NORMA

NÚMERO:	015/2022
DATA:	30/11/2022

Graça Freitas
Assinado de forma digital por Graça Freitas
Dados: 2022.11.30 19:04:07 Z

ASSUNTO:	**Profilaxia contra a COVID-19 com Anticorpos monoclonais**
PALAVRAS-CHAVE:	COVID-19, SARS-CoV-2, Medicamentos, Prevenção, Pré-Exposição, Anticorpos monoclonais
PARA:	Serviço Nacional de Saúde
CONTACTOS:	normas@dgs.min-saude.pt

A Campanha de Vacinação contra a COVID-19, estabelecida pela Norma 002/2021 da DGS, contribuiu para a redução significativa dos casos de doença grave, hospitalização e morte por COVID-19. Contudo, e apesar dos importantes ganhos em saúde alcançados com esta estratégia, alguns grupos de doentes com imunodepressão grave mantêm ainda um risco elevado de doença grave e morte por COVID-19, justificando a implementação de uma estratégia complementar de imunização passiva que, à luz da melhor evidência disponível, assenta na utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

A presente Norma estabelece as boas práticas para assegurar o acesso, a equidade, a adequação e a segurança desta intervenção, priorizando as pessoas com maior benefício para esta estratégia de profilaxia pré-exposicional. As recomendações apresentadas nesta norma são adaptadas à evolução do conhecimento científico, à situação epidemiológica, e disponibilidade destes medicamentos contra a COVID-19, em Portugal.

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte Norma:

NORMA

1. A profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 (PAM) consiste numa estratégia de prevenção contra a COVID-19 complementar à vacinação, e destinada a pessoas com imunodepressão muito grave que, após vacinação, mantêm um risco muito elevado de evolução para doença grave.

2. A presente Norma estabelece a implementação da profilaxia de pessoas com imunodepressão muito grave, através da utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

Elegibilidade para profilaxia com anticorpos monoclonais

3. São elegíveis para profilaxia com anticorpos monoclonais (PAM), as pessoas com idade igual ou superior a 12 anos e peso corporal igual ou superior a 40 Kg[i], com teste para SARS-CoV-2 negativo, e com uma das seguintes condições de **imunodepressão muito grave**, nos termos seguinte quadro:

Quadro 1. Condições de imunodepressão elegíveis para profilaxia com anticorpos monoclonais.

- Transplante alogénico de células hematopoiéticas há menos de 1 ano, ou doença enxerto *vs* hospedeiro; - Transplante de coração e/ou pulmão[i]; - Transplante de órgão sólido com tratamento de indução há menos de 1 ano, ou com tratamento para rejeição com depleção linfocitária B ou T no último ano; - Neoplasia hematológica com quimioterapia sistémica nos últimos 12 meses[ii]; - Terapêutica de depleção linfocitária (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab ou alemtuzumab) nos últimos 6 meses; - Síndromes de imunodeficiência primária grave; - Infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem tratamento e com contagens de linfócitos TCD4+ inferiores a 200 cél/mm^3.

[i] Esta intervenção é prioritária para recetores de transplante de coração e/ou pulmão, independentemente do tempo de transplante que tenham infeções recorrentes (respiratórias ou sistémicas graves); ou se encontrem sob depleção linfocitária T ativa ou depleção B nos últimos 6 meses; ou apresentem síndrome de bronquiolite obliterante sob oxigenoterapia ou em lista para novo transplante.

[ii] Esta intervenção é prioritária para os doentes com depleção linfocitária B (rituximab ou alemtuzumab) nos últimos 12 meses, inibidores de tirosina cinase *Bruton*, timoglobulina, terapia T-CAR, ou plasmaférese nos últimos 12 meses; e para doentes com Linfoma não-*Hodgkin* T em tratamento ativo nos últimos 6 meses e doentes sob quimioterapia para LLA ou LMA.

Referenciação das pessoas elegíveis para avaliação médica

4. As pessoas elegíveis nos termos do ponto 3 da presente Norma, devem ser identificadas pelos Médicos assistentes que as acompanham pela condição de imunodepressão, em todas as instituições do Sistema de Saúde (Fluxograma I).

5. As unidades hospitalares do setor Privado ou Convencionado que acompanham em exclusivo as pessoas elegíveis pela sua condição de imunodepressão, comunicam às ARS da respetiva região, para que se proceda ao devido encaminhamento para efeitos de avaliação e administração do medicamento.

i Os dados referentes à população entre 12 e 18 anos resultam de modelação e simulação farmacocinética. A administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 em doentes com idade inferior a 12 anos e/ou peso corporal entre 3,5 e 40 Kg, não está aprovada, pelo que a sua utilização só pode ser considerada a título compassivo, ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 31 de agosto.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

6. A avaliação médica das pessoas elegíveis para a profilaxia com anticorpos monoclonais inclui:
   a. A confirmação dos critérios de elegibilidade, nos termos da presente Norma;
   b. A prescrição de teste laboratorial para SARS-CoV-2 para confirmação de ausência de diagnóstico de COVID-19 aquando da administração de anticorpos monoclonais;
   c. A informação, ao doente, sobre o medicamento a ser administrado, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários;
   d. O agendamento da administração do medicamento, de acordo com os protocolos de cada unidade hospitalar e ajustando às situações específicas de cada doente.

Prescrição e Administração de anticorpos monoclonais

7. A seleção dos anticorpos monoclonais a utilizar na PAM para a COVID-19 assenta na avaliação das opções de anticorpos com efetiva atividade neutralizante para as variantes de SARS-CoV-2 predominantes em circulação em Portugal, disponíveis no momento da prescrição[i]. Atualmente, recomenda-se a administração conjunta de **Tixagevimab** e de **Cilgavimab** (Evusheld®) de acordo com o seguinte quadro:

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld ®) para profilaxia pré-exposicional contra COVID-19
Tixagevimab 150 mg / 1,5 mL e Cilgavimab 150 mg / 1,5 mL (Evusheld®) - Tixagevimab 150 mg e Cilgavimab 150 mg[ii], administrados via intramuscular, em duas injeções sequenciais e em grupos musculares distintos, preferencialmente glúteos[iii]. - A profilaxia é realizada uma **única** vez, visto que não existem dados de segurança e eficácia disponíveis em doses repetidas. - Não é necessário ajuste de dose em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, insuficiência renal ou insuficiência hepática.

8. A prescrição dos anticorpos monoclonais é realizada através dos sistemas de prescrição das unidades hospitalares ou, na sua indisponibilidade, através de Formulário (Anexo II).

[i] A informação sobre variantes de SARS-CoV-2 em circulação disponível em https://insaflu.insa.pt/covid19/. Informação sobre a atividade neutralizante dos anticorpos monoclonais disponível em https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/. Informação sobre os medicamentos da reserva estratégica disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19.

[ii] A redução da suscetibilidade da linhagem BA.1 ao Tixagevimab/Cilgavimab justificou o desenvolvimento de estudos de eficácia e segurança com duplicação das doses (para 300 mg de Cilgavimab e 300 mg de Tixagevimab), que se encontram em curso. As doses prescritas devem ser atualizadas com a consulta do RCM

[iii] Cada solução é transferida separadamente para uma seringa. A administração intramuscular é realizada sequencialmente em grupos musculares distintos. Em pessoas com trombocitopenia, diátese hemorrágica ou sob terapêutica anticoagulante, a administração intramuscular deve acompanhar-se de medidas que reduzam o risco de hemorragia no local de administração.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

9. A administração de anticorpos monoclonais realiza-se em contexto hospitalar, implicando vigilância durante, pelo menos, 60 minutos após o procedimento, em local supervisionado por médico e enfermeiro, com formação e treino em suporte avançado de vida, nos termos da Orientação 008/2011 da DGS.

10. As unidades hospitalares do setor público onde as pessoas elegíveis para profilaxia são acompanhadas, implementam os procedimentos e circuitos do medicamento por meio dos seus Serviços Farmacêuticos e em conformidade com as boas práticas, em articulação com ARS de cada região e com o INFARMED, I.P. e, conforme disponível nos Anexos I e II.

11. As unidades hospitalares do setor privado ou convencionado devem referenciar às ARS de cada região, as pessoas elegíveis para PAM para a COVID-19 de modo a que sejam encaminhadas para efeitos de avaliação clínica e administração em contexto hospitalar.

12. A Reserva Estratégica de anticorpos monoclonais é gerida pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DGS, conforme procedimento de gestão e monitorização disposto no Anexo II.

13. A administração da PAM para a COVID-19 deve ser registada em processo clínico e acompanhada de declaração para o utente, da qual deve constar a identificação do utente; a data e o local da administração; e o lote administrado.

Situações específicas de PAM para a COVID-19

14. Nas pessoas propostas para iniciar tratamento imunossupressor, a profilaxia com anticorpos monoclonais deve ser realizada, sempre que possível, antes do início dos tratamentos, não devendo, porém, motivar a sua interrupção ou adiamento.

15. Apesar de não ser previsível que a vacina altere a depuração de Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), nas pessoas com imunodepressão muito grave, que realizaram vacinação contra a COVID-19, a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 deve realizar-se, logo que possível, após um mínimo de 14 dias após a vacinação, não sendo necessária a determinação dos níveis séricos de anticorpos para este efeito.

16. Nas pessoas com imunodepressão muito grave, que recuperaram de COVID-19, independentemente de terem realizado tratamento antiviral nesse episódio, a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 pode realizar-se a partir do 14.º dia após o cumprimento dos critérios de fim do isolamento definidos na Norma 004/2020 da DGS.

17. Nas pessoas com doença autoimune ou autoinflamatória, não existe evidência de que a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 agrave ou desencadeie atividade de doença (*flare*).

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

18. Nas pessoas que realizam administração regular de imunoglobulinas, não existe evidência de interação entre imunoglobulina endovenosa e anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, pelo que a PAM para a COVID-19 não deve alterar a posologia ou o esquema de tratamento com imunoglobulinas.

19. A informação sobre a utilização de anticorpos monoclonais para profilaxia contra a COVID-19 em grávidas é insuficiente e limitada. Nas grávidas com critérios de elegibilidade nos termos da presente Norma, a utilização de anticorpos monoclonais pode ser considerada, apenas se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto, e de acordo com a avaliação clínica individualizada pelo médico assistente, sob consentimento livre e esclarecido[i].

20. Nas mulheres a amamentar com critérios de elegibilidade, nos termos da presente Norma, pode ser considerada a utilização de anticorpos monoclonais, de acordo com avaliação clínica individualizada pelo médico assistente, e sob consentimento livre e esclarecido, visto que os dados sobre a realização de PAM para a COVID-19 neste grupo são limitados e insuficientes.

21. O benefício da PAM para a COVID-19 em pessoas com doença incurável, progressiva e em estado avançado ou em estado final de vida deve ser avaliado, caso a caso, pelo médico assistente, com a pessoa e a sua família e/ou cuidador, numa perspetiva ética e deontológica.

FARMACOVIGILÂNCIA E MONITORIZAÇÃO DE RESISTÊNCIAS

1. A monitorização da segurança da PAM para a COVID-19 é realizada através do Sistema Nacional de Farmacovigilância, INFARMED, I.P, devendo as suspeitas de reações adversas ao medicamento (RAM) ser notificadas através do Portal RAM[ii].

2. Os profissionais de saúde envolvidos na realização de PAM para a COVID-19, devem estar especialmente atentos a eventuais reações adversas e consultar o Resumo das Caraterísticas do Medicamento, disponível na base de dados de Medicamentos de Uso Humano – INFOMED (https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/) – no site do INFARMED, I.P..

[i] Apesar dos estudos de reatividade tecidular cruzada com anticorpos monoclonais utilizando tecidos fetais humanos não terem revelado ligação de interesse clínico, os anticorpos de imunoglobulina G1 (IgG1) humanos atravessam a placenta com potencial de transferência da mãe para o feto em desenvolvimento.

[ii] Ou em alternativa através dos seguintes contactos: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800 222 444; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

3. A monitorização da efetividade da estratégia de PAM para a COVID-19 é realizada sob a responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, I.P.), com base em estudos de seguimento da população-alvo.

4. Os casos de COVID-19 diagnosticados em doentes que realizaram anticorpos monoclonais nos 6 meses precedentes devem ser notificados, e deve ser enviada uma amostra respiratória ao INSA, I.P., em meio de transporte para vírus, sem inativadores, para a realização de isolamento viral e caraterização antigénica e genética do vírus SARS-CoV-2 detetado.

5. Os doentes que desenvolvem infeção por SARS-CoV-2 após a realização de anticorpos monoclonais mantêm indicação para terapêutica antiviral, desde que cumpram os critérios de elegibilidade para terapêutica, nos termos da Norma 005/2022 da DGS.

6. As pessoas que realizaram PAM para a COVID-19 devem manter o cumprimento de medidas não farmacológicas e de prevenção e controlo de infeção em vigor.

7. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique.

Graça Freitas

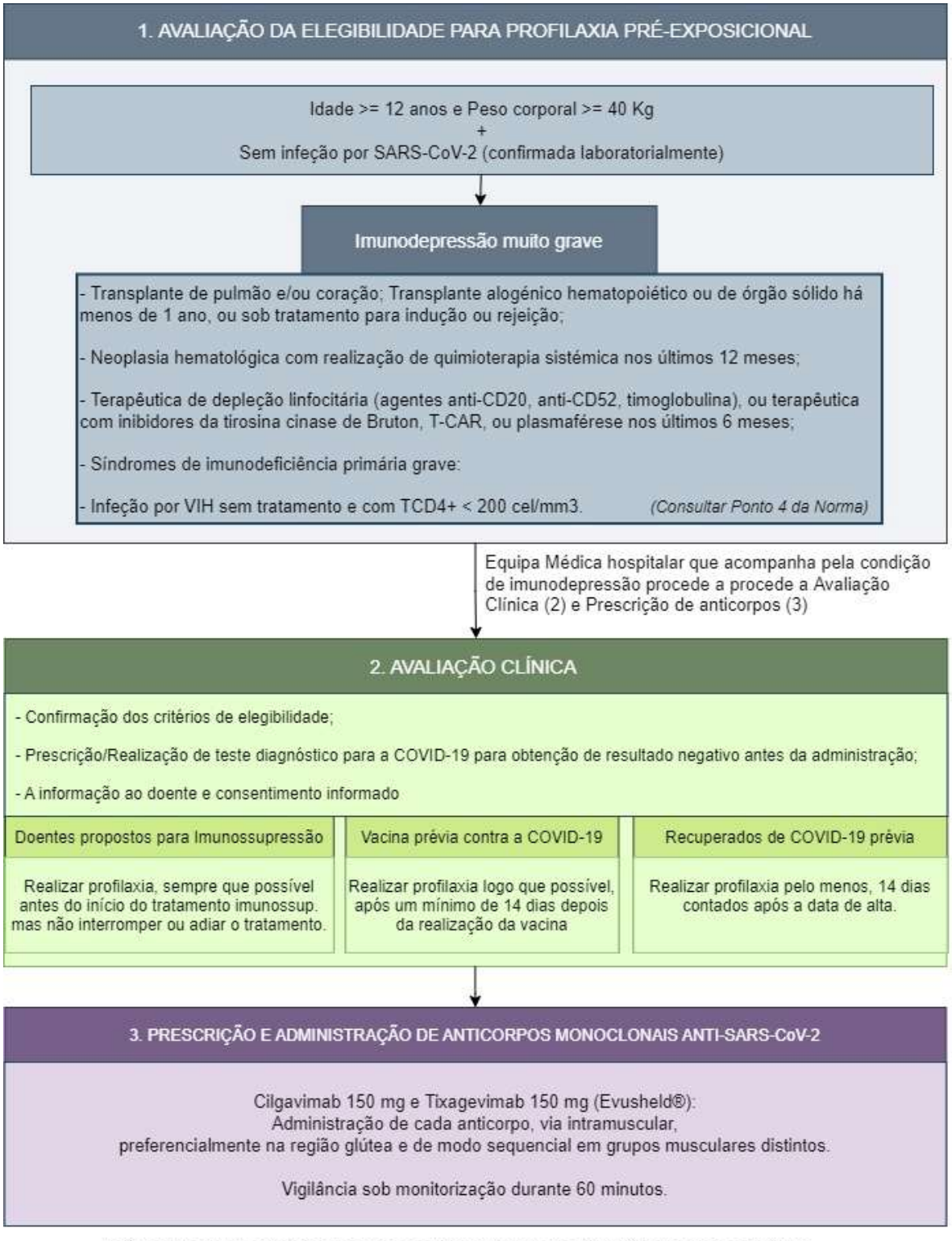
Assinado de forma digital por Graça Freitas
Dados: 2022.11.30 19:04:49 Z

Graça Freitas

Diretora-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

FLUXOGRAMA I: Profilaxia contra a COVID-19 com Anticorpos Monoclonais



Registar profilaxia pré-exposicional no processo clínico ou Sistema de Informação sucedâneo e emitir uma declaração para o doente confirmando a realização da Profilaxia.

Monitorização de Segurança	Monitorização de eficácia
As reações adversas e efeitos secundários à administração devem ser notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do Portal RAM (INFARMED, I.P.).	- Notificação e envio de amostra respiratória ao INSA, I.P.; - Abordagem do doente COVID-19 conforme Norma 004/2020 e Norma 005/2022 DGS

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

ANEXO I

Atividades a desenvolver pelas entidades competentes para operacionalização da Norma

Entidade(s)	Medidas e Ações
ARS, Conselhos de Administração dos Hospitais, Centros Hospitalares e Unidades Locais de Saúde do setor Público, Privado e Convencionado	1. Garantir a referenciação das pessoas elegíveis para as consultas externas de especialidades hospitalares e das sessões de Hospital de Dia; 2. Implementar procedimentos e um circuito de receção (em cada local), armazenamento, gestão de *stocks*/prazos de validade dos medicamentos, respetiva preparação/reconstituição e administração dos anticorpos monoclonais, garantindo uma zona específica com disponibilidade para monitorização de sinais vitais para a sua administração. 3. Garantir que o processo de prescrição e validação pode ser monitorizado e auditado, pelas entidades responsáveis localmente pela gestão dos medicamentos, nomeadamente ARS e respetivas CFT.
INFARMED, ARS, Conselhos Administração Hospitais, Centros Hospitalares e Unidades Locais Saúde	1. Garantir a disponibilização e distribuição em tempo clinicamente útil dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, nos termos da presente Norma. 2. Assegurar a gestão das quantidades de anticorpos monoclonais a atribuir a cada unidade hospitalar, de acordo com as necessidades reportadas pelos Serviços Farmacêuticos respetivos de cada unidade; 3. Proceder, em articulação com a DGS sempre que necessário, à ativação das reservas; 4. Garantir em articulação com TAIM, o registo e a adequada gestão dos *stocks* e fluxos de anticorpos monoclonais, bem como locais de destino e entrega;
Equipas de saúde das Entidades Hospitalares	1. Identificar os doentes potencialmente elegíveis para a estratégia de profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2; 2. Fornecer aos doentes elegíveis a informação sobre os riscos e benefícios desta profilaxia, ajustada à sua condição clínica e assegurar a prescrição e administração dos anticorpos monoclonais; 3. Fornecer ao doente (ou responsável legal) as informações relativas à vigilância de sinais e sintomas de alarme, bem como o procedimento a adotar em caso de potenciais reações adversas e efeitos secundários desta intervenção; 4. Registar no processo clínico os parâmetros essenciais à monitorização desta intervenção, e critérios de elegibilidade nos termos da presente Norma; 5. Emitir uma declaração confirmatória da realização da profilaxia para o utente, nos termos da presente Norma. 6. Notificar as reações adversas e efeitos considerados como secundários aos anticorpos monoclonais, através do portal de notificação de RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância (https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram) 7. Notificar os casos de falência da profilaxia (diagnóstico de nova infeção nos termos da presente Norma).

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

ANEXO II
CIRCUITO DO MEDICAMENTO

Locais de administração e de dispensa de anticorpos monoclonais

1. A administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 realiza-se apenas em contexto hospitalar.

2. As ARS, em articulação com as unidades hospitalares devem garantir que os procedimentos de identificação de elegibilidade, avaliação médica, prescrição e administração dos anticorpos monoclonais decorrem nos termos definidos pela presente Norma, podendo ser monitorizados ou auditados pelas entidades responsáveis localmente pela gestão dos medicamentos, nomeadamente pelas respetivas Comissões de Farmácia e Terapêutica.

3. As ARS de cada região devem definir em articulação com as unidades hospitalares do setor privado o processo de referenciação, de acordo com a Rede de Referenciação Hospitalar para efeitos de prescrição, dispensa e administração do medicamento.

4. Os Serviços Farmacêuticos das ARS em articulação com os Serviços Farmacêuticos Hospitalares de cada região devem implementar um circuito e procedimentos de receção, armazenamento e dispensa de anticorpos monoclonais às unidades hospitalares.

Procedimento de gestão e monitorização da reserva estratégica

1. A distribuição de Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld ®) a cada ARS é coordenada pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, devendo o ponto focal de cada ARS (em articulação com os Serviços Farmacêuticos das Unidades Hospitalares da sua região), comunicar periodicamente ao INFARMED, I.P., através de formulário disponibilizado pelo INFARMED, I.P. para o efeito, as seguintes informações:
    a. Quantidade de medicamentos em *stock*;
    b. Estimativa do número de pessoas elegíveis para PAM para a COVID-19 nos termos da presente Norma.

2. As ARS são responsáveis pela gestão do *stock* de medicamentos e sua distribuição/dispensa, e informam o INFARMED, I.P., das necessidades e do seu *stock* disponível, em coordenação com as unidades hospitalares da sua região.

3. O INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, procede à ativação das reservas através da articulação com o Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), garantindo o registo e a adequada gestão dos *stocks* e fluxos de entrada e saída, bem como locais de destino e entrega.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

4. O TAIM garante a distribuição dos produtos requeridos, após ativação pelo INFARMED, I.P., em cumprimento com o disposto no Sistema das Boas Práticas de Distribuição por Grosso de Medicamentos de Uso Humano.

5. Os Serviços Farmacêuticos das ARS e os Serviços Farmacêuticos Hospitalares garantem o cumprimento das normas legais relativas à dispensa da medicação.

6. As questões sobre a alocação de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 devem ser dirigidas ao INFARMED, I.P, através do endereço de correio eletrónico uss@infarmed.pt.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

DGS desde 1899
Direção-Geral da Saúde

FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-SARS-CoV-2

Por favor, preencha apenas as zonas a sombreado.

IDENTIFICAÇÃO DO/A DOENTE

Nome: _____

Data de nascimento ___ / ___ / ____ N.º Utente SNS: _____

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-SARS-CoV-2: _____

Declaro sob minha honra profissional que o/a doente:

1. Cumpre cumulativamente os seguintes critérios de elegibilidade:
   - Idade igual ou superior a 12 anos;
   - Peso corporal igual ou superior a 40 Kg;
   - Teste laboratorial para SARS-CoV-2 negativo;
   - Uma das situações do ponto 2 do presente formulário.

2. Apresenta uma das seguintes condições de Imunossupressão muito grave:

   - Transplante alogénico de células hematopoiéticas há menos de 1 ano, ou doença enxerto vs hospedeiro;
   - Transplante de coração e/ou pulmão;
   - Transplante de órgão sólido com tratamento de indução há menos de 1 ano, ou com tratamento para rejeição com depleção linfocitária B ou T no último ano;
   - Neoplasia hematológica com realização de quimioterapia sistémica nos últimos 12 meses;
   - Terapêutica de depleção linfocitária (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab ou alemtuzumab) nos últimos 6 meses;
   - Síndromes de imunodeficiência primária grave;
   - Infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem tratamento e com contagens de linfócitos TCD4+ inferiores a 200 cel/mm^3.

3. Não apresenta contraindicações à administração de anticorpos monoclonais, nos termos da presente Norma, como reações de hipersensibilidade ou anafilaxia a administrações prévias de anticorpos monoclonais.

4. Foi prestada **informação**, ao doente, sobre o medicamento a ser administrado, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários;

Local e data de prescrição: _____, ___ / ___ / ___ Contacto _____

Nome do Médico Prescritor: _____ N.º Ordem dos Médicos _____

Assinatura _____ Vinheta

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

GRUPO DE ELABORAÇÃO DA NORMA

Grupo de Peritos Conjunto DGS-INFARMED, I.P: Carlos Lima Alves, Diana Costa, Diogo Bento, Fernando Maltez, Filipe Froes, Joana Vaz Cunha, João Gonçalves, João Furtado, José Gonçalo Marques, Marta Couto, Nuno Janeiro, Nuno Pereira.

Foram auscultadas as seguintes instituições: Ordem dos Médicos e Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios, Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge, Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE; Administração Central dos Serviços em Saúde, IP; e as Administrações Regionais de Saúde, IP.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

FUNDAMENTAÇÃO

A estratégia de vacinação, estabelecida em Portugal pela Campanha de Vacinação contra a COVID-19 contribuiu para a obtenção de ganhos em Saúde, constituindo uma prioridade na redução da incidência de doença grave, hospitalização e na mortalidade associada a esta infeção.

Contudo, apesar da elevada efetividade desta estratégia, alguns grupos de pessoas mantêm uma propensão inexoravelmente elevada para doença grave e morte por COVID-19, motivando a utilização de outras estratégias, como a imunização passiva com anticorpos anti-SARS-CoV-2.

Neste sentido, importa estabelecer boas práticas que assegurem a equidade no acesso a esta abordagem, bem como a adequação e segurança desta intervenção, identificando os doentes com maior benefício com a estratégia de profilaxia pré-exposicional assente em anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

1. **Critérios de elegibilidade para Profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2**

   A seleção das pessoas elegíveis para imunização passiva com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 assenta na melhor informação científica disponível à data e num consenso clínico. Não sendo uma estratégia substitutiva à vacinação, a imunização passiva deve ser priorizada para as pessoas cuja proteção induzida pelo reforço vacinal *é menos duradoura.*

   Vários estudos têm confirmado a menor produção de anticorpos em resposta às várias vacinas contra a COVID-19, em pessoas imunocomprometidas, em comparação com pessoas saudáveis. Nalguns casos a efetividade vacinal, decresce até metade com a presença de uma condição de imunodepressão. A evolução do conhecimento científico sugere que a administração de doses adicionais e de reforço em pessoas imunocomprometidas potencia a resposta imunológica contra a COVID-19, na maioria das situações[1,2,3].

   Não obstante, persistem algumas situações em que sendo a vacina administrada durante um período de imunodepressão grave, a probabilidade de indução de imunogenicidade é mínima. Nesses casos, tem-se assistido a reinfeções caracterizadas por uma evolução deletéria e com pior prognóstico.

   Perante um amplo espetro de imunodepressão, múltiplos estudos têm identificado as condições de imunodepressão com menor imunogenicidade induzida por vacinas, através da avaliação de imunoensaio para anticorpos anti-proteína da espícula (S); ensaios de neutralização e estudos de imunidade celular T. Os resultados apresentam uma consistência relativamente à maior proporção de não respondedores a vacinas em recetores de transplantes (mais acentuada em transplantes de células hematopoiéticas, mas atingindo proporções elevadas em vários transplantes de órgãos sólidos); doentes com neoplasia hematológica; e de doentes sob terapêuticas depletoras de células linfoides, terapia T-CAR, ou plasmaférese)[4,5,6,7,8,9,10, 11,12]. Ao nível das terapêuticas imunossupressoras, importa realçar os agentes de depleção linfocitária (particularmente rituximab, ocrelizumab, ofatumumab,e alemtuzumab), e os moduladores da atividade linfocitária (como inibidores da tirosina cinase de *Bruton)*[13,14,15]. Noutras condições de imunodepressão de menor gravidade, a proporção de respondedores à vacinação e reforços vacinais atinge valores próximos da população saudável, uma vez que a duração e intensidade da imunossupressão induzida pela medicação pode ser transitória e não comprometedora da resposta imunológica.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

A avaliação serológica dos níveis de anticorpos anti-S (proteína da espícula) para a decisão sobre a elegibilidade para esta abordagem não é recomendada por rotina, uma vez que a correlação entre os níveis de anticorpos e a evolução para doença grave (em caso de infeção) não é linear. Por outro lado, avaliações pontuais de níveis de anticorpos anti-S não permitem estimar a velocidade de decaimento da resposta humoral, nem dão informação sobre a robustez da resposta celular.

Uma outra indicação para a utilização desta estratégia de prevenção assenta na impossibilidade de administração da vacina, numa situação de risco inequívoco para doença grave ou morte, em caso de não imunização. Desde o início da Pandemia que várias condições foram associadas a um risco acrescido de doença grave, hospitalização e morte por COVID-19[16,17,18,19,20,21,22,23,24]. Nas pessoas com estas condições, a impossibilidade de prevenção através da vacinação pode ser suplantada com a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 como profilaxia pré-exposicional.

Assim, em casos selecionados de contraindicação absoluta para a vacinação contra a COVID-19 com as opções disponíveis (por hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes, ou por reação anafilática ou evento adverso de especial importância, a administração anterior da vacina) e condição associada a risco de evolução para COVID-19 grave, considera-se consensual a elegibilidade para profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

2. **Utilização de anticorpos monoclonais como estratégia de profilaxia contra a COVID-19**

Vários anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos para a neutralização do domínio de ligação do receptor da proteína da espícula (S) do SARS-CoV-2, com eficácia demonstrada em estudos *in vivo*. A capacidade de neutralização do vírus, bloqueando a interação com o receptor do hospedeiro – a enzima de conversão de angiotensina 2 – tem motivado a investigação da utilização de anticorpos como profilaxia pré e pós-exposicional, além da sua viabilidade enquanto opção terapêutica[25,26,27,28].

A redução da incidência de COVID-19 grave (em doentes com elevado risco) através da utilização de anticorpos como profilaxia pós-exposicional, foi já demonstrada para Bamlanivimab e Casirivimab/Imdevimab[29,30]. Mais recentemente, um ensaio clínico com a administração intramuscular da combinação Tixagevimab/Cilgavimab em adultos com risco aumentado de COVID-19, comprovou a sua eficácia como estratégia de profilaxia pré-exposicional[31].

Os anticorpos Tixagevimab e Cilgavimab são anticorpos monoclonais recombinantes humanos da classe IgG 1, que se ligam simultaneamente a regiões não sobrepostas do domínio de ligação ao recetor de proteína da espícula do SARS-CoV-2. Adicionalmente, apresentam substituições de aminoácidos nas regiões Fc, o que lhes confere um tempo médio de vida prolongado e, simultaneamente, reduz a sua função efetora e consequentemente o potencial efeito pró-inflamatório dependente de anticorpos. No ensaio PROVENT, a combinação AZD7442 (150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab) foi administrada em 5197 adultos com risco de resposta inadequada à imunização ativa e risco aumentado de infeção por SARS-CoV-2. Destes, 24% tinham idade superior a 65 anos, e 75% apresentavam comorbilidades associadas a resposta imunológica inadequada à vacinação. A combinação de anticorpos atingiu uma redução de 77% da incidência da doença sintomática de COVID-19, aos 3 meses, comparativamente ao grupo placebo. Esta redução foi comprovada aos 6 meses de acompanhamento (83% de redução do risco de desenvolvimento de COVID-19 sintomática comparativamente ao placebo). Adicionalmente, não se observaram casos de doença grave ou morte por COVID-19 no grupo de intervenção, em oposição do grupo placebo. Estes dados de eficácia e o perfil favorável de segurança do Tixagevimab/Cilgavimab, fundamentaram a autorização da sua utilização para Profilaxia pré-exposicional contra a COVID-19, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

Com a evolução da pandemia, o surgimento de novas variantes de SARS-CoV-2 apresentando mutações na região do domínio de ligação, resultou na rápida perda da capacidade de neutralização do vírus por várias combinações de anticorpos monoclonais, como Bamlanivimab/Etesevimab e de Casirivimab/Imdevimab – sem atividade neutralizante contra a Ómicron BA.1 e subsequentes[32,33]. Os estudos de neutralização *in vitro*, confirmam que a combinação de Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) se mantém eficaz para subvariantes prevalentes como BA.2, BA.4 e BA.5[34,35]. Não obstante, a redução da atividade com subvariantes como a BA.1 conduziu à recomendação para um aumento da posologia (para 300 mg de Cilgavimab e 300 mg de Tixagevimab), cujos estudos de eficácia e segurança se encontram em avaliação pela EMA.

Não tendo interações medicamentosas relevantes, a utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 tem demonstrado um perfil de segurança favorável em vários grupos especiais (como na população pediátrica, em doentes renais e em doentes hepáticos). Os efeitos adversos mais frequentes consistem em reações associadas à infusão e reações de hipersensibilidade, pelo que a sua administração deve ocorrer apenas em estabelecimentos de saúde, sob monitorização e vigilância clínica.

Numa primeira fase, a utilização de anticorpos monoclonais como profilaxia deve efetuar-se numa administração, sem repetição de dose, uma vez que os dados provenientes do ensaio PROVENT indicam uma efetividade prolongada após os 6 meses de administração, não existindo informação à data, sobre a eficácia e segurança de repetição de doses – recomendação que será atualizada sempre que a evidência científica assim o justifique.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

[1] Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, *et al*. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 hospitalizations in the United States. *medRxiv* 2021.07.08.21259776, (2021).

[2] Kamar N, Abravanel F, Marion O, *et al*. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 385, 661-662, (2021).

[3] Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, *et al*. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 22, 765-778, (2021).

[4] Chevallier P, Coste-Burel M, Le Bourgeois A, *et al*. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *EJHaem* 2, 520-524 (2021).

[5] Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, *et a*l. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 325, 2204-2206 (2021).

[6] Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, *et al*. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 21, 2913-2915 (2021).

[7] Mazzola A, Todesco E, Drouin S, *et al*. Poor Antibody Response After Two Doses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 74, 1093-1096 (2022).

[8] Marion O, Del Bello A, Abravanel F, *et al*. Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann Intern Med* 174, 1336-1338 (2021).

[9] Havlin J, Svorcova M, Dvorackova E, *et al*. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 40, 754-758 (2021).

[10] Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, *et al*. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 99, 1498-1500 (2021).

[11] Agha M, Blake M, Chilleo C, *et al*. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *medRxiv* 2021.04.06.21254949, (2021).

[12] Diefenbach C, Caro J, Koide A, *et al*. Impaired Humoral Immunity to SARS-CoV-2 Vaccination in Non-Hodgkin Lymphoma and CLL Patients. *medRxiv* 2021.06.02.21257804, (2021).

[13] Shroff RT, Chalasani P, Wei R, *et al*. Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumors on Active, Immunosuppressive Cancer Therapy. *medRxiv* 2021.05.13.21257129, (2021).

[14] Geisen UM, Berner DK, Tran F, *et al*. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* 80, 1306-1311 (2021).

[15] Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, *et al*. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol* 7, 1133-1140 (2021).

[16] Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, *et al*. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS medicine 17*, e1003321 (2020).

[17] De Giorgi F, Fabbian S, Greco, *et al.* Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24,10258-10266 (2020).

[18] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69, 759 (2020).

[19] Garg S, Kim L, Whitaker M, *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69 (2020).

[20] Lighter J, Phillips M, Hochman S, *et al.* Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 71, 896 (2020).

[21] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052 (2020).

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p

[22] Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al*. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369, 1985 (2020).

[23] Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, *et al.* Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 3, e2029058 (2020).

[24] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430 (2020).

[25] Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, *et al*. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV2 infection. *bioRxiv* 2020.09.30.318972 (2020).

[26] Dougan M, Nirula A, Azizad M, *et al*. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* 385, 1382-1392 (2021)

[27] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 385, 23 (2021).

[28] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al*. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 385, 1941-1950 (2021).

[29] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, *et al*. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 326, 46-55 (2021).

[30] O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, *et al*. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 385, 1184-95 (2021).

[31] Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, *et al*. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 386, 2188-2200 (2022).

[32] VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, *et al*. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* 28, 490-495 (2022).

[33] Cao Y, Yisimayi A, Jian F, *et al*. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 10.1038/s41586-022-04980-y (2022).

[34] Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, *et al*. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 185, 2422-2433 (2022).

[35] Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, *et al.* Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med* 387, 468-470 (2022).

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa – Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: + 351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.min-saude.pt | www.dgs.p