

EVUSHELD (CILGAVIMAB + TIXAGEVIMAB)

Péricles Dourado (BM, Msc),

Luciana Vieira (Ft, PhD)

11 de março de 2022

O AZD7442 ou Evusheld, produzido pela AstraZeneca, é uma combinação de dois anticorpos monoclonais humanos de ação longa denominados tixagevimab (AZD8895 ou COV2-2196) e cilgavimab (AZD1061 ou COV2-2130). Esses anticorpos foram clonados a partir de linfócitos B isolados de células mononucleares de sangue periférico de pacientes convalescentes de COVID-19 ([CONITEC, 2021](#)).

O tixagevimab e o cilgavimab se ligam a porções não sobrepostas da proteína *spike* do SARS-CoV-2, impedindo que o vírus interaja com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do receptor do hospedeiro, o que bloqueia a fixação e a entrada do vírus nas células humanas. São catabolizados lentamente; em estudos farmacocinéticos, as meias-vidas médias do tixagevimab e cilgavimab foram de 87,9 e 82,9 dias, respectivamente (CONITEC, 2021 & FDA, 2022a). Tais anticorpos são ministrados por meio de duas injeções intramusculares e estudos sugerem que este tratamento pode prevenir a infecção por até seis meses, mas não deve ser utilizado no lugar da vacinação por aqueles indivíduos cuja imunização é recomendada (KMIETOWICZ, 2021).

Seu uso é indicado para profilaxia pré-exposição ao SARS-CoV-2 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg) que, em decorrência de diferentes condições clínicas, não podem se vacinar ou não desenvolvem defesas adequadas após a imunização contra a COVID-19 (ASTRAZENECA, 2022).

Embora as vacinas continuem sendo a maneira mais importante de conter a pandemia, ainda há uma necessidade muito grande de melhores terapias para tratar as pessoas que não podem – ou optam por não – ser vacinadas, cujos sistemas imunológicos não conseguem responder totalmente à vacinação e que venham a se infectar (LEDFORD, 2022).

Segundo o site Drugs.com, o custo da solução intramuscular Evusheld (150 mg/1,5 mL-150 mg/1,5 mL) é de cerca de US\$ 10 para um suprimento de 3 mililitros, dependendo do local em que a compra for efetuada. Vale ressaltar que há subsídios do governo dos Estados Unidos para os tratamentos à base de anticorpos monoclonais contra a COVID-19 pois, geralmente, coquetéis de anticorpos custam mais de US\$ 1.000 por dose, enquanto que as injeções voltadas para a COVID-19 são vendidas em média entre US\$ 3 e US\$ 30 por dose (PHE, 2021 & REUTERS, 2021).

AVALIAÇÃO DO USO EVUSHELD PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA, 2021)

Em 14 de outubro de 2021 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) anunciou que o seu comitê de medicamentos humanos iniciou uma revisão contínua do Evusheld. A revisão contínua é uma ferramenta regulatória que a EMA usa para acelerar a avaliação de um medicamento ou vacina promissora durante uma emergência de saúde pública. No caso de uma revisão contínua, o comitê de medicamentos humanos da EMA revisa os dados sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, em conformidade com as normas habituais da União Europeia, à medida que se tornam disponíveis em estudos em andamento.

Ao rever os dados à medida que ficam disponíveis, o comitê pode emitir um parecer sobre a autorização do medicamento mais cedo. Tal revisão continuará até que haja evidências suficientes para que a empresa envie um pedido formal de autorização de comercialização.

USO DO EVUSHELD NOS ESTADOS UNIDOS

Nos Estados Unidos, em 08 de dezembro de 2021, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma autorização de uso emergencial (AUE) para o Evusheld da AstraZeneca (tixagevimab co-embalado com cilgavimab e administrados em conjunto) para a profilaxia pré-exposição (prevenção) de COVID-19 em certos adultos e indivíduos pediátricos (a partir dos 12 anos de idade e que pesem ao menos 40 kg) (FDA, 2021).

A emissão de uma AUE é diferente de uma aprovação do FDA. Com base na revisão feita pelo FDA da totalidade das evidências científicas disponíveis, a agência determinou que é razoável acreditar que o Evusheld pode ser eficaz para uso como prevenção pré-exposição em certos adultos e indivíduos pediátricos. A agência também determinou que os benefícios conhecidos e potenciais do Evusheld, quando usado de acordo com os termos e condições da autorização, superam os riscos conhecidos e potenciais do produto. Até o momento, não existem alternativas ao Evusheld adequadas, aprovadas e disponíveis para a prevenção pré-exposição de COVID-19 na população autorizada (FDA, 2021).

Os dados primários que suportam esta AUE são de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em adultos com mais de 59 anos ou com uma condição clínica crônica pré-especificada ou com risco aumentado de infecção pelo SARS-CoV-2 por outras razões, que não receberam a vacina COVID-19 e não tinham histórico de infecção por SARS-CoV-2 ou teste positivo para infecção por SARS-CoV-2 no início do estudo. O principal resultado medido no estudo foi se um participante do estudo teve um primeiro caso de COVID-19 após receber Evusheld ou placebo e antes do dia 183 do ensaio. Na análise primária deste estudo em que mais de cinco mil pessoas foram avaliadas, constatou-se que quem recebeu o Evusheld teve um risco 77% menor de desenvolver COVID-19 em comparação com aqueles que receberam placebo, uma diferença estatisticamente significativa. Em análises adicionais, a redução no risco de desenvolver COVID-19 foi mantida para os receptores de Evusheld por seis meses. De acordo com o FDA, a segurança e a eficácia deste medicamento para uso na prevenção pré-exposição do COVID-19 continuam sendo avaliadas.

O produto está autorizado apenas para indivíduos que não estão atualmente infectados com o vírus SARS-CoV-2 e que não foram expostos recentemente a alguém infectado pelo SARS-CoV-2. A autorização também exige que os indivíduos tenham (FDA, 2021):

- Sistema imunológico moderado a gravemente comprometido devido a uma condição clínica ou ao uso de medicamentos ou tratamentos imunossupressores, o que pode prejudicar o desenvolvimento de uma resposta imune adequada à vacinação contra COVID-19;
- Histórico de reações adversas graves à vacina contra COVID-19 e/ou componente(s) desses imunizantes; situações em que a vacinação deixa de ser recomendada.

O uso do Evusheld não está autorizado para o tratamento de COVID-19 ou para prevenção pós-exposição ao SARS-CoV-2. Além disso, o FDA ressalta que este tratamento não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a imunização contra COVID-19 é recomendada (FDA, 2021).

A combinação do tixagevimab mais cilgavimab é totalmente ativa contra a variante Delta do SARS-CoV-2. Porém houve redução da sua atividade neutralizante in vitro contra a variante Omicron (em 12 a 30 vezes em relação ao vírus ancestral) (JAMA, 2022). Baseado em informações mais recentes, o FDA (2022b), em fevereiro de 2022, revisou o regime de dosagem do fármaco em questão porque os dados disponíveis indicam que uma dose mais alta de Evusheld pode ter maior probabilidade de prevenir a infecção pelas subvariantes Ômicron BA.1 e BA.1.1 do que a dose originalmente autorizada.

Anteriormente, a dosagem autorizada de Evusheld era de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab administrados como duas injeções intramusculares consecutivas separadas, com doses repetidas a cada seis meses enquanto o SARS-CoV-2 permanece em circulação. Com esta revisão da AUE, o FDA aumentou a dose inicial autorizada para 300 mg de tixagevimab e 300 mg de cilgavimab. Os pacientes que já receberam a dose previamente autorizada de 150 mg de cada medicamento, devem receber uma dose adicional de 150 mg de cada um destes fármacos o mais rápido possível para elevar seus níveis de anticorpos monoclonais aos esperados para os pacientes que recebem a dose mais alta ([FDA, 2022b](#)).

Dadas as incertezas da dinâmica envolvendo circulação, dominância e surgimento de novas variantes, o FDA afirmou que continuará a monitorar a situação e que, em breve, fornecerá atualizações com recomendações de ajustes de doses e/ou intervalos entre estas quando mais dados estiverem disponíveis para isto ([FDA, 2022b](#)).

Os possíveis efeitos colaterais do Evusheld são: reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), sangramento no local da injeção, dor de cabeça, fadiga e tosse; sendo que os mais comuns observados no ensaio clínico foram cefaleia (6%) e fadiga (4%). As taxas de eventos adversos gerais e graves nos grupos de anticorpos e placebo foram semelhantes. Eventos adversos cardíacos graves foram raros e, na análise post-hoc do ensaio clínico, a incidência destes (por exemplo, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia) foi maior no grupo que recebeu os anticorpos do que no grupo placebo (0,6% vs 0,2%). Todos esses participantes tinham fatores de risco para doença cardíaca ou histórico de doença

cardiovascular antes de participar do ensaio clínico. Não está claro se o Evusheld causou esses eventos adversos cardíacos (FDA, 2021 & 2022a).

USO DO EVUSHELD EM ISRAEL ([ISRAEL, 2022](#))

Em 15 de fevereiro de 2022, o Ministério da Saúde de Israel divulgou que o tratamento com o medicamento da AstraZeneca, chamado de “vacina Evusheld” em sua publicação, é indicado para os seguintes indivíduos:

- Pessoas com 12 anos ou mais, pesando pelo menos 40 kg, que não são pacientes confirmados com COVID-19 nem contatos recentes de um paciente que tenha testado positivo para esta doença.
- Indivíduos com imunossupressão moderada a grave por um ou mais dos motivos a seguir, por recomendação de um médico especialista na área: pacientes com hipogamaglobulinemia tratados regularmente com imunoglobulinas; pacientes com leucemia linfóide crônica que necessitam de tratamento, com ou sem hipogamaglobulinemia; pacientes tratados com terapia de depleção de células B mesmo sem doença maligna, até seis meses após o tratamento; receptores de transplantes de medula óssea de um doador ou aqueles com doença enxerto contra hospedeiro, graus 3-4; receptores de transplantes de medula óssea autólogo, até seis meses após o transplante; pacientes após CAR-T (terapia com células T do receptor de antígeno quimérico), até seis meses após o tratamento; receptores de transplante de pulmão; Receptores de transplante de órgãos que receberam ATG (globulina anti-timócito) nos últimos seis meses.

AVALIAÇÃO DO USO EVUSHELD PELO CANADÁ (CANADA, 2022)

Em 23 de fevereiro de 2022, o governo do Canadá anunciou que assinou um novo acordo condicional com a AstraZeneca para o fornecimento de 100.000 doses de sua terapia de anticorpos, Evusheld, para a prevenção (profilaxia pré-exposição) do COVID-19. A terapia de anticorpos está sendo revisada pela Health Canada para uso em populações específicas de pacientes de alto risco, como pessoas imunocomprometidas.

Caso a terapia receba aprovação regulatória, espera-se que as entregas iniciais cheguem ao Canadá dentro de um mês após a autorização. A Agência de Saúde Pública do Canadá coordenaria os cronogramas de distribuição e entrega com autoridades provinciais e territoriais imediatamente após as entregas iniciais.

USO DO EVUSHELD NA AUSTRÁLIA ([AUSTRALIA, 2022](#))

Em 24 de fevereiro de 2022, a Therapeutic Goods Administration (TGA) concedeu aprovação provisória de uso do Evusheld para a prevenção de COVID-19 em pessoas que estão em risco de infecção, mas não foram expostas ao vírus – prevenção pré-exposição da COVID-19.

A aprovação provisória deste medicamento está sujeita a certas condições estritas, como a exigência de que o fabricante continue fornecendo informações ao TGA sobre eficácia e segurança de longo prazo de ensaios clínicos em andamento e avaliação pós-comercialização. A decisão foi informada por pareceres de especialistas do Advisory Committee on Medicines, um comitê independente com experiência nas áreas científica, médica e clínica, bem como representação do consumidor.

Estão aptos a receber este tratamento os indivíduos que possuam 12 anos ou mais de idade, que pesem, pelo menos, 40 kg e que:

- Têm comprometimento imunológico moderado a grave devido a uma condição médica ou ao uso de medicamentos ou tratamentos imunossupressores que tornam provável que eles não apresentem uma resposta imune adequada à vacinação contra COVID-19; ou
- Para quem a vacinação não é recomendada devido a um histórico de reação adversa grave a uma vacina COVID-19 ou componente de vacina COVID-19.

O governo australiano deixa claro que a prevenção pré-exposição com Evusheld não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada.

USO DO EVUSHELD NO BRASIL

Em atenção ao pedido de uso emergencial apresentado pela empresa AstraZeneca do Brasil Ltda no dia 17 de dezembro de 2021, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, em 24 de fevereiro de 2022, a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do medicamento Evusheld (cilgavimab + tixagevimab). Trata-se do primeiro medicamento com indicação profilática autorizado no Brasil, composto por anticorpos monoclonais IgG1 humano recombinantes distribuídos em dois frascos co-embalados para aplicação intramuscular (ANVISA, 2022a & 2022b).

De acordo com a ANVISA, este fármaco é indicado para profilaxia antes da exposição à COVID-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg), que não tenham tido uma exposição recente conhecida a uma pessoa infectada pelo SARS-CoV-2 e que possuam comprometimento imunológico moderado a grave devido a uma condição médica e/ou ao recebimento de medicamentos ou tratamentos imunossupressores e que possam não apresentar uma resposta imunológica adequada à vacinação contra a COVID-19. Além disso, o medicamento também será indicado para quem a vacinação com qualquer imunizante disponível contra a COVID-19 não seja recomendada, devido a histórico de reação adversa grave ou alergia a algum componente da vacina contra COVID-19 (ANVISA, 2022a & 2022b).

O uso do Evusheld não está autorizado para o tratamento da COVID-19 ou para a profilaxia pós-exposição a esta doença em quem tenha sido exposto a pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 e, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, reitera que a profilaxia pré-exposição com Evusheld não substitui a vacinação para aqueles indivíduos em que ela é recomendada, incluindo as pessoas com comprometimento imunológico moderado a grave, mas que

podem se beneficiar da vacinação contra o SARS-CoV-2, segundo avaliação profissional (ANVISA, 2022a & 2022b).

Até o momento, segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), não há evidências suficientes a respeito da eficácia e segurança do uso do medicamento em questão no tratamento ou profilaxia da COVID-19. A Comissão reforça que, para que este tratamento seja ofertado pelo SUS, é necessária a sua análise pela CONITEC levando em consideração as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da inclusão da tecnologia no SUS; ações que ainda não foram iniciadas pelo órgão [\(CONITEC, 2021\)](#).

REFERÊNCIAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Evusheld (cilgavimabe + tixagevimabe). 2022a. Acesso em 08/03/2022.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa autoriza uso emergencial de novo medicamento contra COVID-19 – O medicamento não substitui a vacina. 2022b. Acesso em 08/03/2022.

ASTRAZENECA. Bula – Evusheld tixagevimabe + cilgavimabe. 2022. Acesso em 11/03/2022.

AUSTRALIA. TGA provisionally approves AstraZeneca's combination therapy (tixagevimab and cilgavimab, EVUSHELD) - for pre-exposure prevention (prophylaxis) of COVID-19. 2022. Acesso em 10/03/2022.

CANADA. Government of Canada signs new COVID-19 antibody therapy agreement. 2022. Acesso em 10/03/2022.

CONITEC – COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Alerta Monitoramento do Horizonte Tecnológico – AZD7442 (tixagevimab e cilgavimab) para prevenção e tratamento da COVID-19. 2021. Acesso em 11/03/2022.

DRUGS.COM. Evusheld Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Acesso em 11/03/2022.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab). 2021. Acesso em 10/03/2022.

FDA – US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes new long-acting monoclonal antibodies for pre-exposure prevention of COVID-19 in certain individuals. 2021. Acesso em 08/03/2022.

FDA – US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization for Evusheld (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2022a. Acesso em 08/03/2022.

FDA – US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA authorizes revisions to Evusheld dosing. 2022b. Acesso em 10/03/2022.

ISRAEL. The Ministry of Health has instructed the HMOs to vaccinated immunosuppressed individuals with AstraZeneca's Evusheld vaccine. 2022. Acesso em 10/03/2022.

JAMA – The Journal of the American Medical Association. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. JAMA. 2022. Acesso em 10/03/2022.

KMIETOWICZ, Z. COVID-19: Monoclonal antibodies authorised in US as alternative to vaccines for certain groups. BMJ. 2021. Acesso em 10/03/2022.

LEDFOURD, H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. Nature. 2022. Acesso em 11/03/2022.

PHE – PUBLIC HEALTH EMERGENCY. Frequently Asked Questions – Cost and Coverage for COVID-19 Monoclonal Antibody (mAb) Treatments. 2021. Acesso em 11/03/2022.

[REUTERS. AstraZeneca's antibody cocktail helps prevent COVID-19 for at least 6 months. 2021.](#) Acesso em 11/03/2022.