentadas às agências regulatórias. Por isso, ele será descrito com mais detalhes a seguir.

Quadro 2. Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov para avaliação do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19.

Código	Fase	Intervenção	População (n estimado)	Status (Término)
NCT04426695	Fase 1-3	Casevimabe + Imdevimabe IV para tratamento de COVID-19	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=6900)	Recrutando (abril/2021)
NCT04425629 (R10933-10987-COV-2067)	Fase 1-3	Casevimabe + Imdevimabe em diferentes doses IV para tratamento de COVID-19	Pacientes adultos ambulatoriais sintomáticos (n=6420)	Recrutando (agosto/2021)
NCT04840459	Fase 2	Casevimabe + Imdevimabe IV para tratamento de COVID-19	Pacientes adultos e pediátricos com COVID-19 moderada a grave, com alto risco de progressão para doença grave ou hospitalização (n=1000)	Recrutando (janeiro/2022)
NCT04666441	Fase 2	Casevimabe + Imdevimabe em diferentes doses IV e SC para tratamento de COVID-19	Pacientes adultos ambulatoriais de baixo risco (n=1164)	Ativo, ainda não recrutando (agosto/2021)
NCT04381936 (RECOVERY)	Fase 2/3	Casevimabe + Imdevimabe IV para tratamento de COVID-19	Pacientes adultos e pediátricos hospitalizados com COVID-19 e pneumonia (n=40000)	Recrutando (dezembro/2031)
NCT04452318	Fase 3	Casevimabe + Imdevimabe SC e IM para prevenção de infecção por SARS-COV-2	Indivíduos adultos e pediátricos em contato domiciliar com pessoas infectadas (n=3750)	Ativo, ainda não recrutando (abril/2021)

Fonte: ClinicalTrials.gov

Legenda - IM: intramuscular; IV: Intravenosa; SC: Subcutânea

O ensaio NCT04425629, também identificado pelo código R10933-10987-COV-2067, foi concebido e financiado pela *Regeneron Pharmaceuticals*(14) . É um ensaio clínico adaptativo fase 1-3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado, cujo objetivo é avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da combinação de casirivimabe e

imdevimabe para o tratamento de pacientes (≥ 18 anos) com COVID-19, sintomáticos e não-hospitalizados. Nas fases 1 e 2, está sendo avaliada a eficácia virológica do uso combinado dos anticorpos na redução da carga viral de SARS-CoV-2. Já a fase 3, incluiu três coortes de participantes: (i) pacientes com idade ≥ 18 anos (exceto gestantes) para avaliação da eficácia clínica medida como frequência de hospitalizações relacionadas à COVID-19 ou por todas as causas de morte; (ii) pacientes com idade < 18 anos (exceto gestantes) para avaliação da segurança e tolerabilidade e para caracterização da concentração sanguínea de casirivimabe/imdevimabe ao longo do tempo; e (iii) pacientes com idade ≥ 18 anos (incluindo gestantes) para avaliação da segurança e tolerabilidade. Os participantes foram randomizados para três braços:

- Experimental: casirivimabe + imdevimabe em baixa dose, administrado por via intravenosa em dose única;
- Experimental: casirivimabe + imdevimabe em alta dose, administrado por via intravenosa em dose única;
- Comparador: placebo, administrado por via intravenosa em dose única.

Os critérios de inclusão de pacientes foram: (i) teste diagnóstico positivo para SARS CoV-2 (teste molecular de antígeno validado, usando amostra nasofaríngea, nasal ou salivar, coletada em até 72 horas antes da randomização); (ii) sintomas consistentes com COVID-19 (febre, tosse ou falta de ar, determinado pelo examinador e com início em até sete dias antes da randomização); (iii) manutenção de saturação de oxigênio $\geq 93\%$, respirando em ar ambiente; (iv) sem uso prévio ou atual de medicamentos para o tratamento da doença (ex.: plasma convalescente, corticosteroides sistêmicos); e (v) sem hospitalização prévia ou atual devido à COVID-19.

Resultados dos ensaios clínicos

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos selecionados, bem como outros tipos de estudos sobre o uso do casirivimabe/imdevimabe no tratamento da COVID-19, foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 3. Foram incluídos ensaios clínicos de fase 2 ou superior, revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos observacionais.

Quadro 3. Pergunta PICO para pergunta de pesquisa.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado por infecção de SARS-CoV-2
Intervenção	Casirivimabe (REGN10933) + imdevimabe (REGN10987)
Comparador	Sem restrição
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sem restrição

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 base de dados da Organização mundial de Saúde – OMS (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>). A busca foi realizada

em 14 de abril de 2021 e as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 4. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (13), por 2 investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade.

Foram resgatadas 69 publicações nas buscas, sendo 19 delas duplicatas. Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionadas 6 referências para leitura completa. Ao final, foi incluído um ensaio clínico fase 1 a 3 (14). Os resultados do estudo selecionado estão descritos na próxima seção.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp) AND ('casirivimab'/exp OR 'imdevimab'/exp OR 'casirivimabe/ imdevimabe'/exp)	30
Medline (via Pubmed)	(((((("SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "spike protein sars cov 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[MeSH Terms]) OR ("SARS-CoV-2" OR "spike protein sars cov 2" OR "COVID-19")) OR ("COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19")) OR ("Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Coronavirus, 2019 Novel" OR "Novel Coronavirus, 2019" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "Virus, SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Virus, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus" OR "Coronavirus, Wuhan" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2, SARS" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR ("COVID-19 virus spike glycoprotein" OR "2019-nCoV spike glycoprotein" OR "coronavirus disease 2019 virus spike glycoprotein" OR "coronavirus disease-19 virus spike glycoprotein" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike glycoprotein" OR "SARS-CoV-2 S protein" OR "SARS-CoV-2 spike protein" OR "COVID-19 virus spike protein" OR "2019-nCoV spike protein" OR "coronavirus disease 2019 virus spike protein" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein" OR "COVID-19 virus S protein" OR "spike protein, 2019 novel coronavirus" OR "spike protein, 2019-nCoV" OR "spike protein, COVID-19 virus" OR "spike protein, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "S protein, SARS-CoV-2" OR "S protein, 2019 novel coronavirus" OR "S protein, 2019-nCoV" OR "S protein, COVID-19 virus" OR "S protein, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus")) AND ((((((("REGN-COV-2" [Supplementary Concept] OR "casirivimab" [Supplementary Concept] OR "imdevimab" [Supplementary Concept]) OR ("REGN-COV-2" OR "casirivimab" OR "imdevimab")) OR ("CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE" OR "REGN10987 and REGN10933 mixture" OR "casirivimab and imdevimab" OR "casirivimab-imdevimab")) OR ("REGN-10933")) OR ("REGN-10987")) OR ("REGEN-COV")) OR ("REGEN-COV"))	24
Base de dados da OMS	"REGN-COV-2" OR "casirivimab" OR "imdevimab"	15
Total de referências selecionadas (estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados)		1

Descrição do estudo pivotal incluído

Weinreich et al. (2021) (14)

O estudo relata os resultados de uma análise preliminar prevista em protocolo referente ao ensaio clínico NCT04425629 (R10933-10987-COV-2067), sendo a única publicação que apresenta a descrição completa da metodologia adotada (protocolo do estudo disponibilizado na íntegra como material suplementar). Esta análise considerou os dados coletados até setembro de 2020 relativos aos primeiros 275 pacientes incluídos no estudo, sendo 72 da fase 1 e 203 da fase 2. O objetivo da análise foi avaliar a segurança e a eficácia do REGN-CoV-2, compreender a história natural do COVID-19 em pacientes ambulatoriais e refinar os desfechos para as análises subsequentes.

Ressalta-se que a empresa enviou os dados finais do estudo com análise pós-hoc do desfecho composto internação/morte ao Ministério da Saúde. Assim, frente à urgência da análise, foram aproveitados, com autorização do DGITIS/MS, os seguintes documentos enviados pelo demandante os quais foram incorporados ao corpo do parecer: “Nota Técnica casirivimabe/imdevimabe” e relato de resultados não publicados. A análise completa que inclui 4.567 indivíduos tratados será apresentada na seção Resultados enviados pelo demandante.

No estudo de Weinreich et al. (2021) (14), os participantes foram randomizados (1:1:1) para receber placebo, casirivimabe/imdevimabe em baixa dose [2,4 g (1.200 mg de casirivimabe + 1.200 mg de imdevimabe)], ou REGN-CoV-2 em alta dose [8,0 g (4.000 mg de casirivimabe + 4.000 mg de imdevimabe)]. Foi realizada sorologia para a detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2 preexistentes para todos os participantes, os quais foram classificados em soropositivo e soronegativo. No entanto este dado não foi considerado na estratificação da randomização.

Os desfechos chaves considerados na análise preliminar estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5. Desfechos de segurança e eficácia considerados na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

DESFECHOS DE EFICÁCIA VIROLÓGICA	
Alteração da média ponderada pelo tempo na carga viral (\log_{10} cópias/mililitro)	<ul style="list-style-type: none"> linha de base (dia 1) até o dia 7 RT-PCR de <i>swab</i> nasofaríngeo de participantes soronegativos
DESFECHOS DE EFICÁCIA CLÍNICA	
Proporção de pacientes com ≥ 1 visita com atendimento médico relacionada com COVID-19*	<ul style="list-style-type: none"> Até o dia 29 População total e subgrupo de pacientes soronegativos
DESFECHOS DE SEGURANÇA	
EA que ocorreram ou pioraram durante o período de observação (Fase 1)	<ul style="list-style-type: none"> Grau 3 e 4
EA graves que ocorreram ou pioraram durante o período de observação (Fase 1 e 2)	<ul style="list-style-type: none"> Graves
EA de interesse especial	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade ou reação relacionada à infusão grau 2 ou superior

*Teleconsulta, consultas presenciais ao consultório médico, serviço de urgência ou emergência e hospitalização

Legenda: EA: Evento adverso; RT-PCR: reverse-transcriptase – *polymerase-chain-reaction*

Entre os 275 participantes randomizados, 269 receberam casirivimabe/imdevimabe ou placebo e 252 finalizaram o ensaio. Na linha de base, 228 (83%) participantes receberam diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 no teste de RT-PCR.

A mediana do número de dias entre a randomização e o início dos sintomas foi de 3 dias. Dos pacientes randomizados, 16% possuíam RT-PCR negativo ou indeterminado, gerando a necessidade de uma análise modificada (mFAS). Cerca de 45% dos pacientes não possuíam fatores de risco.

Em relação ao status sorológico, 23(45%) eram soropositivos, 113 (41%) soronegativos e 39 (14%) tinham *status* sorológico desconhecido. A idade média dos participantes foi de 44 anos (18-81), sendo que 32% tinham mais de 50 anos e 7% tinham mais de 65 anos. As demais características da linha de base dos participantes estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Características da linha de base na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

Característica	CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE			Placebo (n=93)	Total (n=275)
	Baixa dose (n=92)	Alta dose (n=90)	Total (n=182)		
Idade (Mediana/IQR)	43,0 (33,5–51,0)	44,0 (36,0–53,0)	43,0 (35,0–52,0)	45,0 (34,0–54,0)	44,0 (35,0–52,0)
Sexo masculino (n/%)	46 (50)	38 (42)	84 (46)	50 (54)	134 (49)
Raça (Branco) (n/%)	74 (80)	78 (87)	152 (84)	72 (77)	224 (81)
IMC	30,39 \pm 6,578	30,63 \pm 7,216	30,51 \pm 6,874	29,73 \pm 7,149	30,25 \pm 6,961
Obesidade (n/%)	39 (42)	42 (47)	81 (45)	34 (37)	115 (42)
Anticorpo negativo (n/%)	41 (45)	39 (43)	80 (44)	33 (35)	113 (41)

Tempo médio de início de sintomas	5 (0–7)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)	3,0 (0–8)
Pelo menos 1 fator de risco (n/%)	57 (62)	61 (68)	118 (65)	58 (62)	176 (64)

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

Desfechos de eficácia

Os desfechos de eficácia analisados foram alteração da média ponderada pelo tempo na carga viral (log10 cópias/mililitro) e proporção de pacientes que realizaram mais de um atendimento médico motivado pelo COVID-19, o escolhido foi número de atendimentos médicos, incluindo telemedicina.

A análise de eficácia virológica considerou o subgrupo de pacientes com teste de RT-PCR positivo e sorologia negativa para os anticorpos anti-SARS-CoV-2 na linha de base. Já o desfecho de eficácia clínica foi analisado no total de pacientes (soropositivos e soronegativo). No grupo que utilizou casirivimabe/imdevimabe, 3% (6 de 182) dos pacientes realizaram uma visita médica relacionada à COVID-19, enquanto no grupo placebo esse percentual foi de 6% (6 de 93), uma diferença relativa de 49% (diferença absoluta versus placebo, -3 pontos percentuais; IC95% = -16 a 9). No subgrupo de pacientes soronegativos essa diferença percentual aumenta para 59% em relação ao placebo. Os resultados principais dos desfechos de eficácia estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Desfechos chave de eficácia na análise preliminar do ensaio clínico NCT4425629.

Característica	Baixa dose	REGN-COV2 Ata dose	Total	Placebo
Alteração na carga viral (média*/IC95%)				
População total				
Diferença vs. placebo	-0,25 (-0,60 a 0,10)	-0,56 (-0,91 a -0,21)	-0,41 (-0,71 a -0,10)	
RT-PCR+ (n)	70	73	143	78
Mudança vs. linha de base	-1,60 ± 0,14 (-1,87 a -1,32)	-1,90 ± 0,14 (-2,18 a -1,62)	-1,74 ± 0,11 (-1,95 a -1,53)	-1,34 ± 0,13 (-1,60 a -1,08)
Diferença vs. placebo	-0,25 ± 0,18 (-0,60 a 0,10)	-0,56 ± 0,18 (-0,91 a -0,21)	-0,41 ± 0,15 (-0,71 a -0,10)	
RT-PCR+ e soronegativo (n)	34	35	69	28
Mudança vs. linha de base	-1,89 ± 0,18 (-2,24 a -1,53)	-1,96 ± 0,18 (-2,33 a -1,60)	-1,94 ± 0,13 (-2,20 a -1,67)	-1,37 ± 0,20 (-1,76 a -0,98)
Diferença vs. placebo	-0,52 ± 0,26 (-1,04 a 0,00)	-0,60 ± 0,26 (-1,12 a -0,08)	-0,56 ± 0,23 (-1,02 a -0,11)	
Atendimento médico por COVID-19				
População total (n)				
n (%)	92 3 (3)	90 3 (3)	182 6 (3)	93 6 (6)
Diferença vs. placebo (IC95%)	-3 (-18 a 11)	-3 (-18 a 11)	-3 (-16 a 11)	
Soronegativo (n)				
n (%)	41 2 (5)	39 3 (8)	80 5 (6)	33 5 (15)
Diferença vs. placebo (IC95%)	-10 (-32 a 13)	-8 (-30 a 16)	-9 (-29 a 11)	

*Quadrados mínimos

Legenda - IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corporal; IQR: Intervalo Interquartilico

Desfechos de segurança

Foram incluídos 269 participantes na análise de segurança. Ambas as doses de casirivimabe/imdevimabe foram associadas a poucos eventos adversos, sendo a maioria de baixo grau de toxicidade (**Tabela 3**).

Tabela 3. Desfechos de segurança na análise preliminar do ensaio clínico NCT04425629.

Característica n (%)	CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE			Placebo (n=93)
	Baixa dose (n=88)	Alta dose (n=88)	Total (n=176)	
Qualquer EA grave	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Qualquer EA de interesse especial	0	2 (2)	2 (1)	2 (2)
Qualquer EA grave de interesse especial	0	0	0	0
Reação relacionada à infusão de grau ≥ 2 em 4 dias	0	2 (2)	2 (1)	1 (1)
Reação de hipersensibilidade de grau ≥ 2 em 29 dias	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Eventos adversos que ocorreram ou pioraram durante o período de observação:				
Grau 3 ou 4	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
Levou a morte	0	0	0	0
Levou a saída do ensaio	0	0	0	0
Levou à interrupção da infusão	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Legenda – EA: evento adverso

Resultados enviados pelo demandante

A análise completa do ensaio clínico NCT04425629 (R10933-10987-COV-2067) foi enviada pela empresa demandante e incluiu 4.567 pacientes na análise de eficácia e 5.531 pacientes nas análises de segurança.

A maioria dos eventos observados foram hospitalizações devido à COVID-19, sendo que ocorreram apenas três mortes no grupo placebo e uma morte para cada grupo de tratamento até o dia 29 do acompanhamento. Os resultados foram consistentes entre os subgrupos soronegativos, soropositivos e com carga viral $>10^6$ cópias/ml na linha de base. Os principais desfechos de eficácia são a redução do risco de internação/morte de 70,4%. O número de eventos (internação/morte) em pacientes com carga viral $\leq 10^6$ cópias/ml na linha de base foi muito pequeno para concluir contra ou a favor do benefício do tratamento.

A Tabela 4 apresenta os dados referentes à dose de 1.200mg. Os dados de redução relativa de risco foram recalculados para risco relativo com o objetivo de harmonizar com relatórios anteriores da CONITEC.

Tabela 4. Desfechos de eficácia para a coorte 1, da fase 3 do ensaio clínico NCT04425629.

Desfecho	CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE	Placebo	Redução de RR (IC 95%)
Hospitalização ou morte até o dia 29 (%)			
1.200 mg (%/n)	1,0 (7/736)	3,2 (24/748)	70,4 (31,6 a 87.1)

RR= risco relativo, IC=intervalo de confiança

A análise de subgrupos enviada pelo fabricante (Tabela 5) não possui poder amostral para algumas categorias e pode haver diferenças na gravidade entre o grupo intervenção e placebo, uma vez que a randomização não foi desenhada para esta análise.

Todas as estimativas pontuais são favoráveis à intervenção para o desfecho composto internação ou morte. O subgrupo com maior redução de risco relativo (1-risco relativo) foi o de obesos com IMC ≥ 30 kg/m² (redução relativa de 86,1%). A estimativa pontual para o subgrupo com doença pulmonar crônica também foi elevada (redução relativa de 83%) mas não houve significância estatística. Os subgrupos com maior risco basal (risco de internação/morte no braço placebo) foram: doença renal crônica (25%) e imunossuprimidos (10%) destacando-se que os dois subgrupos incluíam pequeno número de indivíduos. Os dados de redução relativa de risco foram recalculados para risco relativo com o objetivo de harmonizar com relatórios anteriores da Conitec.

Tabela 5. Desfecho Internação/morte por COVID-19 nos Subgrupos até o 29º dia de acompanhamento (Fonte Dados enviados pelo fabricante).

População	Risco Relativo (IC 95%)
Portadores de ≥ 1 fator de risco	0,2964 (0,1285-0,6837)
Idade ≥ 50 anos	0,3674 (0,1564-0,8631)
IMC** ≥ 30	0,1389 (0,0320-0,6035)
Doença cardiovascular	0,3260 (0,1202-0,8843)
Doença metabólica crônica	0,3546 (0,0734-1,7137)**
Doença renal crônica	0,5 (0,0411-6,0822)**
Doença pulmonar crônica	0,17 (0,0208-1,3961)**
Doença hepática crônica	-
Imunossuprimidos	-
Idade $\geq 55+ 1$ FR (d.cardiovascular ou respiratória crônica)	0,5198 (0,1828-1,4786)**
Alto risco incluindo idade ≥ 65 anos	0,4226 (0,1196-1,4936)**

Desfechos de segurança

A análise de segurança incluiu participantes com e sem fatores de risco para a progressão à COVID-19 grave. No geral, casirivimabe/imdevimabe foi bem tolerado e obteve perfil de segurança aceitável. Nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao tratamento, e os eventos graves foram considerados relacionados à progressão da COVID-19. Não foram observadas anormalidades laboratoriais (perfil bioquímico e hematológico) sugestivas de sinais de segurança relacionados ao tratamento.

Qualidade geral das evidências (GRADE)

A análise da qualidade global das evidências incluiu os desfechos apresentados na análise final enviada pelo fabricante, mas, no entanto, considerou-se a metodologia relatada na publicação original de Weinreich et al. (2021) (14).

Análise crítica dos dados de eficácia

Os dados de eficácia apresentam limitações, as quais são descritas a seguir:

- Os ensaios fase I/II/III foram realizados em pacientes sem vacinação prévia. Não há dados sobre eficácia e em especial segurança do uso do medicamento em pacientes vacinados.
- Não há evidências sobre a redução da mortalidade entre os pacientes que fazem uso do medicamento uma vez que o evento pode ser considerado raro entre indivíduos com doença leve a moderada. No entanto, é razoável pressupor, com base na história natural da doença, que a redução relativa de risco de internação seja semelhante à redução relativa de risco de óbitos.
- A estimativa da diferença relativa de ocorrência de internações em relação ao grupo placebo não foi estatisticamente significativa
- O desfecho composto internação/morte não está previsto no protocolo de pesquisa inicial publicado como material suplementar em Weinreich et al. (2021) (14). De acordo este protocolo, os seguintes desfechos seriam analisados até 30 dias: proporção de pacientes com consulta médica, proporção de pacientes com duas ou mais visitas médicas, número total de visitas médicas, proporção de pacientes internados em um hospital, proporção de pacientes com uma ou mais consultas ambulatoriais ou de telemedicina, proporção de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI), proporção de pacientes que requerem ventilação, dias de hospitalização, proporção de pacientes com mortalidade por todas as causas, duração dos sintomas.
- Ocorreu a quebra do sigilo de cegamento, conforme trecho descrito abaixo obtido a partir de tradução livre do artigo Weinreich:

“No entanto, devido à falta de informações a priori que nos permitiriam selecionar corretamente os desfechos, e porque certos funcionários da *Regeneron Pharmaceuticals* (que não possuíam qualquer função na condução do

estudo) tiveram acesso aos dados iniciais não cegos do estudo, conforme descrito no protocolo, nenhum teste de hipótese formal foi realizado”.

- O ensaio apresentou alto risco de viés (Figura 2) e a confiança nas evidências foi considerada muito baixa (Quadro 7) pelos seguintes aspectos:
 - Funcionários e médicos ligados à empresa que financia o estudo tiveram acesso à alocação dos pacientes. Os autores declaram que eles não participaram diretamente de nenhuma fase do estudo.
 - Características de baseline aparentemente balanceadas entre os braços, porém não foram apresentados os dados de todos os fatores de risco considerados na randomização. Apresentam apenas a distribuição dos pacientes obesos e, portanto, não é possível assegurar que não há diferenças entre os grupos.
 - Os dados referem-se apenas aos centros localizados nos EUA.
 - O status sorológico (SARS-CoV-2) dos pacientes não foi utilizado na randomização. Os autores realizaram análise de subgrupo.
 - Não apresentam informações sobre o uso concomitante de outros medicamentos pelos pacientes.
 - Resultados são preliminares e não foi realizado teste de hipóteses formal o que impede a generalização dos achados.
 - O desenho de estudo é adaptativo e prevê algumas modificações durante a sua realização. Foram realizadas 5 modificações de protocolo antes da análise provisória, a saber: mudanças em critérios de inclusão e exclusão de pacientes e desfechos estudados. A inclusão de crianças ocorreu após o início do estudo.

<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
REGN-COV2	Placebo	Média da carga viral ponderada pelo tempo	+	!	+	!	!	+	+
		Atendimento médico devido a piora dos sintomas	+	!	+	+	+	+	+

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
+ Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvio das intervenções pretendidas
 D3 Dados faltantes
 D4 Avaliação do desfecho
 D5 Seleção de resultados relatados

Figura 2. Avaliação do risco de viés Risco de viés.

A Sociedade de Doenças Infecciosas das Américas (IDSA) não recomenda o uso do REGN-CoV-2 frente a limitação dos dados disponíveis.

O Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) recomenda o uso do REGN-CoV-2 para pacientes com COVID-19 ambulatoriais ou hospitalizados por outra causa e para pacientes com alto risco de progressão.

Não foram localizadas outras diretrizes.

Balanco 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. A janela de infusão do medicamento é curta, oferecendo risco de aplicação em pacientes que apresentem agravamento do quadro clínico em poucas horas. Apesar de aprovada para uso até o 10º dia do início dos sintomas, em teoria, o medicamento deveria ser oferecido o mais rapidamente possível, idealmente até o 5º dia do início dos sintomas.

O coquetel casirivimabe/imdevimabe, 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. A doença 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.

Quadro 6. Certeza das evidências de acordo com a ferramenta GRADE.

Pergunta: Casirivimabe/imdevimabe comparado a cuidado padrão para COVID-19

						Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº n	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	casirivimabe/imdevimabe	cuidado padrão	Risco Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Internação/morte (seguimento: média 30 dias)

ECR	11 muito grave ^a	não grave	muito grave	grave ^b	nenhum	7/736 (1.0%)	24/748 (3.2%)	RR 0.296 (0.129 para 0.684)	23 menos por 1.000 (de 28 menos para 10 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
-----	--------------------------------	-----------	-------------	--------------------	--------	--------------	---------------	---------------------------------------	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

^aFuncionários e médicos ligados à empresa que financia o estudo tiveram acesso à alocação dos pacientes, características de baseline aparentemente balanceadas entre os braços porém não foram apresentados os dados de todos os fatores de risco considerados na randomização, apresentam apenas a distribuição dos pacientes obesos, portanto não é possível assegurar que não há diferenças entre os grupos, o status sorológico (SARS-CoV-2) dos pacientes não foi utilizado na randomização, os autores realizaram análise de subgrupo, não apresentam informações sobre o uso concomitante de outros medicamentos pelos pacientes, o desenho de estudo é adaptativo e prevê algumas modificações durante a sua realização, foram realizadas 5 modificações do protocolo de estudo inicial.

^bDesfecho internação apresenta amplo IC. Desfecho óbito com reduzido tamanho amostral

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge®. Um modelo de microsimulação com dados individuais com 7 estados de transição foi construído baseado nas informações do SIVEP-GRIPE. Foram considerados ciclos diários em que 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.

É importante destacar que o modelo se baseou no pressuposto que todos que necessitem de UTI terão acesso, gerando custos no braço comparador maiores do que os reais. A equipe considerou antiético estimar custos de mortes em residência ou em unidades pré-hospitalares. Outro pressuposto importante foi o ajuste da tabela SIGTAP por um fator de 2,8 conforme interpretação pela equipe do documento Contas do SUS na Perspectiva da Contabilidade Internacional(15).

Optou-se por selecionar apenas um fator de risco com o objetivo de simplificar o modelo. O fator escolhido foi obesidade definida como IMC ≥ 30 kg/m². Este fator foi selecionado por apresentar melhor desempenho na análise de subgrupos e devido ao fato de que uma boa parte dos indivíduos obesos ainda não terem sido vacinados.

Na tabela são apresentados os estados de transição do modelo, e respectivas descrições, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A informação entre parêntese significa que a permanência naquele estado não foi dada por uma probabilidade diária, mas sim, pela média de dias segundo características de idade e obesidade do paciente. A Figura 4 apresenta o esquema geral do modelo.

Tabela 6. Estados de transição do modelo de custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para Covid-19.

Estados de Transição	Descrição	Possíveis transições
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

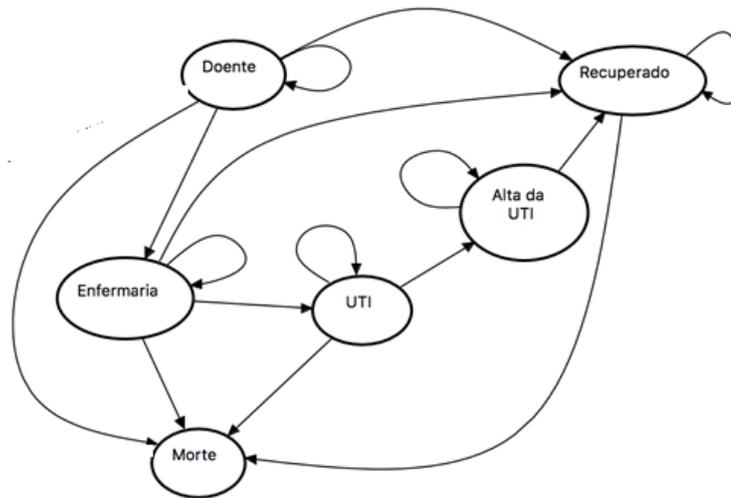


Figura 3. Esquema representativo do Modelo utilizado para análise da custo-efetividade do casirivimabe/imdevimabe para COVID-19.

Fonte de dados

Os dados utilizados neste modelo foram obtidos a partir de quatro fontes diferentes:

- 1- Dados sobre pacientes com COVID-19 em tratamento ambulatorial: Sistema de informações e-SUS, a partir dos arquivos das notificações de síndrome gripal;
- 2- Dados sobre pacientes internados: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), a partir dos arquivos da base de síndrome respiratória aguda grave;
- 3- Dados sobre mortalidade geral: Sistema de informações sobre mortalidade (SIM/SUS).
- 4 - Dados sobre o tamanho da população brasileira: IBGE

Todos os dados foram obtidos no dia 09/12/2020 em seus formatos originais e assim arquivados para serem analisados. Foram selecionados os casos de COVID-19 segundo as definições dos sistemas e com idades entre 18 e 80 anos.

Determinação do risco de morte

O risco de morte geral no ano de 2019 foi calculado pela razão entre o número de óbitos obtidos no SIM/SUS no ano de 2019 na faixa etária entre 18 e 80 anos e a projeção populacional do IBGE para o mesmo período e faixa etária. A escolha do ano de 2019 se deu pelo fato de que este ser o último ano cujos dados encontram-se completos no SIM/SUS e por não incluir mortes por COVID-19, possibilitando, assim, 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 mortes de pacientes por COVID-19 ocorridos no curso da doença obtidos no e-SUS e o número total de casos ambulatoriais obtidos na mesma base. O risco foi estratificado por idade e foram geradas as tabelas para as distribuições de probabilidade a serem utilizadas na análise de sensibilidade do modelo econômico.

O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de óbitos ocorridos entre pacientes internados por COVID-19 obtidos na base SIVEP-Gripe e o total de casos internados obtidos na mesma base. Devido à incompletude dos dados utilizados, foi atribuído o valor 0,5 às estimativas faltantes a fim de possibilitar a estimação dos parâmetros da distribuição de probabilidades a serem empregadas na análise de sensibilidade.

Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de pacientes com COVID-19 hospitalizados registrados no SIVEP-Gripe e o número total de casos de COVID-19 obtidos a partir do e-SUS e SIVEP-Gripe.

O risco de internação em unidades de tratamento intensivo foi estimado pela razão entre o número de casos submetidos a tratamentos intensivos no curso da doença obtidos a partir do SIVEP-Gripe e o total de casos internados em enfermaria obtidos a partir da mesma base de dados.

Determinação do número de dias de hospitalização

A partir da base de dados do SIVEP-Gripe é possível identificar o tipo de cuidado recebido pelo paciente durante a internação e a duração em dias de cada tipo de cuidado e, desta forma, determinar o número de dias de hospitalização por tipo de cuidado dos casos registrados na base. Para isso foram consideradas as seguintes variáveis: data de internação, data de internação em unidade de tratamento intensivo, data de alta da unidade de tratamento intensivo, data de alta hospitalar e óbito. A duração em dias da internação foi calculada da seguinte forma:

- Tempo de internação em enfermaria: número de dias entre a data de internação e a data de alta ou óbito;
- Tempo de hospitalização até internação em unidade de tratamento intensivo: número de dias entre as datas de admissão hospitalar e internação em unidade de tratamento intensivo;
- Tempo de internação em unidade de tratamento intensivo: número de dias entre as datas de admissão e alta da unidade de tratamento intensivo ou óbito;
- Tempo de internação após alta da unidade de tratamento intensivo: número de dias entre a data de alta da unidade de tratamento intensivo e a alta hospitalar ou óbito.

A partir dos tempos individuais calculados foram obtidas as médias e desvio-padrão para os tempos calculados para utilização no modelo de microsimulação.

População

A população considerada na simulação incluiu pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com obesidade, suscetíveis à infecção por COVID -19. Não há dados sobre o IMC dos pacientes, por isso todos os pacientes registrados como obesos nas bases foram incluídos.

Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde com foco de financiamento nas três esferas de governo.

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.

Comparador

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

Custos

Todos os custos utilizados na análise basearam-se na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) ajustados por meio da multiplicação por um fator de correção igual a 2,8 já que os valores dos procedimentos no SIGTAP refletem apenas os custos da esfera federal.

Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi estimado pelo valor do procedimento consulta ambulatorial obtido no SIGTAP que é de R\$ 10,00, multiplicado pelo fator de correção de 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 hospitalares

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

Custos da diálise

O custo da diálise considerou o valor do procedimento hemodiálise no SIGTAP código 03.05.01.010-7 de R\$ 194,20 somado ao valor do procedimento de complemento de hemodiálise para Covid do SIGTAP código 03.05.01.022-0 de R\$ 71,21. O valor resultante foi ajustado pelo fator de correção de 2,8. O custo final considerou que 5% dos pacientes internados fariam três sessões de hemodiálise o que resultou em um custo médio de R\$ 111,47. O cálculo realizado está apresentado na aba “diálise” da planilha de AIO.

A estimativa de que 5% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 fazem diálise foi obtida a partir de uma revisão sistemática com metanálise a respeito da ocorrência de injúria renal em pacientes com COVID-19 (8).

Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram calculados por tipo de internação (enfermaria ou unidade de tratamento intensivo). Foram considerados os valores dos exames conforme tabela SIGTAP, multiplicados pelo fator de correção 2,8, e a estimativa da média do número de exames realizados (Tabela 7). A frequência de realização de exames foi estimada independentemente de fatores de risco individuais, assumindo-se o pressuposto de que alguns seriam realizados diariamente e outros apenas uma vez durante a internação. Os custos dos exames laboratoriais estimados para internações em enfermaria e unidade de tratamento intensivo foram R\$ 867,66 e R\$ 1.393,08, respectivamente. Os cálculos detalhados são apresentados na aba “ExLab” da planilha de AIO.

Tabela 7. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	Valor SIGTAP (R\$)	Frequência de realização	
		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 calculados de acordo com o tipo de internação e foram obtidos considerando-se os valores dos respectivos procedimentos no SIGTAP multiplicados pelo fator de correção de 2,8 e a estimativa do número médio de exames realizados (Tabela 8).

O número médio de tomografias de tórax por internação foi estimado pela razão entre o número de exames realizados obtidos no site do DATASUS e o número de internações obtidos da mesma forma. No período de análise foram realizadas 325.541 tomografias e 1.029.684 internações.

O número médio de radiografias de tórax por internação foi estimado pela razão entre o número de exames realizados obtidos no site do DATASUS e o número de internações obtidos da mesma forma. Para internações em unidades de tratamento intensivo foi utilizado o pressuposto de um exame de radiografia por dia.

Não foi identificada informação sobre o total de exames de ecocardiogramas, ECG ou Doppler venoso de membros inferiores. Assim, adotou-se o pressuposto de que cada paciente internado em enfermaria ou unidade de tratamento intensivo realizariam em média 0,3 e 0,7 exames ecocardiogramas, ECG e Doppler venoso por paciente, respectivamente, independentemente de fatores de risco individuais.

Os custos dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo foram estimados em R\$ 209,63 e R\$ 552,75, respectivamente. Os cálculos detalhados são apresentados na aba “Imagem” da planilha de AIO.

Tabela 8. Parâmetros utilizados para cálculo do custo dos exames de imagem em enfermaria e unidade de tratamento intensivo.

Procedimento	Valor (R\$)	Número médio de exames por paciente	
		Enfermaria	Unidade de tratamento intensivo
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

Custos dos casos de Covid sem internação hospitalar

O custo estimado para tratamento ambulatorial dos pacientes com COVID-19 foi estimado em R\$ 158,00 (custo da consulta médica somado ao custo do teste diagnóstico). O cálculo está apresentado na aba “Infecção Leve” da planilha de AIO.

Custos dos casos de Covid com internação em enfermaria

O custo estimado para tratamento dos pacientes com COVID-19 com necessidade de internação hospitalar apenas em enfermaria foi estimado em R\$ 6.358,76 por dia por paciente (somatório dos custos da diária hospitalar, diálise, teste diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem). O cálculo detalhado está apresentado na aba “InfecçãoEnfermaria” da planilha de AIO.

Custos dos casos de Covid com internação em unidade de tratamento intensivo

Os casos de infecção por Covid 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). O cálculo está apresentado na aba “InfecçãoCTI” da planilha de AIO.

Custos da Intervenção

O custo do tratamento com REN-COV2 utilizado foi aquele proposto pelo demandante, ou seja R\$ 6946,80 acrescido do valor de infusão de R\$309,73 ajustado pelo fator de correção de 2,8, resultando em custo total de R\$7814,04 por paciente tratado. Embora a administração do medicamento deva ser realizada em ambiente hospitalar, os custos referentes ao transporte dos pacientes não foram considerados.

A intervenção isolada, sem computar os benefícios, totaliza para 150.000 doses o valor de cerca de 1 bilhão (R\$ 1.172.106.000).

Utilidade

A efetividade do tratamento 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. Por isso, no modelo econômico foram adotados valores de utilidades observados na população americana infectada pelo SARS de acordo com a gravidade da doença. Para pacientes assintomáticos foi considerada a utilidade média da população geral brasileira que é 0,88, a qual se reduziu progressivamente para 0,833 no caso de pacientes com sintomas leves, 0,500 para pacientes internados em enfermaria e CTI e 0 no caso de óbito (9,10).

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, em valores médios de -0,061 e -0,155 após alta da enfermagem e de unidade de tratamento intensivo, respectivamente. Para estes pacientes a utilidade média pós alta hospitalar foi de 0,724 no caso dos pacientes internados em enfermagem e 0,693 no caso de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (10). Esses valores foram utilizados no modelo pressupondo-se um período de duração de seis meses após o qual a utilidade volta a ser igual à média da população brasileira.

Eficácia

Como parâmetros de eficácia do modelo de custo-utilidade foram utilizados os dados complementares do estudo NCT04425629 enviados pela empresa. No caso de pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² o risco de internação/óbito foi de 0,5% (2/410) no grupo de intervenção versus 3,5% (15/427) no grupo placebo, resultando em risco relativo igual a 0,1389 (IC95% =0,0320 a 0,6035).

Resultados da análise de custo efetividade

Foram simulados 150.000 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 gerou uma economia de R\$3.063,64 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de QALY de 0,41 ao longo de um ano. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi dominante de - R\$7.096,80 /QALY. A Tabela 9 resume esses resultados.

Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental com o medicamento REGNcov-2.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	QALY	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	13.294,36	0,4			
REGNCOV-2	10.230,75	0,81	-3.063,64	0,41	-7.496,8

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

As distribuições de probabilidade inseridas possibilitaram realizar uma análise de sensibilidade probabilística em que o modelo com 1.000 pacientes foi simulado por 1.000 vezes. O RCEI médio resultante dessas 1.000 simulações foi igual a - R\$ 7.577,27/QALY. O gráfico de dispersão resultante (Figura 5) demonstra que 100% das simulações ficaram no quadrante dominante (*cost-saving*).

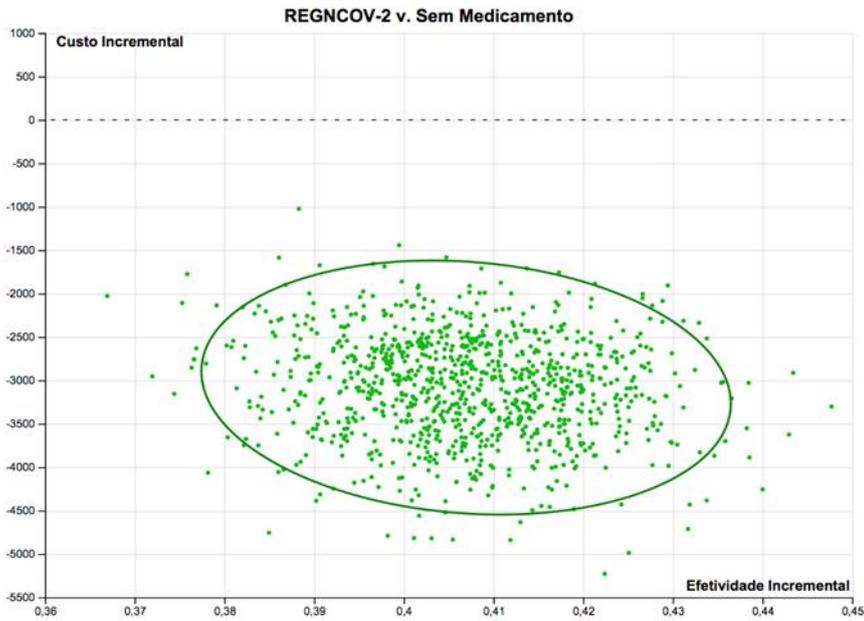


Figura 4. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do REGNCOV-2.

7.2 Análise de impacto orçamentário

A seguir são apresentados os parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário da incorporação do CASIRIVIMABE/ IMDEVIMABE bem como os resultados obtidos considerando-se um horizonte temporal de 5 anos.

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

Custos

Nesta análise foram considerados os custos relativos ao tratamento ambulatorial e hospitalar dos pacientes, incluindo custos de exames laboratoriais, de exames de imagem, de diálise e o custo da intervenção. A descrição dos custos é apresentada na secção 7.1.

O total dos custos estimados de uma internação em enfermaria por infecção por Covid-19 foi de R\$ 6.228,76 (tabela 10).

Tabela 10. Estimativa dos custos da internação em enfermaria.

Custos	Valor unitário (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)
Diária enfermaria	300,00	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

O total dos custos estimados de uma internação em unidade de tratamento intensivo por infecção por Covid-19 foi de R\$ 51.363,90 (Tabela 11).

Tabela 11. Estimativa dos custos da internação em unidade de tratamento intensivo.

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
Exames laboratoriais	1.393,08	NA	1.393,08
Exames de imagem	579,35	NA	579,35
Total			51.363,90

O custo do tratamento foi estimado em R\$ 7.814,04, sendo R\$ 6.946,80 o custo da aquisição do medicamento e R\$ 867,24 (R\$ 309,73 x 2,8) o custo referente à infusão.

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.

O percentual de pacientes vacinados foi estimado conforme Tabela 12, sendo subdivididos entre idosos (77,07%) e não idosos (5,62%).

Tabela 12. Estimativa do percentual de pacientes vacinados no Brasil.

Década de vida	Vacinados	Não vacinados	%vacinados	Fonte
2ª	197	4.431	4,257%	SIVEP-ESUS
3ª	224	3.454	6,090%	SIVEP-ESUS
4ª	180	2.636	6,392%	SIVEP-ESUS
5ª	195	2.848	6,408%	SIVEP-ESUS
6ª	1.881	1.347	58,271%	SIVEP-ESUS
7ª	2.249	215	91,274%	SIVEP-ESUS
8ª	1.264	79	94,118%	SIVEP-ESUS
9ª	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

Do total 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, foram subtraídos os pacientes vacinados e estimado um valor anual proporcional à incidência observada neste período (Tabela 13).

Tabela 13. 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			30.562	Calculado

Para estimativa do custo anual do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, a esta população estimada de 30.562 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 cols.(5).

Ao aplicar os custos das internações em enfermaria e CTI ao total de pacientes internados, observamos um custo no cenário base de aproximadamente 420 milhões de reais (tabela 14).

Tabela 14. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.

Sem intervenção	N/Probabilidades	Custos
Número total	30.562	NA
Probabilidade de internar	57,67%	SIVEP-ESUS
Probabilidade de enfermaria	61,00%	R\$ 66.967.658,36
Probabilidade CTI	39,00%	R\$ 353.066.210,06
Total		R\$ 420.033.868,42

Para estimativa do impacto orçamentário com o uso do Regn-CoV-2, foi utilizada a eficácia de redução de internação (RR 0,296). Assim, ao tratar os 30.562 pacientes, haveria uma redução no número de internações de 17.625 (30.562 x 57,67%) para 5.217 (30.562 x 57,67% x 0,296), levando a um custo de aproximadamente 343 milhões de reais.

Tabela 15. Estimativa de custos do cenário base, sem uso do Regn-CoV-2, na população não vacinada e com três ou mais fatores de risco.

Com intervenção	N/Probabilidades	Custos
Total a internar com intervenção	5.217	NA
Probabilidade de enfermaria	61%	19.822.426,87
Probabilidade CTI	39%	104.507.598,18
Custo da intervenção		238.813.803,49
Total		343.321.401,67

Considerando os cenários acima, o uso do Regn-CoV-2 na população com três ou mais fatores de risco levaria a uma economia anual estimada em R\$ 76.712.466,75.

Como opção de população de eleição para uso do medicamento estimamos as infecções hospitalares por Covid-19, conforme sugerido pelo *National Institute of Health* (EUA). Para estimar esta população foi pesquisado na base AIH o número médio de internações hospitalares em janeiro e fevereiro de 2021 por outras causas que o não COVID-19, estimando o percentual já vacinado e portador de pelo menos um fator de risco, como os seguintes resultados:

- Infecções hospitalares por Covid-19 em pacientes internados por outras causas: 12%(16);
- Média de internações por mês acima de 20 anos com infecção hospitalar por Covid-19: 84.044
- Estimativa de portadores de ≥ 1 fator de risco: 21.011
- Estimativa de não vacinados e ≥ 1 fator de risco: 15.055

Se utilizado nesta população os 150 mil frascos seriam suficientes para cerca de 10 meses.

Se o medicamento fosse utilizado para todos os portadores de um ou mais fatores de risco, o total aproximado (sem imputação de dados na base e-SUS) seria de 130.726 tratados por mês, totalizando 1.568.712 tratamentos em um ano.

8. ACEITABILIDADE

O medicamento necessita infusão em ambiente hospitalar, para pacientes com diagnóstico confirmado, em uma janela de tempo curta. Caso o paciente realize o teste no 3º dia de doença e o resultado seja comunicado em mais 3 dias, haveria apenas 4 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, o que pode representar uma barreira para adesão ao tratamento.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O medicamento só é autorizado para uso hospitalar e a população que teria mais benefício seria a ambulatorial, representando desafio logístico e aumentando barreiras de adesão e acesso. Uma opção seria restringir para pacientes internados por outras causas que adquirem COVID-19 durante a hospitalização e possuem 1 ou mais fatores de risco. Não há informações sobre segurança neste subgrupo (pós-operatório recente ou com descompensação de outras doenças).

Outra possibilidade seria modificar a bula para permitir infusão em unidades pré-hospitalares ou criação de centros de infusão especiais para COVID-19 em unidades especializadas como Hospitais Universitários ou 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 elegíveis, gerando problemas de equidade.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram identificadas avaliações da tecnologia analisada em outras agências de ATS.

12. 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 (17-19).

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 quatorze tecnologias potenciais para a indicação clínica, apresentadas nos quadros 7 (anticorpos monoclonais) e 8 (antivirais).

Quadro 7. 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 3ª	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
Bamlanivimab + etesevimab	Glicoproteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2	Intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Autorização de uso emergencial
BRII-196 + BRII-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	Intramuscular Intravenosa	Fase 3 ^b	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: 13/05/2021.

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 identificadas três tecnologias que se propõem para uso em combinação: AZD7442 Tixagevimab [(AZD-8895) + (AZD-1061)], bamlanivimab + etesevimab e BRII-196 + BRII-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 (20). 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 (21).

O sotrovimab (VIR-7831) está em análise pelo FDA para 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 (19,22). A companhia farmacêutica anunciou, em 7/05/21, que foi iniciada a análise de autorização de uso emergencial do medicamento pela EMA (23).

Quadro 8. 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
Remdesivir	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 ^c	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: 13/05/2021.

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 (remdesivir, SAB-185 e SCTA01).

O remdesivir possui autorização para uso emergencial emanadas pela Anvisa, EMA e FDA, em pacientes a partir de 12 anos de idade, com peso superior a 40 Kg e suplementação de oxigênio não invasivo. 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 (24).

Foram identificados dois depósitos de patentes relacionados ao REGN-COV-2 (casirivimabe + imdevimabe) no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI): BR 11 2016 0250095 A2 (“Anticorpos humanos para a síndrome respiratória do oriente médio - proteína de superfície”) e o BR 11 2020 0155349 A2 (“Anticorpos antiglicoproteína *spike* de SARS-COV-2 e fragmentos de ligação a antígeno”). O pedido BR 11 2016 0250095 A2, depositado em 20/05/2015, aguarda análise da resposta à exigência preliminar - pedidos com buscas realizadas por outros escritórios de patentes, cumprida pela requerente em 22/12/2020. O depósito BR 11 2020 0155349 A2, foi realizada em 25/06/2020. A requerente solicitou trâmite prioritário, em 23/02/2021, mas ainda não houve posicionamento pelo INPI (25).

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados são preliminares e os descrição dos métodos de condução do estudo não foram apresentados com detalhes, sendo os dados ainda não publicados, o que afeta a avaliação sobre os resultados obtidos. Dados existentes demonstram alto risco de viés.

Há um provável efeito de redução de internação e consequentemente óbitos na população com fatores de risco. Porém, não há dados sobre segurança e eficácia em pessoas previamente vacinados.

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, o Plenário da Conitec, em sua 5ª Reunião Extraordinária, no dia 13 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e com alto risco para complicações da infecção respiratória. A evidência apresentou incertezas importantes quanto à eficácia e segurança da tecnologia e, além disso, foi identificada dificuldade em captar a população indicada para seu uso, uma vez que o tempo recomendado para início do tratamento seria menor que o alcançado na prática clínica, dificultando aplicação no melhor momento do cuidado e resultando em riscos à saúde do indivíduo.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 35/2021 foi realizada entre os dias 18/05/2021 e 27/05/2021. Foram recebidas 32 contribuições, sendo 11 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 21 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

No total, seis (55%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec, e cinco (45%) discordaram. Das seis contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, duas discordam pelos comentários apresentados:

“Deve ser seguido todas as considerações do fabricante.”

“Houve redução significativa na hospitalização dos pacientes acometidos pelo Covid-19.”

Efetivamente 36% concordaram e 64% discordaram da recomendação preliminar.

Das 11 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, apenas 2 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências.

Perfil dos participantes

As contribuições foram enviadas por profissionais de saúde de ambos os sexos (50% para cada). Dentre as pessoas jurídicas que participaram da Consulta Pública, estiveram a empresa fabricante do casirivimabe + imdevimabe, a Roche; e outras instituições interessadas no tema, como a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a Associação de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro (SIERJ). Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 35, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	8 (72,7)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	8 (100)
Interessado no tema	0 (0)
Pessoa jurídica	3 (27,3)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33,3)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Sociedade médica	2 (66,7)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 17. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 35, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	4 (50)

Masculino	4 (50)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	6 (75)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (12,5)
Preto	1 (12,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	1 (14,3)
40 a 59 anos	5 (71,4)
60 anos ou mais	1 (14,3)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	2 (18)
Sul	0 (0)
Sudeste	8 (73)
Centro-oeste	1 (9)
País estrangeiro	0 (0)

Evidências clínicas

Das 7 contribuições acerca das evidências clínicas sobre o tema, 6 descreveram ou enviaram anexos sobre a publicação já considerada neste relatório ou que não atenderam à pergunta de pesquisa estabelecida na Tabela 1. Por isso, estas não foram abordadas no presente tópico. A SIERJ fez uma contribuição com envio de 4 anexos, abordando intervenções que não são objeto deste parecer técnico-científico (rendesevir, vacina e procalcitonina).

A Roche disponibilizou o *preprint* do artigo referente à fase 3 do estudo (adaptativo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo). Os resultados de análise de eficácia apresentados referem-se a coorte 1 do estudo: pacientes foram randomizados para receber casirivimabe + imdevimabe 2.400, 1.200 mg ou placebo. A população do estudo foram pacientes com idade igual ou maior que 18 anos, não hospitalizados, com diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 em menos de 72 horas, com início de qualquer sintoma no máximo 7 dias antes da randomização. Foram incluídos 4.057 pacientes ambulatoriais com um ou mais fatores de risco para agravamento da doença, acompanhados

por 28 dias. Os desfechos avaliados foram risco de hospitalização ou morte, tempo para melhora dos sintomas e segurança (eventos adversos).

Casirivimabe + imdevimabe 2.400 e 1.200 mg reduziu a hospitalização relacionada a COVID-19 e mortalidade por todas as causas comparado com placebo: 71,3% redução (1,3% vs. 4,6%; $p < 0,0001$) e 70,4% de redução (1% x 3,2%; $p=0,0024$), respectivamente. A mediana de tempo para melhora dos sintomas obteve uma redução de quatro dias comparado ao placebo (10 vs. 14 dias; $p < 0,0001$). Eventos adversos graves ocorreram mais frequentemente no grupo placebo (4%) do que nos grupos de 1.200 mg (1,1%) e 2.400 mg (1,3%).

Em relação às limitações apontadas neste relatório a Roche apresentou as seguintes contribuições:

1. **Desenho do estudo pivotal adaptativo.** A empresa relata que *“este tipo de estudo é utilizado há décadas no contexto de doenças de rápida disseminação ou diante da escassez de tratamento e desafia os tomadores de decisão a avaliarem tecnologias em saúde em contextos diferentes dos tradicionais, exigindo assim uma maior flexibilidade diante da urgência”*. Comentário adequado ao contexto, no entanto, tal fato não modifica a qualidade da evidência apresentada.
2. **Resultados de eficácia e segurança.** *“Destaca-se que todos os desfechos avaliados alcançaram significância estatística, confirmando os resultados de eficácia clínica dos estudos de fase 1/2.”* No entanto o número de eventos (internação/morte) em pacientes com carga viral $\leq 10^6$ cópias/ml na linha de base foi muito pequeno para concluir contra ou a favor do benefício do tratamento.
3. **Qualidade da evidência após publicação do estudo de fase 3.** Foi relatado que:
 - a. *“os investigadores mantiveram o cegamento durante todo o estudo”*. Não muda o fato de que funcionários e médicos ligados à empresa que financia o estudo tiveram acesso à alocação de pacientes.
 - b. **O fato da população alvo não incluir pacientes previamente vacinados.** *Estamos de acordo com o comentário da empresa de que “Considerando que cerca de 80% da população brasileira ainda não foi vacinada, casirivimabe + imdevimabe representa uma opção concreta de tratamento para pacientes com fator de risco para o desenvolvimento da forma grave do Covid-19”*.
 - c. **Com relação ao balanceamento entre os braços.** Foi apresentada uma tabela de distribuição da população do estudo com as características de *baseline*, demonstrando o balanceamento entre os grupos.
 - d. **Dados de centros localizados nos EUA.** Foi relatada a inclusão de diversas raças e etnias: brancos, negros, afro-americanos, asiáticos, indígenas americanos, nativos do Alasca e 34-42% dos participantes eram de origem hispânica ou latina.
 - e. **Não utilização do status sorológico do paciente na randomização.** *“O estudo fase 3 apontou redução de hospitalização relacionada à Covid-19 ou morte por qualquer causa independente do estado*

sorológico do paciente; 83% (IC 95% 42%-95%; $P < 0,0014$) pacientes inicialmente soronegativos e de 85% para soropositivos (dose de 1.200 mg).

- f. **Não apresentam informações sobre o uso concomitante de outros medicamentos pelos pacientes.** Os pacientes randomizados não poderiam estar utilizando ou terem utilizado (30 dias ou 5 meias-vidas) nenhum tratamento com eficácia comprovada para Covid-19 ou medicamentos em investigação, eliminando potenciais vieses relacionados a benefícios gerados por outros tratamentos. Informação disponibilizada no protocolo mestre do estudo compartilhado com o DGITIS/SCTIE.
- g. **Resultados são preliminares e não foi realizado teste de hipótese formal o que impede a generalização dos achados.** Limitação sanada com a publicação do artigo.
- h. **Necessidade de correção de Bonferroni para controle do erro tipo I.** Realizada a correção de Bonferroni – significância estatística $<0,05$, corrigida por Bonferroni seria $<0,005$, mantendo os resultados de eficácia e segurança apresentados.

Tendo em vista a apresentação do artigo para fase 3, foi realizado nova avaliação de risco de viés (Figura 5) com mesmo resultado final (alto risco de viés) da análise do relatório. O resultado foi impactado pela perda superior a 10% nos grupos randomizados e a seleção do desfecho (ensaio adaptativo).

<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
casirivimabe + imdevimabe	placebo	redução hospitalização ou morte	+	+	-	+	-	-	+

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figura 5. Avaliação do Risco de viés pós consulta pública.

4. **População elegível e posologia.** FDA aprovou posologia diferente do Brasil (2.400 mg X 1.200 mg respectivamente), pois as análises da agência americana foram baseadas no estudo de fase 2. A posologia de 1.200mg, foi aprovada (segundo comunicado da Regeneron datado de 04 de junho de 2021) como uma atualização da autorização de uso emergencial. Além disso, foi autorizado a administração subcutânea do medicamento quando a administração intravenosa não for viável com o objetivo de não atrasar o tratamento.



5. **Local de administração.** A bula restringe ao uso hospitalar, no entanto como se trata de infusão por bomba ou gravidade, *“a administração pode ser realizada em clínicas especializadas, serviços de atendimento domiciliar, e UPA, da mesma forma que se dá a administração de outros medicamentos injetáveis, sem impacto na estrutura dos serviços”*.
6. **Logística de implementação no SUS.** O fabricante se compromete a disponibilizar testes rápidos, cuja sensibilidade se mantém na faixa de 90% entre 0 e 5 dias após o início dos sintomas, na proporção de 4:1 (600.000 testes para 150.000 unidades de tratamento) para otimizar a logística do SUS de testagem para utilização da tecnologia. Esta proporção de testes foi estimada a partir da taxa de positividade de 29,81% no Brasil segundo dados da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS. Ajustando esta taxa a sensibilidade de 95,5% do teste, obtendo-se uma proporção de 1 teste positivo a cada 3,51 indivíduos testados.
7. **Sustentabilidade para o SUS.** Economia de mais de 76 milhões de reais ao ano estimada na análise de impacto orçamentário do relatório. O tratamento com casirivimabe +imdevimabe reduz em mais de 70% os custos de hospitalizações pelo Covid-19 e em quase 50% a carga viral dos pacientes (dados do estudo).

Avaliação econômica

Todas as 7 contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica apenas fizeram comentários sobre sua percepção quanto à avaliação econômica conduzida, conforme exemplo abaixo.

“É uma droga cara e eficaz. Para efeitos econômicos poderia ser destinada apenas a casos moderados. Diminuiria os custos e a logística de administração.”

Impacto orçamentário

Das 5 contribuições técnico-científicas, apenas 4 fizeram comentários sobre sua percepção quanto à análise de impacto orçamentário conduzida, conforme exemplo a seguir:

“Acredito que a relação custo-benefício reduz o eventual impacto orçamentário, ao evitar gastos com abordagens terapêuticas muito mais dispendiosas.”

Cabe destacar que o uso do casirivimabe +imdevimabe na população com três ou mais fatores de risco levaria a uma economia anual estimada no impacto orçamentário da ordem de 76 milhões de reais aos cofres públicos.

Contribuição além dos aspectos citados

A única contribuição sobre outros aspectos além dos anteriormente citados foi a disponibilidade de testes rápidos para testagem pela Roche, como forma de agilizar o início do tratamento, já mencionada anteriormente.

Recomendação preliminar da Conitec

A maioria das 11 contribuições que apresentaram sua opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec relatam a eficácia e segurança do casirivimabe +imdevimabe no tratamento da COVID-19, com base nas evidências apresentadas. Além disso, foi opinado que: um número maior de indivíduos deveria ser testado, que a janela ideal para o tratamento é relativamente restrita (mas que o medicamento é uma importante opção terapêutica), e preocupação com o quantitativo reduzido disponibilizado pelo fabricante frente a real necessidade.

“A falta de dados parece estar ligada à quebra de sigilo na pesquisa e pode ter levado a uso dos dados de forma tendenciosa. Acredito que um número maior de indivíduos deva ser testado para que novo cálculo de custo efetividade seja feito.”

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

No total, 10 (48%) contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 2 (10%) não concordaram e não discordaram e 9 (43%) discordaram. Das 10 contribuições que concordaram, 4 na realidade discordaram, e das 9 que discordaram, 1 concordou, segundo os comentários descritos. Efetivamente 33% concordaram e 57% discordaram da recomendação preliminar.

Todos as contribuições da consulta pública por meio do formulário de experiência ou opinião foram de pessoas físicas. A seguir estão disponíveis as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 18. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 35, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	21 (100)
Paciente	1 (5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (5)
Profissional de saúde	12 (57,1)
Interessado no tema	7 (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 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 35, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	12 (57)
Masculino	9 (43)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (5)
Branco	17 (81)
Indígena	0 (0)
Pardo	3 (14)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	6 (30)
40 a 59 anos	10 (50)
60 anos ou mais	4 (20)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (5)
Nordeste	2 (10)
Sul	1 (5)
Sudeste	14 (67)
Centro-oeste	3 (14)
País estrangeiro	0 (0)

Experiência com a tecnologia

Foi recebida apenas uma contribuição sobre experiência com a tecnologia, enviada por um profissional de saúde. Contudo, ao descrever o medicamento foi relatada a experiência com a Vacina Coronovac e não a terapia com casirivimabe + imdevimabe, avaliada neste parecer.

Experiência com outra tecnologia

Foram recebidas 6 contribuições que trataram de tecnologias diferentes da terapia em conjunto do casirivimabe + imdevimabe, todas advindas de experiência como profissional de saúde. Foram relatadas contribuições sobre o rendesivir, tocilizumabe, corticoides, ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina, nitazoxanida, antitérmicos, analgésicos, anti-inflamatórios, hidratação intensiva com soluções hipotônicas, xarope de acetilcisteína e exercícios respiratórios.

Os pontos positivos dos medicamentos citados pelos profissionais de saúde foram: rendesivir que leva a rápida melhora clínica e laboratorial, o tocilizumabe, com redução da progressão da doença em pacientes graves, e os corticoides com redução da progressão da doença em pacientes escalando piora clínica. De uma forma geral, foram citados para os analgésicos, anti-inflamatórios e antitérmicos a atenuação dos sintomas de cefaleia, febre, adinamia e outras dores. O xarope de acetilcisteína foi recomendado para tosse.

Quanto à hidroxicloroquina, azitromicina e a nitazoxanida, o profissional que citou diz que não há efeito positivo e que têm como ponto negativo serem medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Dois profissionais de saúde ainda citaram não terem experiências com outros medicamentos para a COVID-19, mas emitiram opiniões sobre medicamentos. Um relata que há imunizantes atuais que seriam mais baratos e bem eficazes, embora ainda com custo alto. Outro cita o paracetamol como um medicamento potente, sem riscos de efeitos colaterais graves na dosagem correta, inclusive para alérgicos a outros analgésicos.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 21 contribuições recebidas, 14 descreveram os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Além disso, verificou-se que 2 contribuições que se posicionaram em concordância e 1 que se posicionou em discordância com a recomendação inicial da Conitec, na verdade, o fizeram de maneira errônea, já que seus comentários foram em sentido contrário. Os principais assuntos abordados pelos participantes foram: a eficácia, acesso ao tratamento, custo e a pandemia. Abaixo seguem algumas contribuições de destaque.

Favoráveis

“Farmacoeconomicamente não se trata de uma tecnologia viável para incorporação uma vez que os recursos utilizados podem ser destinados a compra de vacinas.”

“Concordo com a decisão preliminar DESFAVORÁVEL da Conitec quanto à incorporação do coquetel de anticorpos Casirivimabe+Imdevimabe pelas seguintes razões extraídas da



leitura do Relatório de Recomendação Preliminar da Conitec: 1) A população elegível definida na Análise de Impacto Orçamentário foi de pessoas com 3 ou mais comorbidades não vacinadas. A Avaliação Econômica foi feita com pessoas com 1 ou mais comorbidades e não vacinadas. Ocorre que o Brasil está em fase de vacinação de pessoas com comorbidades e em alguns meses essa população estará imunizada. Se considerarmos que o responsável pela aquisição (Ministério da Saúde ou Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde) pode levar alguns meses para adquirir o medicamento e distribuí-lo, quando esta medicação estiver disponível já não será mais possível utilizá-la, uma vez que o fármaco se destina a pacientes ainda não vacinados. Uma possível consequência poderá ser a aquisição desse coquetel, cujo preço é elevado (R\$7.814,00), e um prejuízo total de aproximadamente R\$1,2 bilhão (7.814,00 x 150.000 doses) em decorrência da impossibilidade de sua utilização. 2) A janela para aplicação do medicamento é de até 5 dias de infecção pelo coronavírus, excepcionalmente estendida para 10 dias. Todavia os estudos realizados consideraram as pessoas com prazo médio de infecção de 3 dias. Se considerarmos que o tempo para se obter o resultado de um exame de PCR ultrapassa facilmente esses 3 dias e que, ainda assim, os infectados não buscam imediatamente a terapia disponível, haverá um risco de se aplicar o medicamento a pacientes com dias de infecção além do indicado. É importante mencionar que os estudos apontaram malefícios trazidos pela administração tardia do medicamento aos pacientes, causando um efeito reverso na terapia, ou seja, a administração do coquetel passa a favorecer a infecção do paciente. 3) A demanda foi estimada a partir das doses disponíveis (150.000), e não a partir da real necessidade da população-alvo, que foi de mais de 1 milhão de pessoas/ano. Não sou contra restringir a população em virtude de motivos plausíveis; no entanto, o presente caso denota que o objetivo da restrição a pessoas com 3 ou mais comorbidades é contemplar o estoque disponível da empresa, como se a fabricação do medicamento não fosse perdurar. Inclusive, não ficou claro se a demanda é realmente do Ministro da Saúde ou se é da empresa fabricante/importadora. 4) Nos estudos apresentados no Relatório de Recomendação Preliminar, verifica-se a baixa qualidade das evidências. Além disso, uma parte da população selecionada aleatoriamente não estava contaminada, o que pode trazer um viés nos resultados. Daí eu questiono se um percentual de quase 70% de eficácia pode ser considerado nesse contexto repleto de evidências negativas quanto à qualidade do estudo. 5) Não sei se é adequado extrapolar os estudos feitos em um subgrupo restrito (obesidade) para outros subgrupos de risco. 6) Não há no Relatório de Recomendação Preliminar um estudo que demonstre se o Ministério da Saúde dispõe de orçamento para arcar com o montante de mais de R\$1,2 bilhão aproximadamente. Deve ser avaliado o custo de oportunidade da aquisição e se pensar, por exemplo, se não seria melhor investir essa cifra bilionária na aquisição de mais vacinas ou insumos comprovadamente eficazes contra a Covid-19.”

Desfavoráveis

“Novas possibilidades de acesso que evitem internação, principalmente em parceria público privada, para aplicação via SUS devem ser estimuladas. Temos rede para isso.”



“Os argumentos utilizados para não incorporação da medicação ao SUS não sobrepõem o imenso valor da medicação para reduzir a progressão da doença. Afirmar que “não existem dados de uso em pessoas vacinadas” e isso ser base para o parecer me parece estranho. Pessoas vacinadas estão protegidas da doença e raramente irão necessitar da medicação, e se necessitarem, não há nenhuma relação que as impeça de utilizar a medicação. A outra questão é relativa a administração parenteral da medicação. Porque isso seria impeditivo? Mesmo em nossas Unidades Básicas de Saúde administramos medicações parenterais. Ou a velha Benzetacil, por exemplo, não é administrada em postos de saúde por todo esse País. Retirar a única medicação disponível e comprovada, que atua preventivamente para impedir que os pacientes agravem, é abdicar de importante ferramenta preventiva e condenar inúmeros pacientes a experimentarem uma internação e o risco de uma UTI”

Com relação ao comentário relatando a administração de benzetacil, vale destacar que a mesma é por via intramuscular, diferente da tecnologia em questão que é de uso venoso.

15.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema. Dessa maneira, não houve motivos para alterar sua recomendação preliminar, a qual foi desfavorável à incorporação do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e com alto risco para complicações da infecção respiratória.

Sobre o compromisso de o fabricante disponibilizar testes rápidos para otimizar a logística de testagem do SUS para utilização da tecnologia em análise, os membros do plenário concordaram que a proposta ainda seria insuficiente, ainda considerando os dois grupos beneficiados, informados pelo fabricante: pacientes com três fatores de risco ou mais para a infecção grave e pacientes internados por outra causa que se contaminaram com o SARS-CoV-2.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 10 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 e com alto risco para complicações da infecção respiratória. Os membros da Conitec consideraram a vacinação de indivíduos com fatores de risco já praticamente concluída, a estreita janela de oportunidade para utilização do medicamento que afeta também a capacidade de distribuição, e a incerteza da evidência com alto risco de viés. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 630/2021.

17. REFERÊNCIAS

1. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of regen-covtm (casirivimab with imdevimab). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/145611/download>. Acesso em abri de 2021.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado uso emergencial de anticorpos para tratamento de COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-COVID-19>. Acesso em abri de 2021.
3. European Medicine Agency. Conditions of use, conditions for distribution, patients targeted and conditions for safety monitoring adressed to member states. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/casirivimabe/imdevimabe-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf. Acesso em abri de 2021.
4. European Medicine Agency. Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19. 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-casirivimabe/imdevimabe-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>. Acesso em abri de 2021.
5. 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.
6. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 7 de maio de 2020;382(19):1851–2.
7. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 18 de novembro de 2020;7(4):365–72.
8. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, organizador. *N Engl J Med*. 15 de maio de 2020;NEJMcp2009575.
9. 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.
10. 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>
11. 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.
12. 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.
13. 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;
14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 17 de dezembro de 2020;384(3):238–51.
15. 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



16. Carter B, Collins JT, Barlow-Pay F, Rickard F, Bruce E, Verduri A, et al. Nosocomial COVID-19 infection: examining the risk of mortality. The COPE-Nosocomial Study (COVID in Older PEople). J Hosp Infect. outubro de 2020;106(2):376–84.
17. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
18. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
19. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
20. 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>
21. 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.
22. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
23. GSK and Vir Biotechnology announce the start of the EMA rolling review of VIR-7831 (sotrovimab) for the early treatment of COVID-19 | GSK [Internet]. [citado 13 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-announce-the-start-of-the-ema-rolling-review-of-vir-7831-sotrovimab-for-the-early-treatment-of-covid-19/>
24. 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>
25. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

