

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Junho de 2022

Cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição à Covid-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg).

2022 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

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

VERSÃO PRELIMINAR

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 TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	17
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.....	19
Tabela 3. Dados basais do estudo PROVENT.....	24
Tabela 4. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)	26
Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias).....	26
Tabela 6. Resultados de segurança do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias).....	28
Tabela 7. Resultados de segurança do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)	28
Tabela 8. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.	31
Tabela 9 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS - resumo.....	32
Tabela 10. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats.....	40
Tabela 11. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats (AIO)	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	16
Quadro 3. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.....	33
Quadro 4. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.....	18
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats	21
Figura 3. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído no parecer do demandante (Rob.2)	29
Figura 4. Risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática do NATS (Rob.2)	29
Figura 5. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE do estudo PROVENT segundo o demandante.....	30
Figura 6. Estrutura do modelo	36
Figura 7. Probabilidade de transição entre os estados.....	37
Figura 8. Resultado da análise de custo-efetividade	38
Figura 9. Gráfico de tornado do modelo do demandante	39
Figura 10. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística.....	39
Figura 11. Estimativa da população alvo.....	42
Figura 12. Número de pacientes em cada cenário, sem AZD7442 ou com AZD7442 (caso base).....	42

Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share	43
Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)	43
Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia	43
Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de rápida lenta da tecnologia.....	43
Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística	44

VERSÃO PRELIMINAR

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO.....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2 Tratamento recomendado	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
5.1 Preço proposto para incorporação	16
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde	19
6.3. Detalhamento do estudo	22
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	25
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante	29
6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	29
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante	30
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	30
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	33
7.1 Avaliação econômica	33
7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica	33
7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante	38
7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante	38
7.1.3 Análise adicional – pareceristas	40
7.2 Impacto orçamentário	41
7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário	41
7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade.....	43
7.2.3 Análise adicional – pareceristas.....	44
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	45
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
12. REFERÊNCIAS	49
13. ANEXOS.....	51

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do anticorpo monoclonal para a profilaxia pré-exposição de COVID-19 demandada pela Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (GAB/SE) e refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 14/04/2022 pela AstraZeneca LTDA sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da associação de anticorpos monoclonais tixagevimabe/ cilgavimabe (AZD7442) para a profilaxia pré-exposição de COVID-19, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442)

Indicação: Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg) que não estejam infectados com SARS-CoV-2, que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e que apresentam algum comprometimento imunológico moderado a grave ou para aqueles em que a vacinação com qualquer vacina COVID-19 não esteja recomendada.

Demandante: Secretaria Executiva do Ministério da Saúde e Astrazeneca do Brasil LTDA.

Introdução: A vacinação contra a COVID-19 representa a melhor estratégia para o controle da pandemia, uma vez que contribuiu diretamente para a diminuição dos casos da doença, hospitalização e mortalidade. Contudo, alguns indivíduos, incluindo os imunocomprometidos ou aqueles que apresentam alguma contraindicação específica à vacinação, permanecem em risco. Dessa forma, medicamentos vêm sendo desenvolvidos e estudados com o intuito de promover a imunoprofilaxia, de modo a conferir uma proteção adicional a populações específicas. Destaca-se neste contexto a combinação de tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442), dois anticorpos monoclonais neutralizantes do vírus SARS-CoV-2, administrados em dose única (150 mg cada, via intramuscular), a qual demonstrou resultados promissores em estudos *in-vitro* e clínico de fase 1.

Pergunta: uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia pré-exposição à COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou daqueles em que a vacinação não está recomendada?

Evidências clínicas: Para a seleção da evidência clínica, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline, via PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS para identificar ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e revisões sistemáticas que avaliassem a eficácia, efetividade e segurança do AZD7442 na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Apenas um estudo atendeu aos critérios elegibilidade, sendo este um ECR multicêntrico de fase 3, ainda em andamento (PROVENT). Os resultados preliminares deste estudo (6 meses) revelaram eficácia superior do AZD7442 em relação ao placebo, considerando o desfecho “primeiro episódio de COVID-19 sintomático”, tanto na avaliação primária (mediana de 83 dias: RRR 76,7% [IC 95% 46,0 a 90,0]), quanto no 6º mês de acompanhamento (RRR 82,8% [IC 95% 65,8 a 91,4]). Os resultados globais para este desfecho foram consistentes com os principais subgrupos avaliados após seis meses: 1) participantes que apresentavam risco aumentado para resposta inadequada à vacina (RRR 80,7 [IC 95% 58,0 a 91,1]); 2) participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 (RRR 82,6 [IC 95% 51,8 a 93,7]). Adicionalmente, o perfil de segurança entre os grupos foi semelhante (avaliação primária: 35,3% AZD7442 vs 34,2% placebo; 6º mês: 45,6% AZD7442 vs 45,5% placebo), sendo a maioria considerada de intensidade leve a moderada. O risco de viés deste estudo foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane, o qual revelou baixo risco em todos os desfechos avaliados. Além disso, a qualidade da evidência foi considerada moderada para todos os desfechos, de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o uso de AZD7442 (intervenção) versus ausência de tratamento profilático (comparador) em indivíduos adultos com risco aumentado de não

responder à vacina. Foram considerados os custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos) ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise principal que o uso de AZD7442 resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 3.915,23/anos de vida ajustado a qualidade e a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 6.077,09/anos de vida. Além disso, o demandante indicou que os parâmetros de maior impacto no modelo são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise. Foi identificado que o resultado dessa análise de sensibilidade poderia variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil (menos favorável à incorporação). A principal variável de incerteza identificada pelos pareceristas do Nats foi em relação a incidência de COVID-19 sintomática nessa população. Em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, especificamente quanto a esta variável, foram identificadas razões de custo-efetividade incremental superiores a 1 milhão de reais por desfecho (anos de vida ou anos de vida ajusto a qualidade).

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, o cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977. Resultados nesta mesma direção foram obtidos nos cenários alternativos, variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais. Em uma análise complementar realizada pelos pareceristas do Nats, foi observado um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais).

Experiências internacionais: as diretrizes clínicas relacionadas à COVID-19 da Austrália recomendam o uso do tixagevimabe + cilgavimabe para profilaxia pré-exposição, porém apenas em circunstâncias excepcionais, como no caso de indivíduos gravemente imunocomprometidos. Por sua vez, o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), afirma que, apesar do alto rigor metodológico do estudo PROVENT, a efetividade do tixagevimabe + cilgavimabe para os pacientes do Canadá pode variar muita daquela observada no ensaio clínico, principalmente devido as variantes de maior preocupação do momento. Contudo, ressalta-se que no país, assim como nos Estados Unidos, Austrália e França, está autorizado o uso emergencial do medicamento em questão para profilaxia pré-exposição à COVID-19.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19. A busca foi realizada em maio de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso

emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ou *Health Canada* (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior registrados no ClinicalTrials para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão. Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência. Vale destacar que a combinação de anticorpos monoclonais carisivimabe e imdesivimabe possui aprovação na EMA para prevenção ao COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg. Entretanto, como o uso emergencial do medicamento para o *tratamento* de pessoas com COVID-19 foi suspenso pelo FDA e Anvisa em março de 2022 devido à queda na atividade frente à variante Ômicron, a tecnologia não foi considerada para o MHT.

Considerações finais: A evidência clínica sugere que a administração intramuscular de uma dose única da combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe 150mg + cilgavimabe 150mg (AZD7442) é eficaz e segura na profilaxia pré-exposição à COVID-19 para pacientes adultos. Esta consideração se fundamenta em um único estudo (PROVENT), o qual demonstrou menor número de casos sintomáticos de COVID-19 no grupo intervenção (AZD7442) em relação ao grupo controle (placebo), aliado a um perfil de eventos adversos semelhantes. Os resultados de eficácia foram mantidos nos principais subgrupos avaliados (população que apresentava risco aumentado para resposta inadequada à vacina ou para exposição ao vírus SARS-CoV-2). Adicionalmente, a confiabilidade desta evidência clínica foi considerada moderada. Contudo, a resposta a longo prazo da tecnologia em questão ainda é incerta, uma vez que o estudo ainda está em andamento e a extrapolação dos dados para o Brasil pode estar comprometida, considerando a ampla cobertura vacinal atualmente, bem como a predominância de novas variantes. Ressalta-se ainda que o estudo em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto dados para a população pediátrica ainda são escassos. Devido às incertezas atreladas a alguns parâmetros utilizados pelo demandante, especialmente em relação ao risco de infecção por COVID-19, a avaliação econômica identificou a possibilidade de AZD7442 estar atrelada a resultados elevados de razão de custo-efetividade incremental (superiores a 1 milhão de reais por desfecho). Da mesma forma, a incorporação da tecnologia está atrelada a incertezas podendo gerar um alto impacto financeiro ao SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tixagevimabe + cilgavimabe para a profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação a

incerteza da evidência clínica e a possibilidade de custos elevados na avaliação de diferentes cenários na avaliação de custo-efetividade e na avaliação de impacto orçamentário.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A COVID-19 (do inglês, *coronavirus disease 19*), é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) que pode causar manifestações clínicas variáveis, desde casos assintomáticos e sintomáticos leves (mais de 80%) até quadros sintomáticos graves (mais de 15%) ou críticos com insuficiência respiratória, lesão de múltiplos órgãos ou choque (até 5%) (1). O surto inicial da doença foi reportado no final de 2019, com 27 casos de pacientes diagnosticados com pneumonia por causa desconhecida, notificados em Wuhan, província de Hubei na China. Caracterizado pela alta transmissibilidade, o vírus se espalhou rapidamente pelo mundo, situação que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar que se tratava de uma doença pandêmica em março de 2020, sendo responsável por mais de 118.000 casos e 4292 mortes em 114 países até esta data (2).

Até o dia 11 de maio de 2022, foram reportados globalmente aproximadamente 515 milhões de casos confirmados com mais de 6 milhões de mortes por COVID-19. Uma tendência de declínio no número de casos e óbitos foi observada a partir de março de 2022, exceto para a Região Africana e a Região das Américas, nas quais o número de novos casos semanais aumentou em relação aos 7 dias anteriores (31% e 13%, respectivamente) (3). No Brasil, também foi observado um declínio de novos casos e mortes ao final do primeiro trimestre de 2022, com uma incidência estimada em 14.569,7 novos casos e uma taxa de mortalidade de 316,2 óbitos, por 100 mil habitantes, em 11 de maio de 2022. Nessa mesma data foi registrado um acumulado de 30,6 milhões de casos e 664.390 mortes no país (4). Mesmo com redução das hospitalizações e mortalidade, relacionada diretamente a disponibilidade de vacinas eficazes e terapias mais adequadas para o manejo da COVID-19, essa infecção continua a causar importante morbidade e mortalidade em todo o mundo, principalmente em decorrência do surgimento de novas variantes, as quais resultam no aumento da transmissibilidade viral, curso grave da doença e/ou redução da eficácia dos tratamentos (5).

4.2 Tratamento recomendado

O manejo da COVID-19 envolve o tratamento profilático e sintomático, variando de acordo com as características do paciente e a gravidade da doença. Como destacado no documento do Ministério da Saúde “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso em pacientes hospitalizados”, publicada em junho de 2021, há poucas terapias consideradas eficazes para pacientes hospitalizados, no que diz respeito a redução da mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica, sendo recomendado o uso de corticosteroides e anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo venoso nos casos graves. Em condições clínicas específicas, como pacientes em uso recente de cânula nasal de alto fluxo ou

ventilação não invasiva, em franca deterioração clínica, o tocilizumabe também pode ser utilizado, apesar desta indicação não estar aprovada em bula. Por sua vez, o remdesivir não está recomendado para uso de rotina, devido às incertezas existentes em relação aos seus benefícios clínicos e alto custo (6).

Ainda para pacientes hospitalizados, no final de março de 2022, foi incorporado no SUS o medicamento baricitinibe, o qual mostrou benefícios na redução de mortalidade em pacientes que necessitam de oxigênio por máscara, cateter nasal ou em ventilação não invasiva (7). Por outro lado, para o tratamento de pacientes com quadro leve a moderado e que apresentam risco de desenvolver a forma grave da doença, foi aprovado o uso em caráter emergencial do Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir), recentemente incorporado no SUS para pacientes imunodeprimidos e/ou com idade igual ou superior a 65 anos (8).

Para tratamento profilático, diversas vacinas têm sido disponibilizadas para imunização da população. A vacinação é considerada o manejo de maior impacto na contenção da transmissão viral e redução da morbidade e mortalidade da COVID-19. Entretanto a efetividade das vacinas pode variar de acordo com as características dos pacientes (9, 10). Um estudo brasileiro, identificou menor efetividade de algumas vacinas em indivíduos com mais de 60 anos, sendo encontrada uma efetividade de apenas 33% na redução de novas infecções, hospitalizações ou morte em pacientes acima de 90 anos (11). Menor efetividade das vacinas também foi reportada em indivíduos com alto grau de imunossupressão com redução da resposta imunológica, como em pacientes com doenças reumáticas, portadores de doença inflamatória intestinal, câncer, dentre outras (12-16). Dessa forma, ainda há necessidade de mais opções terapêuticas para prevenção e tratamento de indivíduos que permanecem em risco (17).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O medicamento Evusheld® é uma combinação de dois anticorpos monoclonais de imunoglobulina humana G1 (IgG1) (tixagevimabe e cilgavimabe), totalmente humanizados, derivados de anticorpos isolados de células B obtidas de pessoas infectadas com SARS-CoV-2. Projetados com tempo de meia vida estendida, esses anticorpos monoclonais se ligam simultaneamente à epítomos distintos e não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor da proteína *spike*, neutralizando o vírus SARS-CoV-2. Foi aprovado pela ANVISA para uso emergencial em 24 de fevereiro de 2022, sendo o primeiro medicamento aprovado no país para profilaxia pré-exposição à COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg), que apresentem imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, ou que tenha contraindicação a qualquer vacina disponível contra COVID-19 (18).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tixagevimabe + Cilgavimabe
Nome comercial	EVUSHELD®
Apresentação	1 frasco-ampola com 1,5 mL de solução injetável contendo 150 mg de tixagevimabe (100 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 1,5 ml de solução injetável contendo 150 mg de cilgavimabe (100 mg/ml)
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda
Fabricante	Samsung Biologics Co Ltd – Incheon - República da Coreia
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (≥ 12 anos e ≥ 40 kg), que não estejam infectados com SARS-CoV-2 e não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e</p> <ul style="list-style-type: none">• Que têm condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, incluindo, mas não se limitando a: Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas; Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora; Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão); Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich); Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 $\leq 200/mm^3$ ou manifestações clínicas de HIV sintomático); Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses (ou seja, ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por dia quando administrado por ≥ 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B)• Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19.

Indicação proposta	<p>Profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (≥ 12 anos e ≥ 40 kg), que não estejam infectados com SARS-CoV-2 e não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e</p> <ul style="list-style-type: none"> • Que têm condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19, incluindo, mas não se limitando a: Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas; Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora; Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão); Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich); Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ ou manifestações clínicas de HIV sintomático); Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses (ou seja, ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por dia quando administrado por ≥ 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B) • Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19.
Posologia e Forma de Administração	Dose única de uma injeção intramuscular contendo 150 mg de tixagevimabe e uma injeção intramuscular com 150 mg de cilgavimabe, aplicadas consecutivamente em locais diferentes.

Fonte: Bula Evusheld® (19).

Contraindicações: O medicamento está contraindicado para indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade severas, incluindo anafilaxia, aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

Cuidados e Precauções:

- Dados clínicos disponíveis para Evusheld® são limitados. Podem ocorrer eventos adversos graves e inesperados que não foram relatados anteriormente;
- Interrupção imediata da administração do medicamento, na ocorrência de sinais e sintomas de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia;
- Deve ser administrado com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação;
- Avaliação dos riscos e benefícios antes de iniciar Evusheld® em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares e aconselhar os indivíduos a procurar atendimento médico imediato se apresentarem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de um evento cardiovascular;
- Só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial superar o risco potencial para a mãe e o feto (categoria de risco C);
- A exposição ao lactente não pode ser excluída.

Eventos adversos:

A maioria dos eventos adversos reportados em literatura foram leves ou moderados, sendo os mais comuns: dor de cabeça, fadiga e tosse. Os eventos adversos graves foram incomuns, com 1 caso de anafilaxia, e a ocorrência de eventos adversos graves cardíacos como isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia, cardiomegalia, cardiomiopatia e parada cardiorrespiratória.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Princípio ativo	Preço unitário proposto pelo demandante ¹
Tixagevimabe/cilgavimabe	R\$ 5.600

¹ Mil dólares, considerando a razão USD 1: R\$ 5,60, sem impostos.

VERSÃO PRELIMINAR

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca LTDA sobre a eficácia, efetividade, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do medicamento tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442), para a profilaxia pré-exposição à COVID-19, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária
Intervenção (tecnologia)	AZD7442
Comparador	Ausência de tratamento profilático
Desfechos (Outcomes)	Casos sintomáticos de COVID-19 confirmados, redução de transmissão, hospitalização, casos graves, morte e eventos adversos graves
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

Fonte: material do demandante.

Pergunta: “o uso de AZD7442 é seguro, eficaz e efetivo na profilaxia (pré-exposição) ao COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência primária?”

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Lilacs em 15 de fevereiro de 2022. As estratégias de busca estão descritas no **Anexo 1**.

A **Figura 1** mostra o fluxograma de inclusão de seleção dos estudos realizada pelo demandante. Apenas um ensaio clínico randomizado (ECR), ainda em andamento, atendeu aos critérios de elegibilidade, porém dois registros foram incluídos nesta revisão sistemática: o manuscrito submetido para publicação e um resumo de congresso (20), ambos referentes a este ECR (estudo PROVENT).

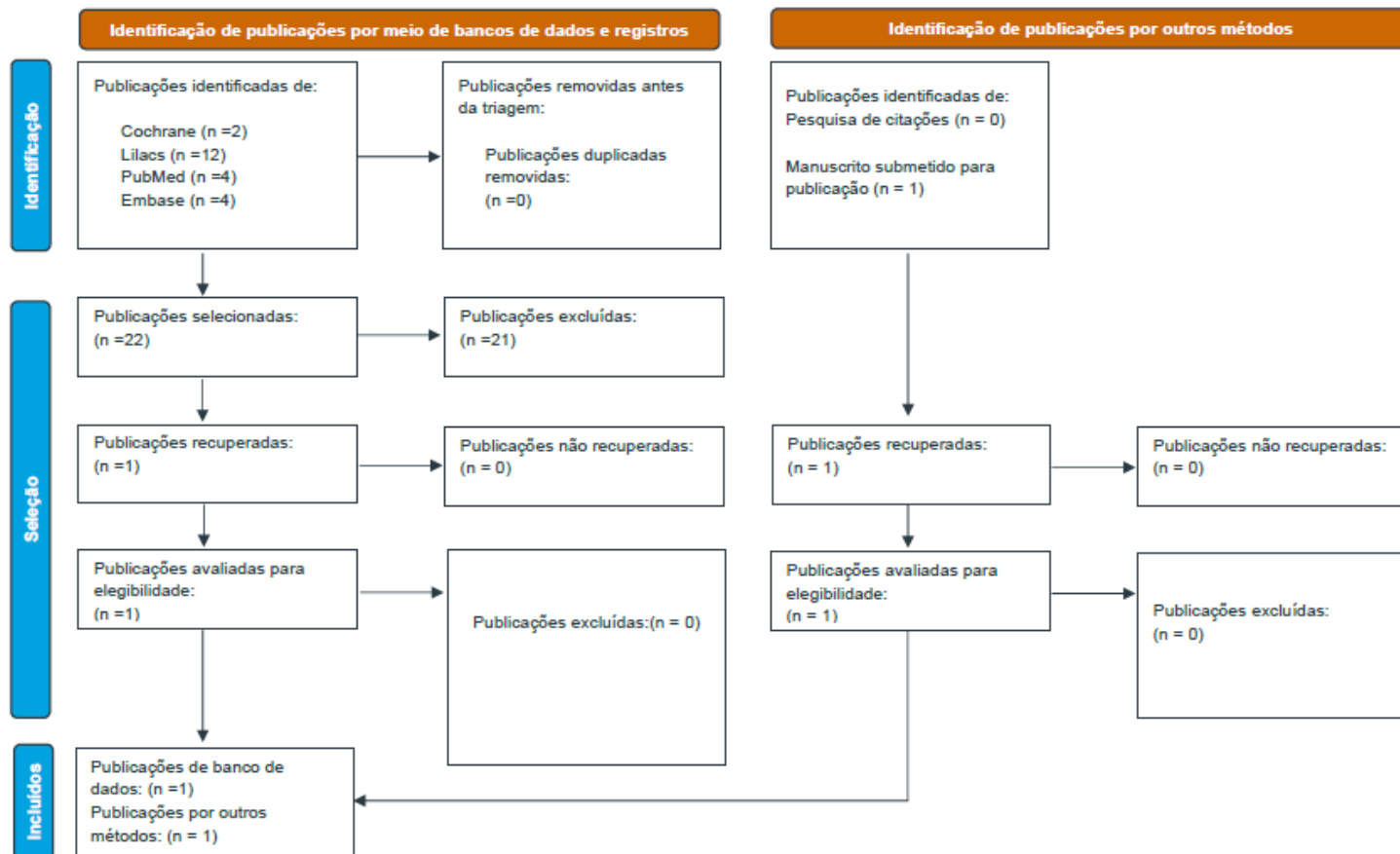


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Com o intuito de certificar se algum estudo relevante não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) em 25 de abril de 2022 nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Lilacs. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Para tanto, foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: o uso de tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442) é eficaz, seguro e efetivo na profilaxia pré-exposição à COVID-19 de pessoas com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou daqueles em que a vacinação não está recomendada? A **Tabela 2** mostra o acrônimo PICOS utilizado pelo Nats para definição da pergunta científica.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.

População	Indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) que apresentam risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou que não possam receber qualquer vacina contra COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Tratamento profilático com Tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442)
Comparador	Ausência de tratamento profilático
Desfechos (Outcomes)	Eficácia Infecção por COVID-19 Transmissão do vírus Sars-COV-2 Hospitalização Casos graves de COVID-19 Segurança Eventos adversos gerais Eventos adversos sérios Mortalidade
Tipo de estudo (study design)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais comparativos e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

A estratégia de busca utilizada pelo Nats foi constituída utilizando-se a doença (COVID-19) ou seu vírus causador (Sars-COV-2) e o nome da intervenção (tixagevimabe/cilgavimabe (AZD7442), os quais foram agrupados com seus respectivos sinônimos pelo operador booleano OR e combinados entre si pelo operador AND (vide **Anexo 2**). Não houve restrição por data de publicação. Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Uso da tecnologia para o tratamento de pacientes com COVID-19;
- Estudos publicados em caracteres não romanos;
- Resumos de congresso
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados por dois revisores de forma independente. Um terceiro revisor foi contatado em casos de discordância. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Anexo 3**. A seguir, é mostrado o fluxograma do processo de seleção dos estudos (**Figura 2**).

VERSÃO PRELIMINAR

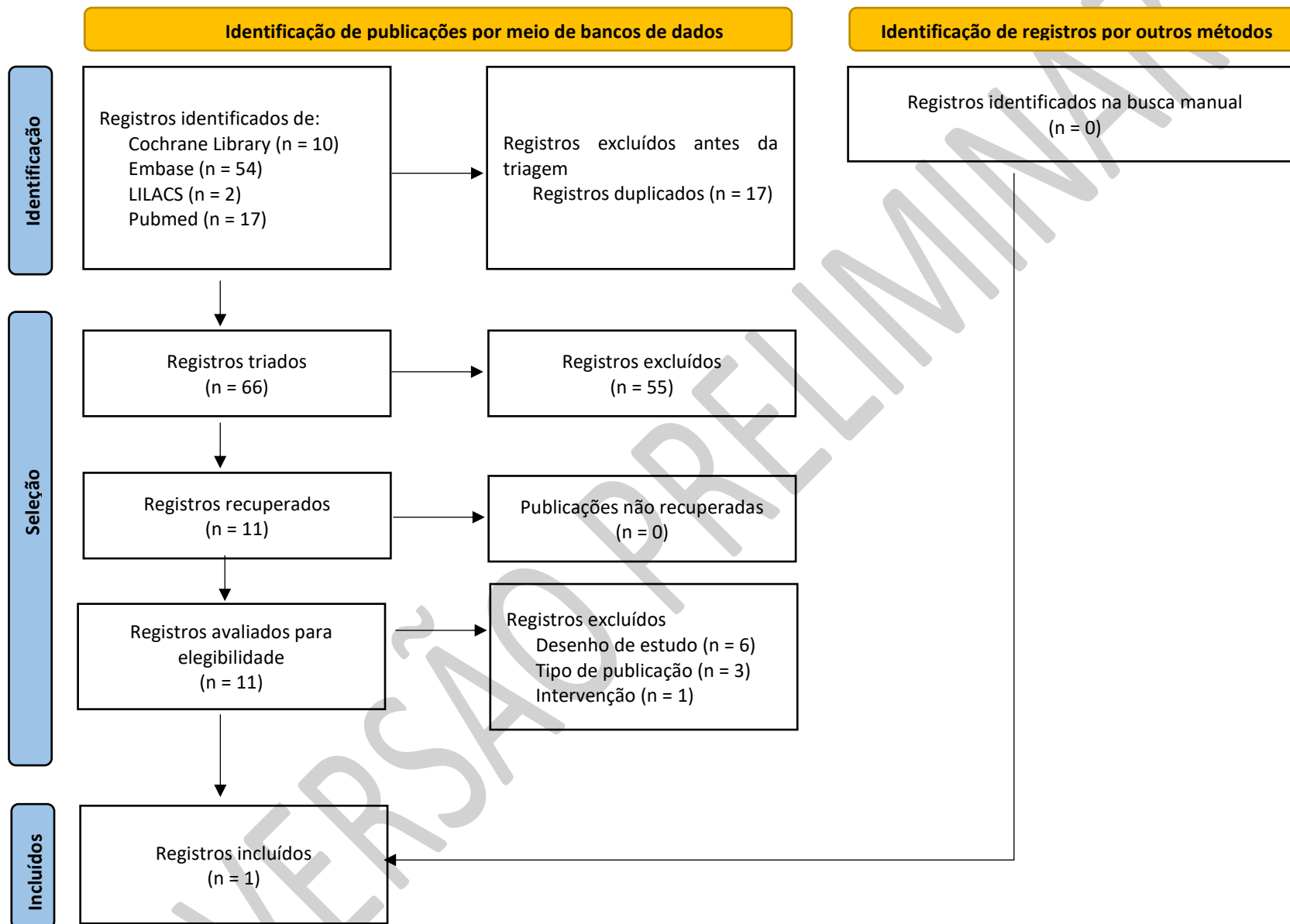


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, apenas um estudo foi incluído nesta revisão sistemática. Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR), denominado PROVENT, o qual foi recentemente publicado (20 de abril de 2022) (21). Vale reforçar que este artigo ainda não havia sido publicado quando o demandante produziu seu parecer. Neste, por sua vez, o estudo foi incluído apenas na forma de resumo de congresso e como manuscrito submetido para a publicação. Ressalta-se ainda que nenhum estudo relevante foi identificado na busca manual. Portanto, a revisão sistemática realizada pelo Nats resultou no mesmo estudo identificado pelo demandante.

6.3. Detalhamento do estudo

As evidências clínicas apresentadas têm por base o único artigo incluído nesta revisão sistemática, referente ao ECR multicêntrico de fase 3, duplo-cego, denominado PROVENT (NCT04625725), o qual ainda está em andamento (previsão de término em 29 de junho de 2022) (21). A extração dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de uma dose única do AZD7442 (tixagevimabe + cilgavimabe) na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Para tanto, foram recrutados participantes com 18 anos de idade ou mais que apresentavam um risco aumentado de resposta inadequada à vacina contra a COVID-19 ou um risco aumentado de exposição ao vírus SARS-CoV-2, ou ambos, os quais foram randomizados em dois grupos (razão 2:1):

- *Grupo 1*) AZD7442 300 mg (duas injeções, uma contendo 150mg de tixagevimabe (1,5mL) e outra 150mg de cilgavimabe (1,5mL), administrados via intramuscular de maneira consecutiva);
- *Grupo 2*) Placebo (duas injeções contendo 1,5mL de solução salina cada uma).

Os participantes deveriam apresentar teste sorológico negativo para COVID-19 na triagem, não deveriam possuir histórico de infecção pela doença, vacinação, uso de medicamento biológico para prevenção ou ainda suspeita de alergia a algum componente do AZD7442 ou placebo.

Após a administração do medicamento ou placebo, os participantes eram monitorados para eventos adversos por 1 a 4 horas e eram contatados semanalmente para acompanhamento de sintomas de COVID-19. Os desfechos primários do estudo foram avaliados em uma análise primária e após seis meses, sendo eles: primeiro episódio de COVID-19 sintomático, confirmado por teste PCR (*Polymerase-chain-reaction*) e incidência de eventos adversos após a administração intramuscular do medicamento ou placebo. A análise primária dos dados foi planejada quando 24 eventos do desfecho primário fossem observados ou 30% dos participantes fossem informados sobre o braço para o qual foram randomizados. Contudo, os dados dos participantes que solicitaram a quebra do cegamento por qualquer motivo e os dados dos participantes que desejaram ser vacinados contra a COVID-19 foram censurados no dia da quebra do cegamento ou da administração da vacina, o que ocorresse antes. O tempo mediano de acompanhamento entre a administração e a análise primária foi de 83 dias e o tempo mediano de acompanhamento na avaliação de 6 meses foi de 196 dias.

Um total de 5197 indivíduos foi randomizado (3460 para o grupo AZD7442 e 1737 para o grupo placebo). A idade média dos participantes foi de 53,5 anos, sendo a maioria do sexo masculino (n= 2801, 53,9%). Alguns participantes receberam alguma vacina contra a COVID-19 durante o estudo (33,5% no grupo AZD7442 e 49,1% no grupo placebo). Adicionalmente, uma proporção expressiva de participantes apresentava um risco aumentado de resposta inadequada à vacina contra a COVID-19 (73,3%) ou de exposição ao vírus SARS-CoV-2 (52,5%). Estas avaliações foram realizadas pelos investigadores do estudo, sendo que os critérios para definição de cada categoria foram detalhados no material suplementar do artigo. Paralelamente, a maioria dos participantes possuía alguma comorbidade que contribuía para o desenvolvimento da forma grave da doença (77,5%), principalmente obesidade (41,7%), hipertensão (35,9%), tabagismo (21%) e diabetes mellitus (14,1%). Os principais dados basais deste estudo estão descritos na **Tabela 3**.

VERSÃO PRELIMINAR

Tabela 3. Dados basais do estudo PROVENT

Autor, ano	Desenho	Centros	Grupos	Dose	Participantes (n)	Idade - média (sd)	Participantes vacinados contra COVID-19 - n (%) **	Participantes com risco aumentado para resposta inadequada à vacina - n (%)	Participantes com risco aumentado para exposição ao SARS-CoV-2 - n (%)	Participantes com algum fator de risco para COVID-19 grave - n (%)
Levin, 2020	ECR de fase 3, duplo cego, multicêntrico	Bélgica, Espanha, Estados Unidos, França, Reino Unido	AZD7442	300 mg, dose única*	3460	53,6 (15,0)	1161 (33,5)	2546 (73,6)	1820 (52,6)	2666 (77,1)
			Placebo (solução salina)	Duas injeções de 1,5mL, dose única (IM)	1737	53,3 (14,9)	853 (49,1)	1264 (72,8)	909 (52,3)	1362 (78,4)

LEGENDA: IM: via intramuscular. *uma injeção intramuscular de 1,5 mL (150mg) de cada anticorpo (tixagevimabe e cilgavimabe), administrados consecutivamente. **conforme previsto em protocolo, os participantes poderiam tomar ciência do grupo randomizado para considerar a vacinação durante o andamento do estudo.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados de eficácia do estudo PROVENT revelaram que o grupo de participantes que recebeu o AZD7442 apresentou menor incidência de casos sintomáticos de COVID-19 em relação ao placebo na avaliação primária (RRR 76,7 % [IC 95% 46,0-90,0]). A incidência de casos foi ainda menor no grupo intervenção após seis meses de acompanhamento (RRR 82,8 % [IC 95% 65,8-91,4]), situação que configura aumento da eficácia do medicamento em questão. O estudo ainda reforça que as modelagens farmacocinéticas revelam que as concentrações plasmáticas terapêuticas são mantidas por seis meses após a administração de uma dose única do medicamento.

De maneira semelhante, considerando o primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou mortalidade geral, menos eventos foram observados no grupo intervenção em ambos os momentos de avaliação (avaliação primária: RRR 68,8 % IC 95% (35,6–84,9); seis meses: RRR 75,8 % [IC 95% (57,3–86,2)]). Ressalta-se que tais resultados são provenientes de dados censurados por quebra de cegamento ou administração da vacina; contudo, desconsiderando esta situação, também se observou maior eficácia do AZD7442 para este desfecho (vide **Tabelas 4 e 5**).

Análises moleculares revelaram que, dos 42 participantes que apresentaram COVID-19 após seis meses da administração do medicamento ou placebo (11 no grupo AZD7442 e 31 no grupo placebo), onze foram infectados com variantes de SARS-CoV-2 de maior preocupação, incluindo um participante com B.1.351 (beta) no grupo AZD7442 e 10 do grupo placebo (5 participantes com B.1.1.7_1 [uma subvariante alfa] e 5 participantes com B.1.617.2 [delta]). Ressalta-se que a variante ômicron não era predominante durante a execução desta parte do estudo, o qual se encontra ainda em andamento conforme previamente mencionado.

Além disso, menos casos de sorologia positiva contra o vírus SARS-CoV-2 foram observados no grupo que recebeu AZD7442 (avaliação primária: RRR 51,1 % [IC 95% 10,6–73,2]; seis meses: RRR 57,7 % [IC 95% 34,7–72,7]). Vale reforçar que a sorologia foi realizada em períodos específicos, conforme previsto em protocolo, independente da presença de sintomas de COVID-19.

Após seis meses de acompanhamento, sete participantes foram hospitalizados devido à COVID-19 e cinco apresentaram a forma grave da doença, todos do grupo placebo. Contudo, devido ao número limitado de casos, não foi possível inferir redução estatisticamente significativa destes desfechos no grupo que recebeu o AZD7442. Os detalhes destes resultados estão descritos na **Tabela 4** (análise primária - 83 dias) e na **Tabela 5** (6 meses).

Tabela 4. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)

Grupos	N*	Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (não censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou morte (censurado)**		COVID-19 grave - n (%)	Hospitalização relacionada à COVID-19 - n (%)	Sorologia positiva para SARS-CoV-2 (censurado)**	
		n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)			n (%)	RRR % (IC 95%)
AZD7442	3441	8 (0,2)	76,7 (46,0-90,0), p<0,001	10 (0,3)	77,3 (52,0-89,3), p<0,001	12 (0,3)	68,8 (35,6-84,9), p=0,002	0	0	21 (0,7)	51,1 (10,6-73,2), p=0,020
Placebo	1731	17 (1)		22 (1,3)		19 (1,1)		1 (0,1)		3 (0,2)	

LEGENDA: IC 95% Intervalo de confiança de 95%. RRR: redução do risco relativo. N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados. ** os resultados foram considerados censurando ou não (conforme descrito), por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19.

Tabela 5. Resultados de eficácia do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)

Grupos	n*	Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 (não censurado)**		Primeiro caso de doença por SARS-CoV-2 ou morte (censurado)**		COVID-19 grave - n (%)	Hospitalização relacionada à COVID-19 - n (%)	Sorologia positiva para SARS-CoV-2 (censurado)**	
		n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)	n (%)	RRR % (IC 95%)			n (%)	RRR % (IC 95%)
AZD7442	3441	11 (0,3)	82,8 (65,8-91,4)	20 (0,6)	77,4 (61,7-86,7)	18 (0,5)	75,8 (57,3-86,2)	0	0	38 (1,2)	57,7 (34,7-72,7)
Placebo	1731	31 (1,8)		44 (2,5)		36 (2,1)		5 (0,3)		7 (0,4)	

LEGENDA: IC 95% Intervalo de confiança de 95%. RRR: redução do risco relativo. N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados. ** os resultados foram considerados censurando ou não (conforme descrito), por quebra de cegamento ou vacinação contra COVID-19.

NOTA: os valores de P dos RRR não foram calculados, pois tais análises não estavam previstas em protocolo, segundo os autores.

Os resultados de eficácia observados na população global se confirmaram em alguns subgrupos após seis meses. Na população que apresentava um risco aumentado para resposta inadequada da vacina (n = 3806, 73,6%), foram observados 31 casos de COVID-19 sintomático, 9 no grupo AZD7442 e 22 no grupo placebo (RRR 80,7 % [IC 95% 58,0 a 91,1]). Por sua vez, dos participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 (n = 2711, 52,4%), 19 casos de COVID-19 sintomático foram identificados, sendo 5 do grupo AZD7442 e 14 do grupo placebo (RRR 82,6 % [IC 95% 51,8 a 93,7]). Contudo, ressalta-se que, apesar do estudo afirmar que a substância ativa foi mais eficaz em relação ao placebo para todos os subgrupos avaliados, percebe-se que para alguns, como presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e naqueles participantes que faziam uso de terapia imunossupressora, os intervalos de confiança foram demasiadamente largos, situação que gera incertezas no resultado. Dessa forma, para tais subgrupos em específico, o medicamento testado não pode ser considerado estatisticamente superior ao placebo, em termos de eficácia (**Anexo 4**). Por fim, ressalta-se ainda que o estudo não avaliou a redução da transmissibilidade do vírus SARS-CoV-2.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Com relação aos desfechos de segurança, percebe-se que a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que receberam AZD7442 ou placebo na avaliação primária (35,3% vs 34,2%), sendo na maioria de intensidade leve (22% vs 21,3%) a moderada (11,2% vs 11%). Dentre os eventos adversos considerados de especial interesse, destaca-se a reação no local da injeção, a qual ocorreu em 2,4% dos participantes que receberam AZD7442 e 2,1% naqueles alocados para o grupo placebo. Foram identificadas oito mortes na avaliação primária, sendo duas atribuídas à COVID-19, ambas no grupo placebo. Nenhuma morte foi atribuída ao AZD7442 ou placebo (**Tabela 6**).

Da mesma forma, observou-se semelhança na incidência de eventos adversos entre os grupos AZD7442 e placebo na avaliação de 6 meses (45,6% vs 45,5%), sendo a maioria de intensidade leve (24,1% vs 24,1%) a moderada (17,2% vs 17%). Os autores reforçam que nenhum sinal de segurança inesperado foi identificado após seis meses. Adicionalmente, neste momento, totalizaram-se 16 mortes, sendo 9 no grupo AZD7442 e 7 no grupo placebo (**Tabela 7**). Nenhuma morte adicional por COVID-19 ocorreu, além das duas previamente identificadas no grupo placebo, conforme supracitado. Contudo, ressalta-se que não foram reportados os valores de p para as análises de segurança, em ambas as avaliações, tampouco quais foram os eventos adversos leves a moderados identificados.

Tabela 6. Resultados de segurança do estudo PROVENT - análise primária (mediana 83 dias)

Grupos	N*	Eventos adversos - n (%)	Eventos adversos relacionados à substância - n (%)	Eventos adversos sérios - n (%)	Eventos adversos sérios relacionados à substância - n (%)	Reação no local da injeção - n (%)	Mortalidade geral - n (%)	Mortalidade por COVID-19 - n (%)
AZD7442	3461	1221 (35,3)	87 (2,5)	50 (1,4)	1 (<0,1) **	82 (2,4)	4 (0,1)	0
Placebo	1736	593 (34,2)	36 (2,1)	23 (1,3)	0	36 (2,1)	4 (0,2)	2 (0,1)

LEGENDA: N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados; um participante foi randomizado para o grupo placebo, porém recebeu incorretamente o AZD7442 (de acordo com o protocolo de teste, este participante foi incluído no grupo AZD7442 para a análise de segurança). ** O participante apresentou trombose inferior em artéria mesentérica, evento considerado atribuído à substância ativa pelos investigadores; contudo, o patrocinador não identificou evidências que suportassem esta correlação.

Tabela 7. Resultados de segurança do estudo PROVENT - 6 meses (mediana 196 dias)

Grupos	N*	Eventos adversos - n (%)	Eventos adversos relacionados à substância - n (%)	Eventos adversos sérios - n (%)	Eventos adversos sérios relacionados à substância - n (%)	Mortalidade geral - n (%)	Mortalidade por COVID-19 - n (%)
AZD7442	3461	1579 (45,6)	87 (2,5)	130 (3,8)	1 (<0,1)**	9 (0,3)	0
Placebo	1736	790 (45,5)	36 (2,1)	58 (3,3)	0	7 (0,4)	2 (0,1)

LEGENDA: N*: número de participantes para os quais os desfechos foram avaliados; um participante foi randomizado para o grupo placebo, porém recebeu incorretamente o AZD7442 (de acordo com o protocolo de teste, este participante foi incluído no grupo AZD7442 para a análise de segurança). ** O participante apresentou trombose inferior em artéria mesentérica, evento considerado atribuído à substância ativa pelos investigadores; contudo, o patrocinador não identificou evidências que suportassem esta correlação.

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação do risco de viés do estudo incluído pelo demandante foi conduzida por meio da ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (22). Todos os desfechos avaliados pelo ECR foram considerados como baixo risco de viés, de acordo com a **Figura 3**.

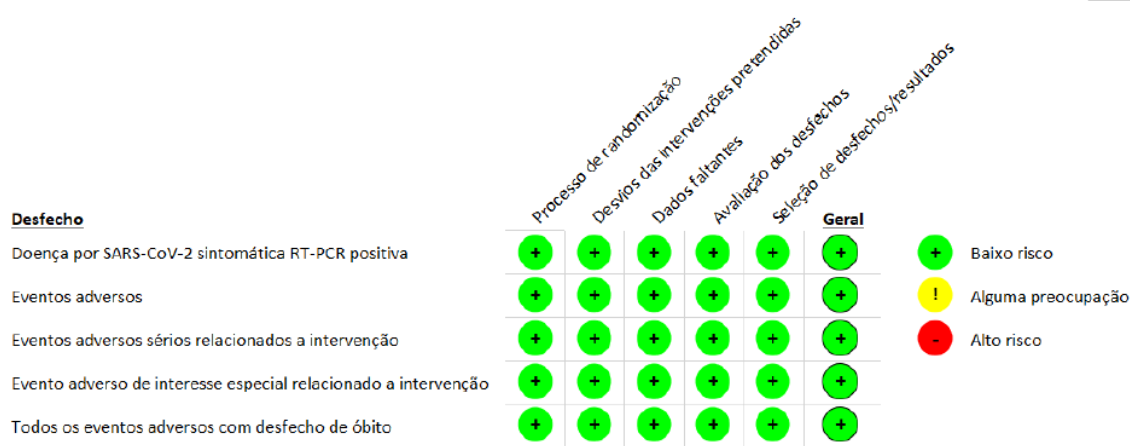


Figura 3. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído no parecer do demandante (Rob.2)

Fonte: material do demandante.

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Assim como as demais etapas desta revisão sistemática, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada em duplicata e, nos casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado. A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (22) foi utilizada para a avaliação do risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática realizada pelos pareceristas do NATS. Foram realizadas avaliações para os seguintes desfechos do estudo PROVENT: primeiro episódio de COVID-19 sintomático, COVID-19 grave, eventos adversos gerais, eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo e eventos adversos sérios. O estudo apresentou baixo risco de viés para todos os desfechos e domínios avaliados, conforme destacado na **Figura 4**, uma vez que o estudo não apresentou fragilidades que impactassem na confiabilidade dos resultados, seguiu o protocolo clínico e foi transparente em todas as suas avaliações.

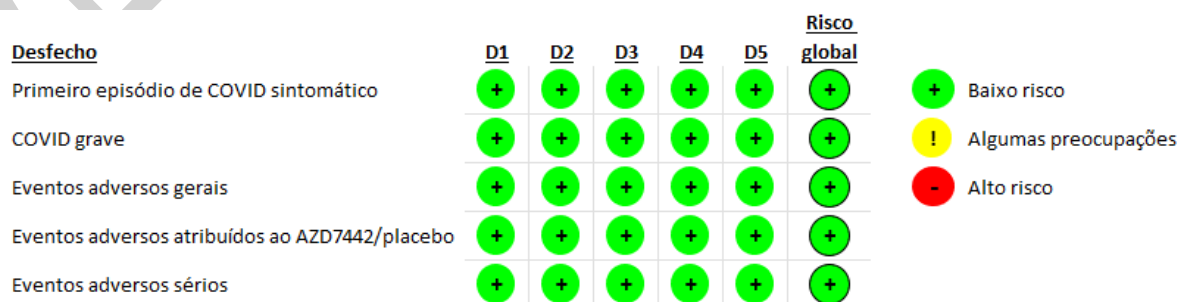


Figura 4. Risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática do NATS (Rob.2)

LEGENDA: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (relatório de desfechos seletivos).

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (23). O estudo PROVENT utilizado embasa a evidência clínica, foi considerado de alta confiabilidade para todos os desfechos, visto que domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram considerados como não graves para os desfechos avaliados. O parecer ainda destaca que se trata de um estudo com baixo risco de viés, de amostra representativa que revela o benefício do uso de AZD7442 com intervalo de confiança estreito e robusto para um desfecho de prevenção da COVID-19 (**Figura 5**).

Certainty assessment							Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Eficácia (ocorrência de doença por SARS-CoV-2 sintomática RT-PCR positiva)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos sérios relacionados a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de evento adverso de interesse especial relacionado a intervenção)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança (ocorrência de eventos adversos com desfecho de óbito)								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Figura 5. Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE do estudo PROVENT segundo o demandante

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

A avaliação da qualidade geral da evidência realizada pelos pareceristas do Nats, utilizando o sistema GRADE (23), revelou que os resultados obtidos para os desfechos de eficácia e segurança apresentaram certeza moderada (**Tabela 8 e 9**). Houve penalização do estudo PROVENT para o domínio evidência indireta, uma vez que os participantes recrutados não representam adequadamente população de interesse. Atualmente, a maioria das pessoas estão vacinadas contra a doença e as variantes do SARS-CoV-2 de maior predominância não são as mesmas identificadas no estudo.

Tabela 8. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança#	Desfecho
COMPARAÇÃO:											
AZD7442 vs. placebo											
Primeiro episódio de COVID-19 sintomático (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	11/3441	31/1731	RRR: 82,8 % [IC95% (65,8-91,4)]	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
COVID-19 grave (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	0/3441	5/1731	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos gerais (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	1579/3461	790/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	87/3461	36/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos sérios (6 meses)											
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	-	130/3461	58/1736	NR	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; RRR: redução do risco relativo.

Explicações:

1 = a população do estudo não representa adequadamente a população de interesse.

Tabela 9 - Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS - resumo

Desfechos	Número de participantes (número de estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Primeiro episódio de COVID-19 sintomático	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
COVID-19 grave	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos gerais	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos atribuídos ao AZD7442/placebo	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos sérios	5197 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada

LEGENDA: ECR - ensaio clínico randomizado

Além disso, ressalta-se que apenas um estudo foi considerado para a avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, fato que prejudica o julgamento de alguns domínios do instrumento, como inconsistência e imprecisão. Com relação ao primeiro, considera-se principalmente a heterogeneidade dos resultados, baseando-se na similaridade das estimativas de efeito e na sobreposição dos intervalos de confiança, utilizando-se de critérios estatísticos, como o valor de I^2 . Por sua vez, com relação à imprecisão, considera-se a amplitude dos intervalos de confiança de 95% resultante do agrupamento de dados dos estudos para um determinado desfecho (23).

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência oriunda do único ensaio clínico randomizado incluído nesta revisão sistemática (PROVENT) mostrou que a combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe 150mg + cilgavimabe 150mg (AZD7442, Evusheld®), administrados em dose única via intramuscular, apresentou maior eficácia em relação ao placebo, aliado a um perfil de segurança semelhante. Os participantes que foram alocados no grupo intervenção apresentaram menor incidência de COVID-19 sintomático em relação ao grupo controle, tanto na avaliação primária (RRR 76,7% [IC 95% 46,0 a 90,0]) quanto na avaliação após seis meses (RRR 82,8% [IC 95% 65,8 a 91,4]). Ressalta-se ainda que, para os principais subgrupos, os resultados deste desfecho também revelaram eficácia superior do medicamento em questão: 1) subgrupo de participantes que apresentavam risco aumentado para resposta inadequada à vacina (RRR 80,7 % [IC 95% 58,0 a 91,1]); 2) subgrupo de participantes que apresentavam risco aumentado para exposição ao vírus SARS-CoV-2 (RRR 82,6 % [IC 95% 51,8 a 93,7]). Contudo, os resultados de eficácia necessitam de confirmação para subgrupos mais específicos (i.e presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e nos participantes que fazem uso de terapia imunossupressora), uma vez que os intervalos de confiança demonstraram incertezas de benefício devido ao baixo tamanho amostral.

Com relação ao perfil de segurança, observou-se semelhança na incidência de reações adversas entre os grupos que receberam o medicamento e o placebo, tanto na avaliação primária (35,3% vs 34,2%), quanto após seis meses de acompanhamento (45,6% vs 45,5%). A maioria dos eventos foi considerada de intensidade leve a moderada, estando relacionados principalmente a reação no local da injeção (2,4% AZD7442 vs 2,1% placebo). Adicionalmente, todos os casos de COVID-19 grave (n = 5) e mortalidade pela doença (n =2) aconteceram no grupo que recebeu placebo.

Ressalta-se ainda que este estudo apresentou um baixo risco de viés, de acordo com a ferramenta Rob.2 da colaboração Cochrane, e a certeza desta evidência foi considerada moderada para todos os desfechos avaliados, de acordo com o sistema GRADE.

Vale reforçar que a realidade da doença no momento atual, em especial no Brasil, não é exatamente a mesma em relação ao período em que o estudo PROVENT foi inicialmente conduzido, principalmente no que diz respeito a variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, a ampla cobertura vacinal e as novas variantes em circulação. Dessa forma, a extrapolação dos dados deste estudo para a vida real pode estar comprometida. Além disso, o ECR em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto, evidências do medicamento na população pediátrica ainda são escassas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O Erro! Fonte de referência não encontrada.³ apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (24).

Quadro 3. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	AZD7442 (intervenção) versus Ausência de tratamento profilático (comparador)	Adequada.
População em estudo e Subgrupos	Indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina, tais como: - Receptores de órgãos sólidos ou medula óssea; - Com imunodeficiência primária	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajusto a qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	1 ano	Adequado.
Taxa de desconto	Não utilizada.	Adequada.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade foram estimados para cada estado de saúde do modelo. Por não estarem disponíveis na literatura dados de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes brasileiros com COVID-19, foram adotados valores observados em pacientes dos EUA, conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC sobre vacinas contra COVID-19.	Adequado.
Medidas da efetividade	Os principais desfechos clínicos avaliados nesta análise estão relacionados a gravidade da doença e sua evolução (probabilidade de doença sintomática, internação em enfermaria ou uti, recuperação e óbito).	<p>Parcialmente adequado. Alguns parâmetros utilizados foram obtidos a partir da literatura, e foram utilizados no modelo considerando a população não vacinada.</p> <p>O risco de infecção por SARS-CoV-2 foi estimado a partir do estudo desenvolvido por Angel et al., (2): incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados foi de 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia. O demandante adotou a premissa de que o risco de infecção na população alvo é semelhante ao da população não vacinada. O mesmo estudo traz que a incidência de COVID-19 sintomática em indivíduos vacinados foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia. É descrito no texto que este valor seria adotado como um dos limites para análise de sensibilidade, porém esta análise não foi identificada. Entende-se que a eficácia da vacina na população alvo é inferior na comparação com a população geral vacinada, entretanto, parte da população alvo ainda pode apresentar benefícios com a vacinação, em especial com a aplicação de duas ou mais doses (25, 26).</p> <p>Além disso, o risco de internação por COVID-19 foi estimado a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (3). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. O estudo acompanhou pacientes até a data de 11 de dezembro de 2020, período pré vacinação. Dessa forma, este</p>

Parâmetro	Especificação	Comentários
		<p>dado está atrelado a incertezas, se a proporção de pacientes internados se mantém a mesma após a vacinação.</p> <p>Esses dois parâmetros foram testados em análises de sensibilidade adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, demonstradas na Tabela 10.</p> <p>Os dados de eficácia de AZD7442 foram obtidos do estudo PROVENT, que avaliou a tecnologia para profilaxia de COVID-19 em adultos. Os resultados indicam que AZD7442 proporcionou uma redução de 77% (IC 95% 46-90%) nos casos sintomáticos de COVID-19. É importante destacar que este estudo tinha como critério de exclusão, a não participação de indivíduos previamente vacinados. Dessa forma, entende-se que isto não reflete o contexto do cenário atual.</p>
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos).</p> <p>Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8, com o intuito de expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais.</p> <p>Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente é de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).</p>	<p>Parcialmente adequado. Os custos da SIGTAP foram multiplicados por 2,8, justificando que apenas expressam custos federais. Não há um consenso sobre a utilização desse fator de correção de 2,8.</p> <p>Dessa forma, os pareceristas do Nats realizaram uma análise adicional sem a utilização desse fator de correção.</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real.	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov com sete estados de saúde, semelhante ao descrito previamente no relatório de recomendação da Conitec sobre vacinas contra COVID-19 (Figura 6)	Adequado.
Pressupostos do modelo	Não apresentado.	Parcialmente adequado. Ainda que várias informações foram descritas ao longo do texto, não foi apresentado uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foram desenvolvidas análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP)	Parcialmente adequado. Não está claro para determinados parâmetros quais valores foram utilizados nas análises de sensibilidade (em especial variados de acordo com as fontes dos próprios dados). Também não está claro quais variáveis foram testadas com a premissa dentro dos intervalos pré-estabelecidos de $\pm 20\%$.

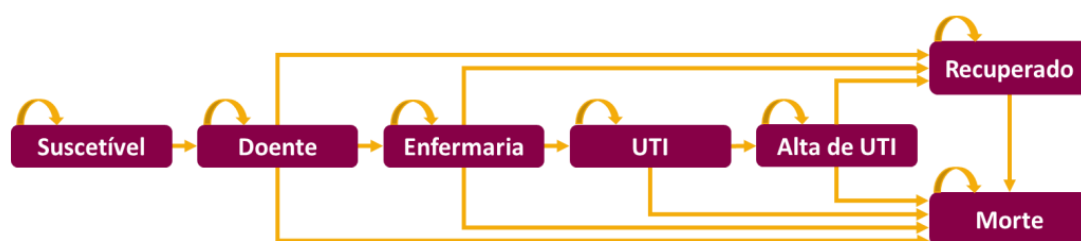


Figura 6. Estrutura do modelo
 Fonte: Relatório do demandante.

O risco de infecção por SARS-CoV-2 foi estimado pelo demandante a partir do estudo desenvolvido por Angel et al., que descreveu a associação entre a incidência de COVID-19 sintomática e a vacinação (27): incidência da infecção sintomática em indivíduos não vacinados foi de 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia. O mesmo estudo traz que a incidência de COVID-19 sintomática em indivíduos vacinados foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia.

O risco de internação por COVID-19 foi estimado pelo demandante a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (28). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. Já o risco de um paciente internado ser admitido em UTI foi estimado pela razão entre o número de casos de internação em UTI e o número de casos totais de internação obtidos a partir da base de notificações de SRAG.

O demandante considerou que pacientes com sintomas leves não teriam probabilidade de irem a óbito por COVID, enquanto pacientes internados em leitos de enfermaria e de UTI, foi obtido por meio do número de casos de óbitos em enfermaria e em UTI a partir da base de notificações de SRAG.

Os dados de transição entre os estados estão apresentados na figura abaixo.

Eficácia de AZ7442

Parâmetro	Valor padrão
Risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática	0,23
Risco relativo de apresentar COVID-19 moderada a crítica	0

Risco de adquirir COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de desenvolver COVID-19 sintomática	0,150%

Risco de internação por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de paciente sintomático ser internado	10,566%
Probabilidade diária de paciente internado ser admitido em UTI	10,961%

Risco de morte por COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em pacientes ambulatoriais	0,000%
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de enfermaria	3,013%
Probabilidade diária de morte por COVID-19 em leito de UTI	9,649%

Probabilidade de recuperação de COVID-19

Parâmetro	Valor padrão
Probabilidade diária de recuperação em pacientes ambulatoriais	4,451%
Probabilidade diária de recuperação em pacientes em enfermaria	6,703%
Probabilidade diária de alta da UTI	2,965%
Probabilidade diária de recuperação após alta da UTI	54,314%

Mortalidade geral

Parâmetro	Valor padrão
Taxa anual de morte da população geral	0,6836%
Risco relativo de morte em imunossuprimidos	2,50

Figura 7. Probabilidade de transição entre os estados
Fonte: Modelo econômico do demandante (planilha excel).

Os dados de eficácia de AZD7442 foram obtidos do estudo PROVENT, que avaliou a tecnologia para profilaxia de COVID-19 em adultos. Os resultados indicam que AZD7442 proporcionou uma redução de 77% (IC 95% 46-90%) nos casos sintomáticos de COVID-19.

Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8.

O custo de aquisição de ZD7442 (dose de 150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe) foi estabelecido com base no preço proposto de incorporação, exclusivo para o uso emergencial, conforme acordo firmado entre a empresa

detentora do registro e o Governo. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente foi de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).

Para esta ACU, foram realizadas análises de sensibilidades determinística e probabilística (os parâmetros foram variados de acordo com as fontes dos próprios dados e/ou premissas dentro de intervalos pré-estabelecidos de $\pm 20\%$).

7.1.2 Resultados da avaliação econômica - demandante

Considerando os parâmetros sumarizados acima, o demandante identificou em sua análise principal que o uso da intervenção AZD7442 está associado a um incremento de 0,09 AVAQ e 0,06 AV por indivíduo e um custo incremental de R\$ 361,15 por indivíduo. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 3.915,23/AVAQ (**Figura 8**) e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.077,09/AV.

Tratamento	AVs	AVAQs	Custos	Custos/AVs	Custos/AVAQs
Placebo	0,91	0,70	R\$ 7.254,11	-	-
AZD7442	0,97	0,79	R\$ 7.615,26	-	-
Incremental	0,06	0,09	R\$ 361,15	R\$ 6.077,09	R\$ 3.915,23

Nota: AV, anos de vida; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 8. Resultado da análise de custo-efetividade

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica - demandante

Como resultado da análise de sensibilidade determinística, considerando os resultados do caso base, observa-se que os parâmetros de maior impacto são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise.

Em análises de cenários do demandante foi identificado que resultado da análise pode variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil reais (menos favorável à incorporação) (**Figura 9**).

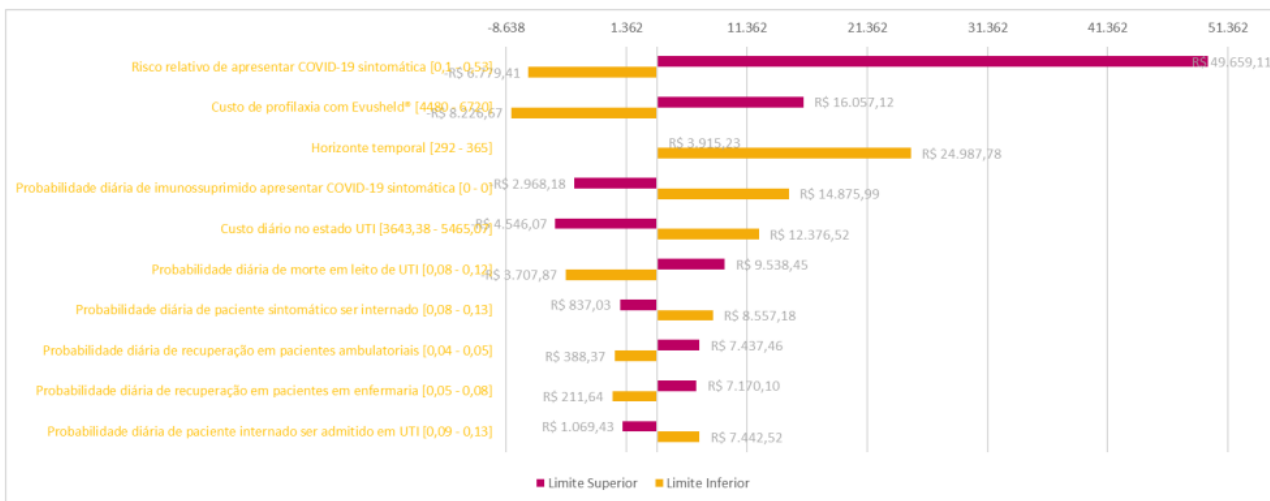


Figura 9. Gráfico de tornado do modelo do demandante

Fonte: Relatório do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, os pontos ficaram distribuídos no quadrante superior direito e inferior, representando maior efetividade em AVAQS, e na maioria dos casos, com um menor custo do que o comparador (sem profilaxia).

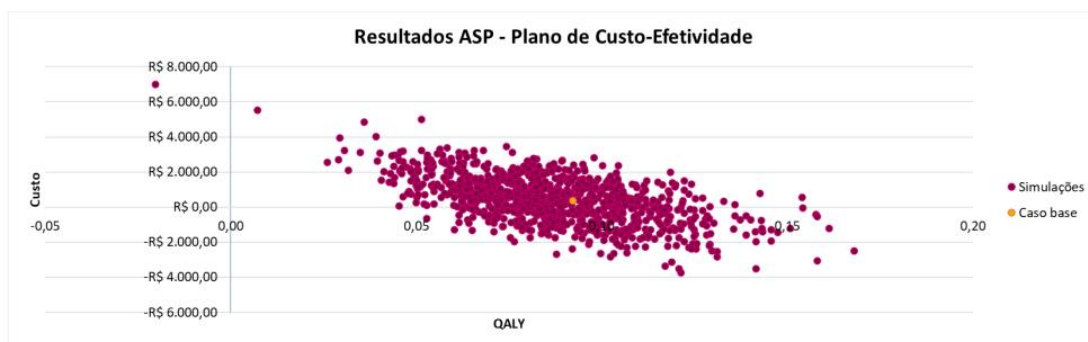


Figura 10. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística

Fonte: Relatório do demandante.

7.1.3 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante, porém realizando as seguintes alterações, todas realizadas na planilha do modelo disponibilizada pelo demandante. Os resultados de cada análise adicional encontram-se na tabela abaixo.

- Análise adicional 1: substituição da incidência de COVID-19 sintomática, considerando indivíduos vacinados, a qual foi de 4,7 casos a cada 100.000 pessoas-dia (o caso-base do demandante havia utilizado o dado considerando a população de não vacinados: 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia) (ambos dados obtidos do estudo de Angel, 2021 (27)). Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 2: substituição da incidência de COVID-19 sintomática, os resultados reportados no estudo de Aslam, 2021 (29), a qual foi de 0,065 casos a cada 1.000 pessoas-dia (intervalo de confiança de 95% inferior e superior respectivamente de 0,024 e 0,17 a cada 1.000 pessoas-dia). O caso-base do demandante havia utilizado o dado considerando a população de não vacinados: 149,8 casos a cada 100.000 pessoas-dia; dado obtido do estudo de Angel, 2021 (27). Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 3: Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8. Por não haver um consenso sobre esse fator de correção, uma análise adicional sem este fator foi realizada. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.
- Análise adicional 4: o risco de internação por COVID-19 foi estimado a partir do estudo elaborado por Requião-Moura et al. em que foram avaliados indivíduos recipientes de transplante renal que foram diagnosticados com COVID-19 (3). Dentre 1.680 indivíduos avaliados, cerca de 65,1% foram internados. O estudo acompanhou pacientes até a data de 11 de dezembro de 2020, período pré-vacinação. Este dado está atrelado a incerteza, se a proporção de pacientes internados se mantém a mesma após a vacinação. Dessa forma, uma análise adicional foi realizada variando este parâmetro em -20%. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.

Tabela 10. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats

Análise adicional	RCEI (Anos de vida - AV)	RCEI (Anos de ajustados a qualidade - AVAQ)
1	R\$ 2.362.047,06	R\$ 1.516.911,29
2 (IC95% inferior e superior)	R\$ 1.685.554,87 (R\$ 4.703.453,72 a R\$ 595.132,70)	R\$ 1.082.512,03 (R\$ 3.020.405,29 a R\$ 382.304,42)
3	R\$ 62.451,86	R\$ 40.235,22
4	R\$ 37.386,04	R\$ 24.105,06

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de AZD7442 no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 4. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	AZD7442	Adequado.
Comparador	Ausência de tratamento profilático	Adequado.
População-alvo	Foram considerados como população elegível indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina (Figuras 11 e 12): - Receptores de órgãos sólidos ou medula óssea; - Com imunodeficiência primária	Adequado com ressalvas. Foi estimado para o ano 1 aproximadamente 281 mil indivíduos. Para os demais anos estimou-se uma população adicional em torno de 19 a 20 mil indivíduos por ano, considerando a incidência de novos transplantados ou com imunodeficiência primária. Existe uma incerteza em relação a população elegível para os próximos anos, considerando a perspectiva de evolução da pandemia.
Cenários	Foram apresentados diferentes cenários onde foram simulados diferentes Market share (Figura 13): 1) cenário referência (taxa de difusão iniciando em 40% no primeiro ano até 80% no quinto ano), 2) cenário alternativo considerando a difusão lenta da tecnologia e um segundo cenário alternativo, a difusão rápida da tecnologia.	Adequado.
Custos e recursos	Custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos). Os custos unitários dos recursos, exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8, com o intuito de expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais. Considerando o preço proposto e a posologia indicada em bula, o custo com tixagevimabe/cilgavimabe por paciente é de USD 1250 (preço sem desconto, sem impostos), podendo chegar a USD 1000 (preço com desconto, sem impostos, ou R\$ 5.600 quando USD 1: R\$ 5,6).	Adequado com ressalvas. Não há um consenso sobre a utilização desse fator de correção de 2,8. Dessa forma, os pareceristas do Nats realizaram uma análise adicional sem a utilização desse fator de correção (Tabela 11). O demandante calculou o impacto orçamentário considerando aplicações anuais, pois a análise farmacocinética indica atividade dos anticorpos até um ano após a administração. Há incerteza quanto à frequência de doses, pois essa

		informação não consta na bula do medicamento.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário anual e acumulado em cinco anos.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Determinística	Adequado.

Parâmetros populacionais e epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População adulta brasileira - Ano 1	161.775.439	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 2	163.465.276	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 3	165.088.471	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 4	166.606.553	IBGE (108)
População adulta brasileira - Ano 5	168.071.704	IBGE (108)
Prevalência de transplantados	147.170	SIA/DataSUS (103)
Número anual de novos transplantados	12.284	Registro Brasileiro de Transplantes (92)
Prevalência de imunodeficiência primária	0,08	Boyle & Buckley, 2007 (106)
Incidência de imunodeficiência primária	0,000046	Joshi et al, 2009 (107)

Estimativa da população elegível para os períodos de 2022 a 2026

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de indivíduos elegíveis	281.983	-	-	-	-
Número anual de novos indivíduos elegíveis	-	19.803	19.878	19.948	20.015

Figura 11. Estimativa da população alvo

Fonte: Relatório do demandante.

Cenário sem AZD7442	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo	281.983	256.950	235.972	218.399	203.688
AZD7442	0	0	0	0	0
Total	281.983	256.950	235.972	218.399	203.688
Cenário com AZD7442	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo	169.190	137.961	112.373	91.039	72.910
AZD7442	112.793	131.314	148.313	164.351	179.846
Total	281.983	269.275	260.686	255.391	252.757

Figura 12. Número de pacientes em cada cenário, sem AZD7442 ou com AZD7442 (caso base)

Fonte: Relatório do demandante.

Tabela 14. Cenários de taxa de difusão para o uso do AZD7442

Taxa de difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário referência	40%	50%	60%	70%	80%
Cenário de difusão lenta	35%	40%	45%	50%	55%
Cenário de difusão rápida	60%	70%	80%	90%	100%

Figura 13. Cenário referência e alternativos apresentados de acordo com o market share

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.2 Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade

O cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977 (Figura 14). Resultados similares foram obtidos nos cenários alternativos (Figura 15 e Figura 16), com uma variação de impacto orçamentário entre -306 milhões reais e 231 milhões de reais a cada ano. Em todos os cenários foi observado que a partir do quarto ou quinto ano, com o aumento da difusão da tecnologia, maior é o custo incremental.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.509.206.659	R\$ 2.353.426.607	R\$ 2.240.034.743	R\$ 2.160.065.851	R\$ 2.106.693.148
Incremental	-R\$ 204.036.386	-R\$ 118.946.044	-R\$ 30.485.231	R\$ 58.631.320	R\$ 146.810.364
Incremental acumulado	-R\$ 204.036.386	-R\$ 322.982.430	-R\$ 353.467.660	-R\$ 294.836.340	-R\$ 148.025.977

Figura 14. Impacto orçamentário em reais no cenário base (R\$)

Fonte: Relatório do demandante.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.534.711.207	R\$ 2.378.217.902	R\$ 2.078.777.879	R\$ 2.015.178.851	R\$ 1.969.238.588
Incremental	-R\$ 178.531.837	-R\$ 94.154.749	-R\$ 191.742.095	-R\$ 86.255.680	R\$ 9.355.804
Incremental acumulado	-R\$ 178.531.837	-R\$ 272.686.586	-R\$ 464.428.682	-R\$ 550.684.361	-R\$ 541.328.557

Figura 15. Impacto orçamentário em reais no cenário de difusão lenta da tecnologia

Fonte: Relatório do demandante.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 2.713.243.044	R\$ 2.472.372.651	R\$ 2.270.519.974	R\$ 2.101.434.531	R\$ 1.959.882.784
Cenário com AZD7442	R\$ 2.407.188.466	R\$ 2.317.193.945	R\$ 2.254.554.851	R\$ 2.213.925.896	R\$ 2.191.220.327
Incremental	-R\$ 306.054.578	-R\$ 155.178.705	-R\$ 15.965.123	R\$ 112.491.365	R\$ 231.337.543
Incremental acumulado	-R\$ 306.054.578	-R\$ 461.233.284	-R\$ 477.198.407	-R\$ 364.707.042	-R\$ 133.369.499

Figura 16. Impacto orçamentário em reais no cenário de rápida difusão da tecnologia

Fonte: Relatório do demandante.

De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais.

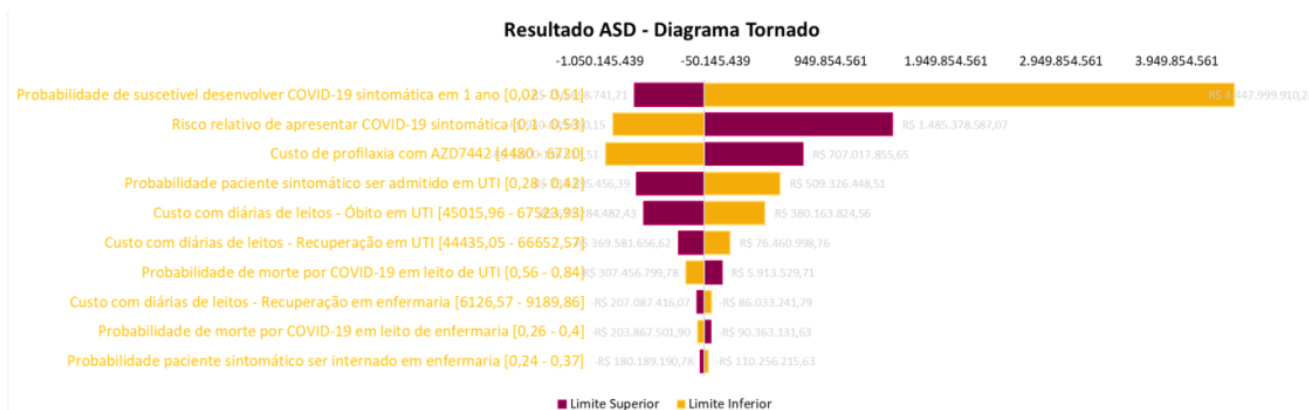


Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Fonte: Relatório do demandante.

7.2.3 Análise adicional – pareceristas

Os pareceristas do Nats realizaram análises adicionais seguindo os mesmos parâmetros utilizados pelo demandante (cenário de referência), porém realizando a seguinte alteração:

- Análise adicional 1: Os custos unitários dos recursos (monitoramento, diálise, diárias hospitalares), exceto o custo com AZD7442, foram obtidos da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e ajustado por um fator de correção no valor de 2,8. Por não haver um consenso sobre esse fator de correção, uma análise adicional sem este fator foi realizada. Nesta análise, apenas este parâmetro foi variado.

Os resultados dessa análise indicam um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais), conforme apresentado a seguir (**Tabela 10**).

Tabela 11. Resultados das análises adicionais realizadas pelo Nats (AIO)

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem AZD7442	R\$ 973.541.373	R\$ 887.114.433	R\$ 814.687.478	R\$ 754.017.766	R\$ 703.227.446
Cenário com AZD7442	R\$ 1.305.333.102	R\$ 1.315.940.401	R\$ 1.336.290.950	R\$ 1.365.184.796	R\$ 1.401.671.579
Incremental	R\$ 331.791.729	R\$ 428.825.968	R\$ 521.603.472	R\$ 611.167.030	R\$ 698.444.134
Incremental acumulado	R\$ 331.791.729	R\$ 760.617.698	R\$ 1.282.221.170	R\$ 1.893.388.200	R\$ 2.591.832.334

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O medicamento Evusheld® 300mg foi autorizado para uso emergencial nos EUA (dezembro de 2021) para a profilaxia pré-exposição à COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg), que podem apresentar resposta imunológica inadequada à vacinação (30). Posteriormente, em fevereiro de 2022, o FDA recomendou aumento da dose para 600 mg, em decorrência do surgimento da subvariante ômicron. No painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19, do NIH (*National Institute of Health*), dos EUA, há recomendação moderada para o uso de tixagevimabe 300mg + cilgavimabe 300mg (Evusheld), administrados como duas injeções intramusculares consecutivas na profilaxia pré-exposição à COVID-19 em adultos e adolescentes (com idade ≥ 12 anos e peso ≥ 40 kg) que não estejam infectados e que não tenham sido expostos recentemente a um indivíduo com infecção por SARS-CoV-2 (31).

Outros países também autorizaram o uso emergencial desse medicamento, incluindo a Austrália, França e Canadá, entretanto nesses países apenas a dose única de 300mg. Além disso, a França autorizou o uso desta tecnologia apenas para adultos (≥ 18 anos) (32-34).

Nas diretrizes clínicas para cuidado de pessoas com COVID-19 da Austrália, o uso de tixagevimabe + cilgavimabe está recomendado para profilaxia pré-exposição, mas não de forma rotineira, devendo ser considerado em circunstâncias excepcionais, como no caso de indivíduos gravemente imunocomprometidos. Ressalta-se também a necessidade de um rigoroso monitoramento dos pacientes que recebem esse medicamento, dada à evidência limitada dos benefícios ou segurança, pequenos tamanhos de efeito e ausência de evidências avaliando a eficácia para prevenção de infecção por variantes preocupantes de SARS-CoV-2 (35).

Por sua vez, o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), divulgou um relatório atualizado em 21 de abril de 2022 avaliando o uso do tixagevimabe + cilgavimabe para a profilaxia pré-exposição à COVID-19 em adultos e adolescentes (com idade ≥ 12 anos e peso ≥ 40 kg). A análise foi realizada com base no único ECR de fase III, o estudo PROVENT, e de acordo com o relatório, apesar do alto rigor metodológico do estudo, existe preocupações em relação a extrapolação dos dados, considerando principalmente a situação atual e as características da COVID-19 no Canadá. As principais preocupações apontadas foi o tempo limitado de acompanhamento, com dados de eficácia e segurança do ponto de corte, uma vez que o estudo ainda está em andamento, e nenhum paciente finalizou o acompanhamento proposto. Adicionalmente, a grande variabilidade individual das infecções por SARS-CoV-2, assim como a falta de dados em pacientes totalmente vacinados, pacientes com COVID-19 severa, hospitalizados ou infectados com a nova variante ômicron e suas subvariantes também representam pontos limitantes em relação à extrapolação dos dados do estudo para a vida real. Assim os especialistas concluem que a efetividade do tixagevimabe + cilgavimabe para os pacientes do Canadá, pode variar muita da efetividade observada no estudo PROVENT (36).

Não foi encontrado nenhum parecer ou recomendação para a indicação pretendida do Evusheld® emitido pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ou pela Organização Mundial da Saúde (OMS), até a data desta busca (12/05/20122).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada nos campos de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para a profilaxia pré-exposição ao COVID-19. A busca foi realizada em maio de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ou *Health Canada* (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior registrados no ClinicalTrials para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor a profilaxia pré-exposição ao COVID-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada à vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência.

Vale destacar que a combinação de anticorpos monoclonais carisivimabe e imdesivimabe possui aprovação na EMA para prevenção ao COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg. Entretanto, como o uso emergencial do medicamento para o *tratamento* de pessoas com COVID-19 foi suspenso pelo FDA e Anvisa em março de 2022 devido à queda na atividade frente à variante Ômicron, a tecnologia não foi considerada para o MHT.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica sugere que a combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe + cilgavimabe (AZD7442), administrados por via intramuscular, cada um na dose única de 150 mg, de maneira consecutiva, é eficaz e segura na profilaxia pré-exposição à COVID-19. Tal constatação se fundamenta no único ensaio clínico randomizado identificado até o momento, denominado PROVENT, o qual revelou menor incidência de casos sintomáticos de COVID-19 no grupo

intervenção em relação ao grupo placebo, aliado a um perfil de segurança semelhante, tanto na avaliação primária (após cerca de 83 dias de seguimento), quanto após seis meses de acompanhamento. Análises adicionais revelaram menos casos de sorologia positiva no grupo intervenção em relação ao grupo placebo nos dois períodos de avaliação. Ressalta-se ainda que foram observados sete casos de hospitalização por COVID-19, cinco casos de COVID-19 grave e duas mortes atribuídas a esta doença, apenas no grupo placebo; contudo o número de eventos foi relativamente baixo, dificultando a inferência de superioridade estatística no grupo intervenção para os respectivos desfechos.

Além disso, os resultados de eficácia, considerando o primeiro episódio de COVID-19 sintomático, foram mantidos nos principais subgrupos analisados (população que apresentava risco aumentado para resposta inadequada à vacina ou para exposição ao vírus SARS-CoV-2). Dessa forma, populações mais vulneráveis podem se beneficiar com este tratamento. Contudo, para subgrupos mais específicos (i.e presença de diagnóstico de diabetes, asma, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e participantes que fazem uso de terapia imunossupressora), os resultados requerem confirmação, uma vez que o número de casos foi relativamente baixo.

Por fim, com relação ao perfil de segurança, observou-se similaridade dos eventos adversos entre os grupos, sendo a maioria de intensidade leve a moderada, estando principalmente relacionados a reações no local de aplicação. Ressalta-se ainda que este estudo está em andamento, com previsão de término para junho de 2022. Contudo, a variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, a ampla cobertura vacinal e a predominância de novas variantes podem comprometer a extrapolação dos dados deste estudo para o Brasil, situação que contribuiu para a diminuição da certeza da evidência pelo GRADE (qualidade moderada). Adicionalmente, o ECR em questão considerou apenas indivíduos adultos; portanto, evidências deste medicamento na população pediátrica ainda é escassa.

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o uso de AZD7442 (intervenção) versus ausência de tratamento profilático (comparador) em indivíduos adultos com risco aumentado de não responder à vacina. Foram considerados os custos médicos diretos (medicamento, diárias hospitalares, exames, consultas, diálise, manejo de eventos adversos) ao longo de um horizonte temporal de 1 ano. O demandante identificou em sua análise principal que o uso de AZD7442 resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 3.915,23/anos de vida ajustado a qualidade e a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 6.077,09/anos de vida. Além disso, o demandante indicou que os parâmetros de maior impacto no modelo são o risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática, custo de profilaxia com AZD7442 e o horizonte temporal da análise. Foi identificado que resultado da análise pode variar de aproximadamente R\$ -8 mil reais (mais favorável à incorporação) a R\$ 49 mil (menos favorável à incorporação). Em análises adicionais realizadas pelos pareceristas do Nats, especificamente quanto a esta variável, foram identificadas razões de custo-efetividade incremental superiores a 1 milhão de reais por desfecho (anos de vida ou anos de vida ajustado a qualidade).

Na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, o cenário referência demonstrou no primeiro e quinto ano um impacto orçamentário incremental com a nova tecnologia foi de respectivamente -R\$ 204 milhões e de R\$ 146 milhões, e a economia acumulada em 5 anos foi -R\$ 148.025.977. Resultados na mesma direção foram obtidos

nos cenários alternativos, variando a distribuição de mercado ao longo dos anos. De acordo com o demandante, as variáveis que geraram maior variabilidade no resultado foram: a probabilidade de paciente suscetível desenvolver COVID-19 sintomática em um ano, risco relativo de apresentar COVID-19 sintomática e custo de profilaxia com o AZD7442. Destaca-se a incerteza em relação aos resultados, com um impacto com potencial para variar entre uma economia de 1 bilhão de reais aproximadamente a um incremento de 4,4 bilhões de reais, sendo as principais incertezas atreladas à definição da população elegível, ao uso do fator de correção para expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais e à frequência de dose do medicamento. Em uma análise complementar realizada pelos pareceristas do Nats, foi observado um incremento de 331 e 698 milhões de reais no primeiro e quinto ano de análise (acumulado em cinco anos: 2,5 bilhões de reais).

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tixagevimabe + cilgavimabe como profilaxia à COVID-19, em indivíduos com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação ou aqueles em que a vacinação não está recomendada.

Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, a incerteza da evidência clínica, frente a variante atualmente circulante no país, a possibilidade de custos elevados na avaliação em relação aos diferentes cenários na avaliação de custo-efetividade e a incertezas na avaliação do impacto orçamentário.

12. REFERÊNCIAS

1. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med.* 2022;54:46-57.10.1016/j.ajem.2022.01.028.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [cited 2022 11 de maio]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2022. Available from: file:///C:/Users/aline/Downloads/20220511_Weekly_Epi_Update_91.pdf.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. [cited 2022 11 de maio de 2022]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-32.10.1002/jmv.27588.
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Brasília.2021.
7. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Brasília.2022.
8. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. Brasília.2022.
9. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):202-21.10.1016/j.cmi.2021.10.005.
10. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;114:252-60.10.1016/j.ijid.2021.11.009.
11. Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Boaventura VS, Pescarini JM, Júnior JB, Machado TM, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100154.10.1016/j.lana.2021.100154.
12. Agha ME, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Suboptimal Response to Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA Vaccines in Patients With Hematologic Malignancies: A Need for Vigilance in the Postmasking Era. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(7):ofab353.10.1093/ofid/ofab353.
13. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;385(7):661-2.10.1056/NEJMc2108861.
14. Kappelman MD, Weaver KN, Boccieri M, Firestone A, Zhang X, Long MD. Humoral Immune Response to Messenger RNA COVID-19 Vaccines Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1340-3.e2.10.1053/j.gastro.2021.06.016.
15. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-51.10.1038/s41591-021-01469-5.
16. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1322-9.10.1136/annrheumdis-2021-220626.
17. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med.* 2022;14(635):eabl8124.10.1126/scitranslmed.abl8124.
18. ANVISA. VOTO Nº 46/2022/SEI/DIRE2/ANVISA. Processo nº 25351.935086/2021-77. Analisa a solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld® (cilgavimabe + tixagevimabe) da empresa AstraZeneca. Brasília.
19. AztraZeneca. Bula EVUSHELD TM. Tixagevimabe + cilgavimabe. 2022.

20. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Seegobin S, et al. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/ Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(SUPPL 1):S810.10.1093/ofid/ofab466.1646.
21. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.10.1056/NEJMoa2116620.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.10.1136/bmj.l4898.
23. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. ed. Brasília, DF.
25. Kwon JH, Tenforde MW, Gaglani M, Talbot HK, Ginde AA, McNeal T, et al. mRNA Vaccine Effectiveness Against COVID-19 Hospitalization Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2022.10.1093/infdis/jiac118.
26. Lee A, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2022;376:e068632.10.1136/bmj-2021-068632.
27. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *Jama*. 2021;325(24):2457-65.10.1001/jama.2021.7152.
28. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822.10.1371/journal.pone.0254822.
29. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(5):e13705.10.1111/tid.13705.
30. U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) 2021 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>.
31. NIH COVID-19 Treatment Guidelines: Prevention of SARS-CoV-2 Infection 2022 [updated 29 de abril de 2022; cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>.
32. Australian Product Information. EVUSHELD™ tixagevimab and cilgavimab 2022. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2022-PI-01156-1&d=20220314172310101&d=20220314172310101&d=20220512172310101&d=20220512172310101>.
33. Agence nationale de sécurité du médicament. Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Evusheld) 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>.
34. Health Canada. Health Canada authorizes Evusheld for the prevention of COVID-19 in immune compromised adults and children 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2022/04/health-canada-authorizes-evusheld-for-the-prevention-of-covid-19-in-immune-compromised-adults-and-children.html>.
35. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 2022 [updated 08 de maio de 2022; cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6326>.
36. CADTH Drug implementation Advice. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) 2022 [cited 2022 12 de maio.]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HD0008-Evusheld>

13. ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Embase	((('covid-19'/exp OR 'covid-19' OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus infection':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection':ti,ab,kw) AND 'cilgavimab and tixagevimab drug combination':ti,ab,kw OR 'evusheld':ti,ab,kw OR 'azd7442':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	4
LILACS	(mh:("COVID-19")) OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection") AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination") OR ("Evusheld") OR ("AZD7442"))	12
Medline Pubmed	via (((((((("COVID-19"[MeSH Terms]) OR ("SARS-CoV-2 Infection"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus Disease"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Disease"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Infection"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease 2019"[Text Word])) OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"[Text Word])) AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "Evusheld"[Text Word] OR "AZD7442"[Text Word]))	4
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 1148 #2 ("SARS-CoV-2 Infection"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Disease"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Infection"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 2019"):ti,ab,kw OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection"):ti,ab,kw 3081 #3 ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"):ti,ab,kw OR ("Evusheld"):ti,ab,kw OR ("AZD7442"):ti,ab,kw 10 #4 (OR #1 #2) AND #3	2

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

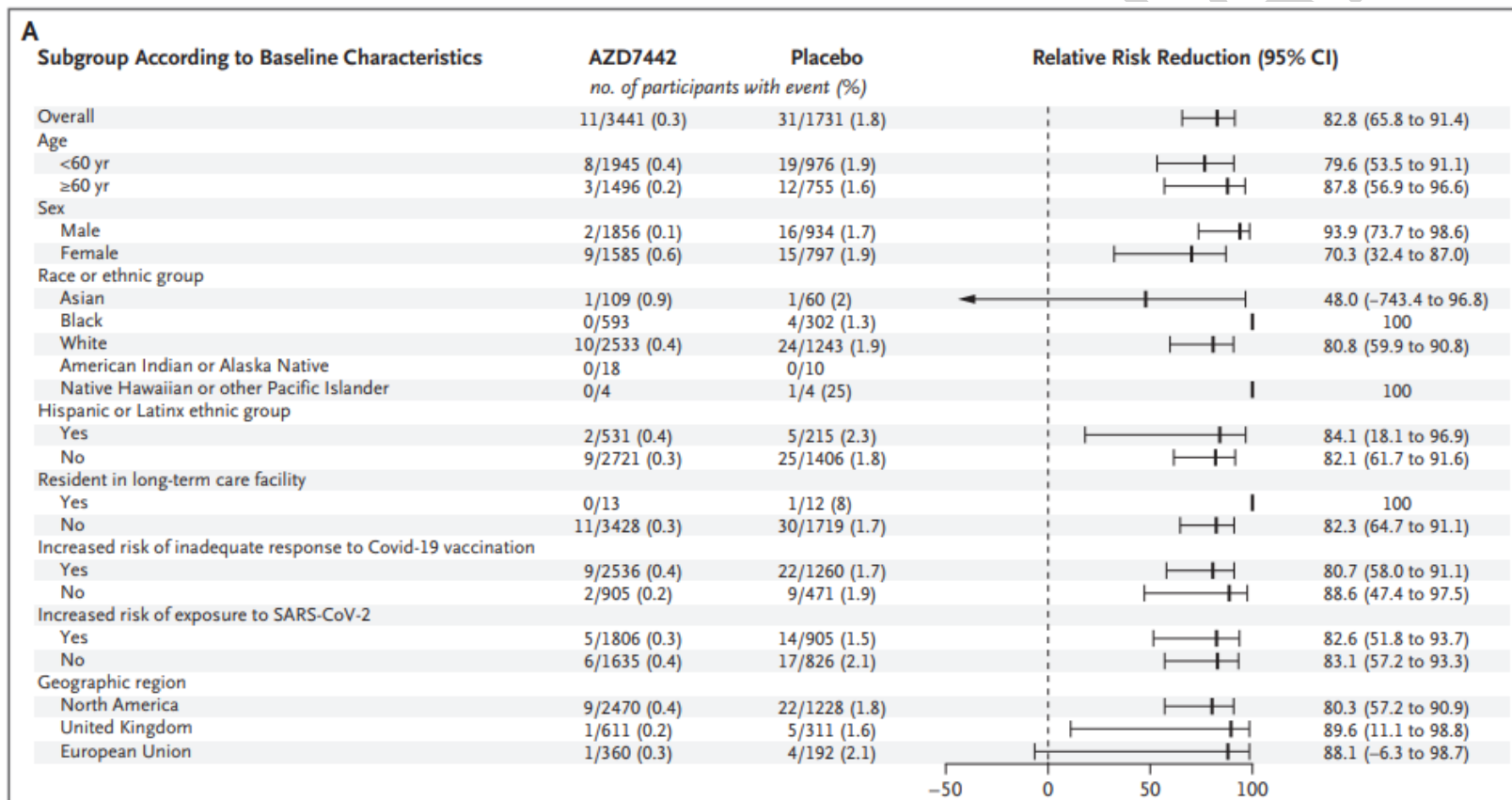
Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "COVID"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV"[Title/Abstract]) AND ("cilgavimab and tixagevimab drug combination"[Supplementary Concept] OR "tixagevimab and cilgavimab"[Title/Abstract] OR "Evusheld"[Title/Abstract] OR "AZD7442"[Title/Abstract] OR "cilgavimab/tixagevimab"[Title/Abstract])	17
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR coronavirus:ti,ab OR covid:ti,ab OR 'sars cov 2':ti,ab OR '2019 nCoV':ti,ab) AND ('cilgavimab plus tixagevimab'/exp OR 'azd 1061 plus azd 8895' OR 'azd 1061/azd 8895' OR 'azd 7442' OR 'azd 8895 plus azd 1061' OR 'azd 8895/azd 1061' OR 'azd1061 plus azd8895' OR 'azd1061/azd8895' OR 'azd7442' OR 'azd8895 plus azd1061' OR 'azd8895/azd1061' OR 'cilgavimab plus tixagevimab' OR 'cilgavimab/tixagevimab' OR 'evusheld' OR 'tixagevimab plus cilgavimab' OR 'tixagevimab/cilgavimab')	54
Cochrane Library	(coronavirus OR covid-19 OR "Sars COV" OR "2019 nCoV" OR "Sars-COV 2" in Title Abstract Keyword) AND ("cilgavimab and tixagevimab" OR Evusheld OR "AZD7442" OR "AZD 7442" OR "cilgavimab/tixagevimab" OR "cilgavimab plus tixagevimab"):ti,ab, kw.	10
LILACS	Título, resumo, assunto: (covid OR coronavirus OR "Sars Cov" OR "SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV") AND ("cilgavimab and tixagevimab" OR "cilgavimab/tixagevimab" OR "cilgavimab plus tixagevimab" OR Evusheld OR "AZD7442" OR "AZD 7442")	2

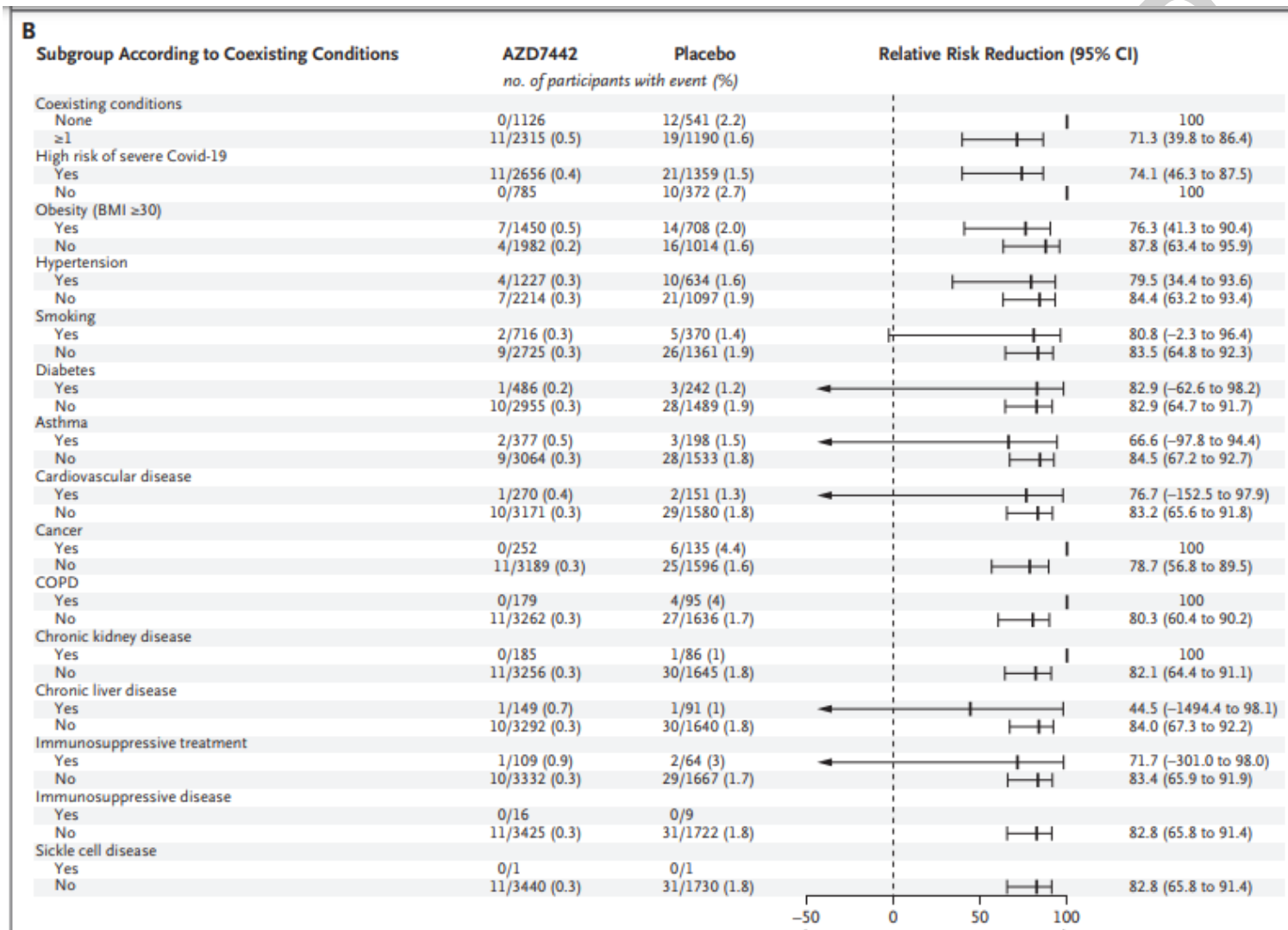
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 3 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Adashi, 2022	Antiviral Therapeutics: Key to Curbing the COVID-19 Pandemic	Revisão de literatura
Barrière, 2022	Omicron variant: A clear and present danger for patients with cancer	Revisão de literatura/ carta ao editor
<i>Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud, 2022</i>	Tixagevimab e cilgavimab (Evusheld) para el tratamiento de pacientes con COVID-19	Parecer técnico
Lo Muzio, 2022	Vaccine or monoclonal therapy: which is the winning weapon against COVID-19?	Revisão de literatura
Rubin, 2022	Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis Can't Come Fast Enough for Some People	Revisão de literatura/ notícia
Rubin, 2022	Questions Remain About Who Will Get Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis	Revisão de literatura/ notícia
Wise, 2022	Covid-19: Evusheld is approved in UK for prophylaxis in immunocompromised people	Revisão de literatura/ notícia
	Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19	Emprego da intervenção para o tratamento da COVID-19
	COVID-19 Updates: Increased dosage of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)	Revisão de literatura/ notícia
	Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19	Revisão de literatura/ notícia

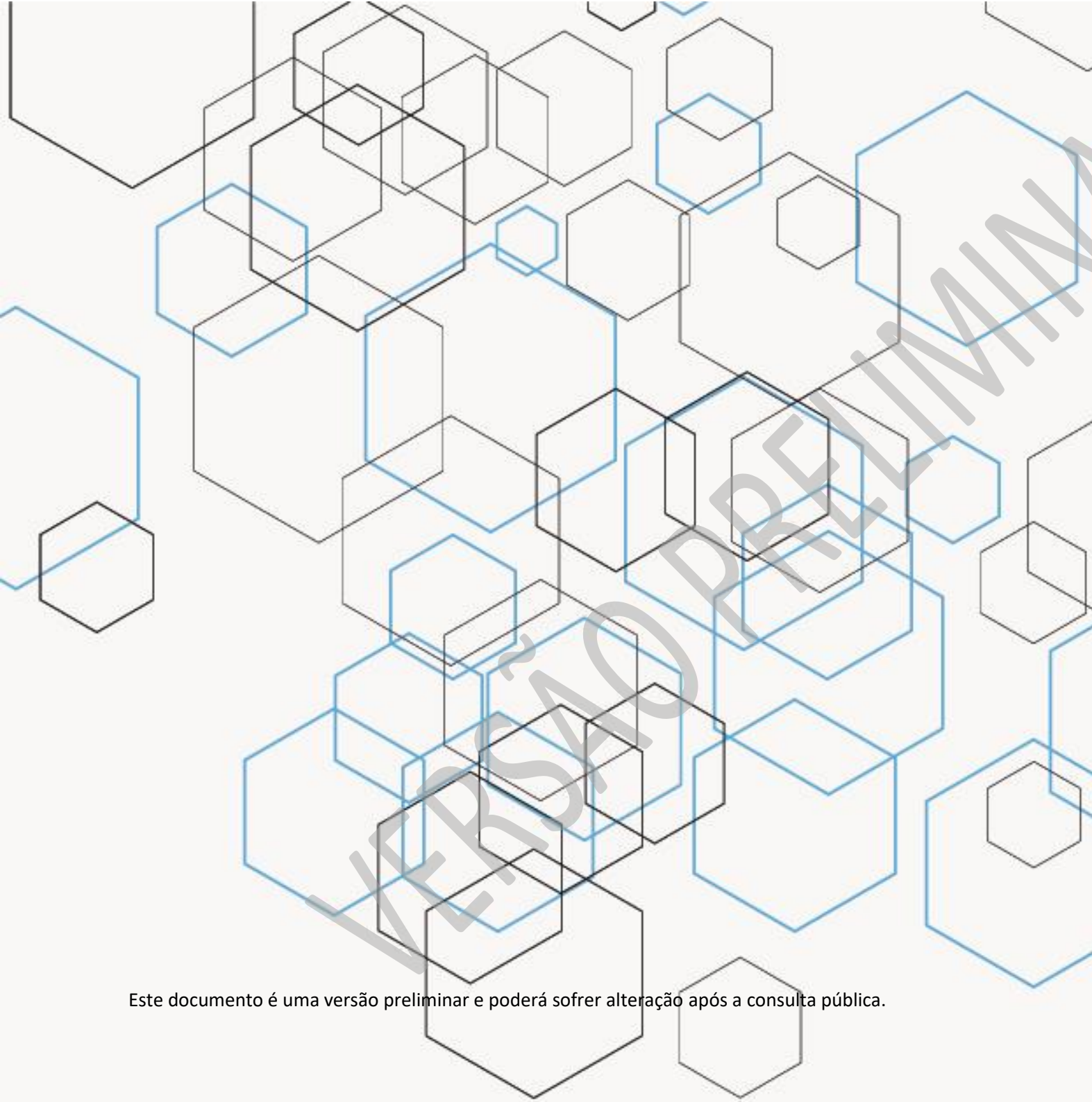
Anexo 4 - Redução de risco relativo na incidência do primeiro SARS-COV-2 com AZD 7442 em comparação com placebo, em um acompanhamento médio de 6 meses





Fonte: Levin, 2022

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.