



Sotrovimab

500 mg
IV Use

NOTA TÉCNICA

0004/24



SOTROVIMABE



AUTORES**Ana Flávia da Silva Amorim****Larissa Helena Torres****Tiago Marques dos Reis****CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS (CIM)****Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)**E-mail: cimunifal@gmail.com

Instagram: @cim.unifal

Facebook: Cim Unifal-MG

Site: www.unifal-mg.edu.br/cim

Telefone: (35) 99136-0717

Dra. Luciene Alves Moreira Marques

Dr. Ricardo Radighieri Rascado

004/2024

O uso do sotrovimabe no tratamento da COVID-19

O desenvolvimento de novas terapias para a COVID-19 tem abrangido, entre outras opções, o uso de anticorpos monoclonais neutralizantes (mAbs), os quais simulam a capacidade do sistema imunológico em combater o novo coronavírus. (Ver NOTA TÉCNICA Nº 0005/2024 “COVID-19: existem medicamentos para um tratamento baseado em evidências?”). Geralmente, esses fármacos são desenvolvidos por um grupo específico de células B contra um epítipo de um antígeno e podem ser derivadas do sangue de pacientes convalescentes ou manipulados em laboratório (NIKHAM et al., 2022).

Os mAbs anti-SARS-CoV-2 ligam-se ao domínio de ligação do receptor do vírus, a glicoproteína de pico, impedindo a sua entrada nas células hospedeiras – etapa essencial para o processo de infecção. Sendo assim, são investigados e considerados promissores nos estágios iniciais da doença. Sua alta especificidade limita um potencial de toxicidade “fora do alvo”, porém também os torna vulneráveis ao surgimento de variantes virais (ROBINSON et al., 2022).

O sotrovimabe (Xevudy®), também denominado como VIR7831 ou GSK4182136, é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-SARS-CoV-2, que foi projetado para aumentar a distribuição nos pulmões e elevar a meia-vida no organismo. Seu alvo é um epítipo altamente conservado do domínio de ligação da proteína *spike* do SARS-CoV-2. Logo, o medicamento atua suprimindo a viremia e acelerando a eliminação de células infectadas, impedindo o agravamento da doença (HEO, 2022).

A justificativa hipotética para o seu uso no tratamento da COVID-19 decorreu de estudos pré-clínicos que demonstraram suas atividades de neutralização viral *in vitro* e *in vivo* (GORCHAKOV et al., 2022). Notou-se que, quando utilizado como profilático ou terapêutico, o sotrovimabe suprimiu a replicação viral e preveniu agravamentos pulmonares em ratos infectados pelo SARS-CoV-2. Além disso, observou-se que esse mAb também fornece uma barreira contra o escape viral, retendo a atividade antiviral



contra as variantes mais recentes do SARS-CoV-2, incluindo a Ômicron, as quais estão associadas ao aumento da transmissibilidade e da evasão imunológica (DESTRAS et al., 2022; HEO, 2022).

A autorização de seu uso emergencial foi emitida pela agência sanitária americana, *Food and Drug Administration* – FDA, em 26 de maio de 2021 (FDA, 2021) baseada em resultados clínicos preliminares publicados do estudo de Gupta et al. (2021). No Brasil, o medicamento foi aprovado para uso hospitalar pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 08 de setembro de 2021 (ANVISA, 2021).

Recomendou-se que o medicamento fosse administrado em dose única de 500 mg, após um teste positivo para SARS-CoV-2 e dentro de 10 dias do início dos sintomas (FDA, 2021). Assim, seu uso foi limitado a pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, com no mínimo 40 Kg, sintomas leves a moderados e com alto risco de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização. O medicamento não foi, portanto, recomendado a pacientes hospitalizados, já que não há evidências de benefícios do tratamento nesses casos (ANVISA, 2021; FDA, 2021).

Contudo, sua eficácia é controversa, o que pode ser explicada, em parte, pela complexidade de células e elementos do sistema imune que coordenam a resposta efetiva e protetora do hospedeiro durante a infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que não se limita à produção de anticorpos por plasmócitos (DHAND et al., 2022; TOTSCHNIG et al., 2022). Ademais, o alto custo, a probabilidade da indução de resistência e de ineficácia frente a novas cepas do vírus tem sido apontados como fatores que desfavorecem seu uso no manejo da COVID-19 (DESTRAS et al., 2022; HUANG et al., 2022; OGAWA et al., 2022; TOTSCHNIG et al., 2022).

Pesquisas posteriores revelaram que o sotrovimabe foi associado à redução das hospitalizações ou mortes em pacientes com COVID-19 leve a moderada causada pela variante Delta (HUANG et al., 2022; MAZZAFERRI et al., 2022), o que não foi demonstrado de forma significativa em pacientes infectados pela Ômicron (MAZZAFERRI et al., 2022). Em outros estudos foi observado que o medicamento manteve sua capacidade neutralizante contra Ômicron BA.1 (COX et al., 2023; MADER et al., 2022), mas não foi efetivo contra BA.2, BA.4, BA.5 e BA.2.12.1 (COX et al., 2023).

Ainda, observou-se que o medicamento causou persistência do vírus e mutações genéticas na proteína *spike* em algumas linhagens da Ômicron, levando a contestações quanto ao seu potencial terapêutico e à suspensão da aprovação do uso pelo FDA (FDA,



2022; ROCKETT et al., 2022). Sendo assim, faltam evidências robustas e conclusivas sobre sua efetividade e segurança no tratamento de pacientes com COVID-19 (AO et al., 2022; HUANG et al., 2022; OGAWA et al., 2022; SHARIF-ASKARI et al., 2022; TOTSCHNIG et al., 2022).

Alguns estudos também demonstraram que o benefício clínico dos mAbs foi amplamente restrito a pacientes soronegativos, ou seja, aqueles que não possuem anticorpos endógenos para SARS-CoV-2 (DONG et al., 2022; RECOVERY, 2022). Contudo, no contexto atual da pandemia, outras informações como estado clínico, tempo desde o início dos sintomas, doenças subjacentes do paciente e a variante circulante dominante podem ser mais relevantes que o estado sorológico para prever o tratamento com mAbs, já que se pode considerar pacientes soropositivos endógenos para uma variante anterior, não implicando neutralização contra variantes emergentes (RAFFI e GOTTLIEB, 2023).

Perante o exposto, as evidências clínicas observadas do uso do sotrovimabe no tratamento da COVID-19 refutam a hipótese de que o medicamento pode resultar em benefícios para o tratamento da maioria dos pacientes com a doença. Ainda, deve-se ressaltar que as incertezas relacionadas às taxas de mutação do SARS-CoV-2 ao longo do tempo podem implicar em possíveis discordâncias com resultados de estudos atuais, destacando a necessidade de futuros ensaios clínicos, a fim de melhor verificar a elegibilidade do medicamento para os estágios clínicos de interesse.

Referências:

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021. SOTROVIMABE. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/sotrovimabe#:~:text=Uso%20emergencial%20aprovado%20em%2008,sua%20entrada%20nas%20c%C3%A9lulas%20humanas.> Acessado em: 21/11/2022.

AO, G. et al. Lack of efficacy for sotrovimab use in patients with COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Infection**. v. 85, n. 1, p. 10-12, 2022.

COX, M. et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 2, p. 112-124, 2023.

DESTRAS, G. et al. Sotrovimab drives SARS-CoV-2 Ômicron variant evolution in immunocompromised patients. **Lancet Microbe**, v. 3, n. 8, p. e559, 2022.

DONG, R. et al. Efficacy and safety of SARS-CoV-2 neutralizing antibody JS016 in



hospitalized Chinese patients with COVID-19: a phase 2/3, multicenter, randomized, open-label, controlled trial. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 66, n.3, e0204521, 2022.

DHAND, A. et al. Sotrovimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 106, n. 7, p. e336-e337, 2022.

FDA. Food and Drugs Administration. 2021. **Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for sotrovimab**. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/149534/download>. Acessado em: 21/11/2022.

FDA. Food and Drugs Administration. 2022. **FDA updates Sotrovimab emergency use authorization**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>. Acessado em: 15/03/2023.

HEO, Y-A. Sotrovimab: First Approval. **Drugs**, v. 82, n.4, p. 477–484, 2022.

HUANG, D.T. et al. Effectiveness of casirivimab-imdevimab and sotrovimab during a sars-cov-2 delta variant surge a cohort study and randomized comparative effectiveness trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 5, n. 7, p. e2220957, 2022.

GORCHAKOV, A. A. et al. Isolation of a panel of ultra-potent human antibodies neutralizing SARS-CoV-2 and viral variants of concern. **Cell Discovery**, v. 7, n. 96, p. 2-15, 2021.

GUPTA, A. et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 21, p. 1941-1950, 2021.

MADER, A. L. et al. Ômicron's binding to sotrovimab, casirivimab, imdevimab, CR3022, and sera from previously infected or vaccinated individuals. **iScience**, v. 25, n. 4, p. 104076, 2022.

MAZZAFERRI, F. et al. Exploratory data on the clinical efficacy of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 Ômicron variant of concern. **ELife**, v. 11, p. e79639, 2022.

NIKNAM, Z. et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 6 p. 2-15, 2022.

OGAWA, E. et al. Vaginal delivery after improvement in COVID-19 by monoclonal antibody treatment: A case report and literature review. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 28, p. 982–986, 2022.

RAFFI, F.; GOTTLIEB, R. L. Monoclonal Antibodies in Hospitalized Patients with COVID-19: The Role of SARS-COV-2 Serostatus in an Evolving Pandemic. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 12, n. 3, p. 735-747, 2023.

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 665-676, 2022b.



ROBINSON, B. W. S.; TAI, A.; SPRINGER, K. Why we still need drugs for COVID-19 and can't just rely on vaccines. *Respirology*, v. 27, n. 2, p. 109-111, 2022.

ROCKETT, R. et al. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta variant after sotrovimab use. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 15, p. 1477-1479, 2022.

SHARIF-ASKARI FS, F. S. et al. Sotrovimab Lowers the Risk of COVID-19 Related Hospitalization or Death in a Large Population Cohort in the United Arab Emirates. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.112, n. 6, p. 1214-1223, 2022.

TOTSCHNIG, D. et al. Treatment of persistent COVID-19 in two B- cell-depleted patients with the monoclonal antibody Sotrovimab. **IDCases**, v. 29, p. e01528, 2022.