

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 113-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de anakinra (Kineret®) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario (flujo bajo o alto de oxígeno) y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha afectado a más de 200 países, con millones de casos confirmados y muertes en todo el mundo (1). La prevención de la infección por SARS-CoV-2 y el manejo clínico de la enfermedad son las 2 principales estrategias para combatir la pandemia de la COVID-19. La prevención con vacunas puede disminuir la tasa de infección, sin embargo, las variantes emergentes del SARS-CoV-2 pueden constituir una amenaza y la duración de la protección después de la inmunización aún no está clara. Debido a estas incertidumbres, es de gran importancia un manejo clínico efectivo de la enfermedad para reducir la morbilidad y mortalidad por la COVID-19.

Las formas más graves y letales de la COVID-19 se han relacionado con diferentes y posiblemente combinados procesos fisiopatológicos, que incluyen daño alveolar difuso agudo severo y depósitos hialinos en los pulmones inducidos por SARS-CoV-2, múltiples trombosis arteriales y venosas resultantes tanto de endotelitis como de hipercoagulabilidad, y una respuesta hiperinflamatoria causada por la sobreproducción de citocinas proinflamatorias. Aunque sistemáticamente no siempre se produce una tormenta de citocinas en los pacientes (2, 3, 4), existen claros indicios de compartimentación pulmonar de la hiperinflamación (5, 6, 7, 8).

Desde el inicio de la pandemia de la COVID-19, los inmunomoduladores se sugirieron como una de las principales estrategias para atenuar la respuesta inmune exagerada del huésped. Actualmente, se han aprobado algunos medicamentos para el tratamiento de la COVID-19 en la EMA que abordan diferentes objetivos y varios pasos en la gravedad de la enfermedad: dexametasona, los antivirales remdesivir (Veklury®) (9) y nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), los anticuerpos monoclonales IgG1 humanos tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®), sotrovimab (Xevudy®), regdanvimab (Regkirona®), casirivimab/imdevimab (Ronapreve®), y tocilizumab (RoActemra®) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16); éste último con efectos inmunomoduladores. Otro inmunomodulador, baricitinib está actualmente en estudio en la EMA y está recomendado en distintas guías terapéuticas para su uso en pacientes con COVID-19 grave o crítico como alternativa a tocilizumab, aunque la EMA no

ha aprobado su indicación y el MAH ha retirado la solicitud de evaluación (17).

Los corticoides sistémicos no se recomendaron de forma rutinaria hasta que los datos emergentes de los ensayos clínicos, incluida la cohorte de dexametasona del ensayo RECOVERY (18), indicaron un beneficio de mortalidad entre los pacientes que requerían oxígeno suplementario o ventilación mecánica. La EMA emitió recomendaciones sobre el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 con oxígeno o ventilación mecánica (art 5(3) procedimiento 18 de septiembre de 2020).

Sin embargo, para controlar el síndrome hiperinflamatorio inducido por el SARS-CoV-2, en el que interviene la vía de la interleucina (IL)-1-IL-6, se han probado diversas terapias dirigidas, predominantemente en combinación con antibióticos y anticoagulantes. Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 recombinante, fue seleccionado como candidato lógico en los primeros días de la pandemia, ya que había sido probado previamente, con resultados alentadores, en otras situaciones hiperinflamatorias, incluido el síndrome de activación de macrófagos que complica la sepsis bacteriana grave y el síndrome de liberación de citoquinas observado durante la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico antitumoral (CAR) (19, 20, 21).

ANAKINRA (KINERET®)

Anakinra (Kineret®) es un antagonista del receptor humano para la interleucina 1 (IL-1Ra) producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante. Su mecanismo de acción se basa en neutralizar la actividad biológica de la citoquina IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) al inhibir competitivamente su unión a IL-1RI, controlando así la inflamación activa. Anakinra tiene una semivida plasmática corta (4 a 6 horas) y se administra como una inyección subcutánea (s.c.) diaria. El producto se presenta como una solución de 100 mg/0,67 ml en una jeringa precargada de un solo uso para administración de la inyección s.c.

Kineret® está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario (flujo bajo o alto de oxígeno) y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave determinada por una

concentración plasmática del receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) ≥ 6 ng/ml

Actualmente en la UE, está también autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), todas las formas de síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), para la enfermedad de Still (incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA) y la enfermedad de Still del adulto (AOSD)). Kineret también está aprobado para la fiebre mediterránea familiar (FMF).

Farmacología

Anakinra neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL-1 β) inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI). La interleucina-1 (IL-1) es una citocina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares entre ellas aquellas importantes en la inflamación sinovial.

Esto es importante en los pacientes con la COVID-19, ya que la progresión de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) a insuficiencia respiratoria grave (IRG) depende de la liberación temprana de IL-1 α por parte de las células epiteliales pulmonares infectadas por el virus, la cual a su vez estimula la producción de más citocinas, incluida la IL-1 β , por parte de los macrófagos alveolares.

Eficacia

El principal estudio fue el SAVE-MORE. Se trata de un ensayo clínico fase 3 controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y confirmatorio para la validación del riesgo y el manejo temprano de la insuficiencia respiratoria grave por COVID-19 mediante la administración de anakinra guiado por el biomarcador plasmático Receptor soluble del activador del plasminógeno de uroquinasa (suPAR) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o grave (22). El objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad de la administración temprana de anakinra guiado por suPAR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 para mejorar el estado clínico durante 28 días medido por la escala ordinal de la escala de progresión clínica (CPS) de 11 puntos de la OMS.

La escala WHO-CPS de 11 puntos proporciona una medida de la gravedad de la enfermedad en un rango de 0 (no infectado); 1-3 (enfermedad leve), 4-5 (hospitalizado - enfermedad moderada), 6-9 (hospitalizado - enfermedad grave con grados crecientes de VNI, VM y ECMO) a 10 (muerto). Se establecieron 3 análisis preespecificados para apoyar la valoración por la escala WHO-CPS: 1) Mejoría estado clínico de los pacientes en el día 14; 2) número de pacientes recuperados y número pacientes que progresan o fallecen; 3) Progresión o muerte en el día 14 y 28. Los objetivos secundarios del estudio fueron: 1) Eficacia clínica del tratamiento con anakinra guiado por suPAR en pacientes con IVRB por SARS-CoV-2 evaluada por los cambios de la escala ordinal del WHO-CPS de 11 puntos en los días 14 y 28 desde el día 1; los cambios de la puntuación SOFA (Evaluación secuencial de fallo orgánico, por sus siglas en

inglés) en los días 7 y 14 respecto al día 1; la duración de la estancia en el hospital y en la UCI; y la asociación de la eficacia clínica con el tiempo de inicio de anakinra desde el inicio de COVID-19; 2) Efecto del tratamiento con anakinra guiado por suPAR en los biomarcadores de los pacientes con IVRB por SARS-CoV-2; 3) Seguridad de anakinra en COVID-19 a los 28 días, y a los 60 y 90 días. Los pacientes fueron aleatorizados 1:2 a uno de los dos grupos de tratamiento placebo + tratamiento estándar (SoC) o anakinra + SoC. Los tratamientos coadministrados fueron similares entre los dos brazos del estudio e incluyeron dexametasona, anticoagulantes y remdesivir. Se inyectaron 100 mg de anakinra por vía subcutánea una vez al día durante 10 días. La media de duración (DE) de tratamiento con anakinra fue de 8,4 (2,1) días. Se examinaron un total de 1060 pacientes desde diciembre de 2020 hasta marzo de 2021, y se incluyeron 606 pacientes en 37 centros de estudio (29 en Grecia y 8 en Italia). La herramienta que se utilizó para el diagnóstico de riesgo de insuficiencia respiratoria grave fue el suPAR en concentraciones medibles en sangre ≥ 6 ng/ml, siendo criterio de exclusión concentraciones < 6 ng/ml. Doce pacientes retiraron el consentimiento y solicitaron la eliminación de todos los datos, dejando una cohorte final de análisis por intención de tratar (ITT) de 594 pacientes. Todos los pacientes recibieron el estándar de tratamiento (SoC); 189 pacientes fueron asignados al brazo de placebo; y 405 pacientes al brazo de anakinra. Solo se perdió el seguimiento de un paciente. La población final consistió en: placebo + SoC = 162 pacientes; anakinra + SoC = 292 pacientes. Las características iniciales y los tratamientos coadministrados fueron similares entre los dos brazos de tratamiento. En general, el 91,6% de los pacientes tenían neumonía grave según la definición de la clasificación de la OMS para COVID-19, el resto (8,6%) neumonía moderada. El 8,6% de los pacientes incluidos en el estudio tenía un WHO-CPS inicial de 4; el 84,7% de 5 y el 6,7% de 6. La mayoría de pacientes recibieron tratamiento concomitante con heparina (94%), dexametasona (85%) y remdesivir (74%). Un subgrupo de pacientes no recibió dexametasona en ningún momento del estudio. A modo de aclaración, los pacientes que no habían comenzado a tomar dexametasona al inicio del estudio, no recibieron dexametasona en ningún momento durante el mismo.

La mediana global del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la inscripción fue de 9 días, y la mediana del tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la inclusión fue de 2 días.

En los pacientes tratados con anakinra hasta 10 días se demostró una mejora significativa del estado clínico según el WHO-CPS en el día 28 en comparación con el placebo (OR: 0,36 [IC del 95%: 0,26 a 0,50] $P < 0,001$). La mejora del estado clínico de los pacientes se observó en el día 14 (38% reducción en el riesgo de evolucionar a fallo respiratorio severo o muerte a día 14).

Las distribuciones de las puntuaciones de los pacientes en la escala WHO-CPS de 11 puntos en los dos brazos de tratamiento en el día 28 (resultado principal) se muestran en la Tabla 1. En resumen, el 50,4 % (204/405) de los pacientes que recibieron anakinra se recuperaron por completo sin que se detectara ARN viral el día 28 en comparación con el 26,5

% (50/189) de los pacientes que recibieron placebo. El 3,2 % (13/405) y el 6,9 % (13/189) de los pacientes en los brazos de anakinra y placebo, respectivamente, fallecieron. En general, las probabilidades proporcionales no ajustadas de tener una puntuación peor en la escala WHO-CPS de 11 puntos el día 28 con anakinra fue de 0,36 frente a placebo (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,26–0,49, $p < 0,0001$; análisis de regresión ordinal). Los supuestos del análisis de regresión ordinal, es decir, la prueba de bondad de ajuste y la prueba de líneas paralelas, no fueron estadísticamente significativas, lo que indica que había una alta probabilidad de que el tamaño del efecto del tratamiento fuera homogéneo para los 11 puntos de la puntuación WHO-CPS.

Tabla 1: Criterios de valoración primarios y secundarios del estudio SAVE-MORE.

| | Placebo +SoC (n=189) | Anakinra +SoC (n=405) | OR (IC 95%) | P valor |
|---|----------------------|-----------------------|------------------|---------|
| WHO-CPS a día 28 | | | 0,36 (0,26–0,50) | <0,0001 |
| Completamente recuperado PCR ⁻ , n (%) | 50 (26,5) | 204 (50,4) | | |
| Asintomático PCR ⁺ , n (%) | 6 (3,2) | 40 (9,9) | | |
| Sintomático independiente, n (%) | 74 (39,2) | 93 (23,0) | | |
| Sintomático necesitado de asistencia, n (%) | 21 (11,1) | 25 (6,2) | | |
| Hospitalizado sin necesidad de oxígeno, n (%) | 3 (1,6) | 9 (2,2) | | |
| Hospitalizado con máscara de oxígeno, n (%) | 10 (5,3) | 8 (2,0) | | |
| Necesitado de OAF o VNI, n (%) | 1 (0,5) | 1 (0,2) | | |
| Ventilación mecánica con I/R > 150 mmHg, n (%) | 1 (0,5) | 1 (0,2) | | |
| Ventilación mecánica con I/R < 150 mmHg o vasopresores, n (%) | 4 (2,1) | 5 (1,2) | | |
| Ventilación mecánica con I/R < 150 mmHg y vasopresores, o | 6 (3,2) | 6 (1,5) | | |

| hemodiálisis o ECMO, n (%) | | | | |
|---|----------|----------|-------------------------------|---------|
| Muerte, n (%) | 13 (6,9) | 13 (3,2) | | |
| Disminución absoluta de WHO-CPS en el día 28 desde el día 1 inicial (RIQ) | 3 (2,5) | 4 (2,0) | 0,40 (0,29–0,55) | <0,0001 |
| Disminución absoluta de WHO-CPS en el día 14 desde el día 1 inicial (RIQ) | 2 (3,0) | 3 (2,0) | 0,63 (0,46–0,86) | 0,003 |
| Disminución absoluta de SOFA en el día 7 desde el día 1 inicial (RIQ) | 0 (1) | 1 (2) | 0,64 (0,47–0,88) | 0,007 |
| Mediana (RIQ) de tiempo hasta el alta hospitalaria, d | 12 (8,5) | 11 (7,8) | 1,22 (1,02–1,47) ^a | 0,033 |
| Mediana te tiempo de estancia en UCI (RIQ), d ¹ | 14 (22) | 10 (21) | 2,33 (1,11–4,92) ² | 0,026 |

OAF: Oxígeno de Alto Flujo; VNI: Ventilación no invasiva; I/R: Índice respiratorio; ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea, por sus siglas en inglés; RIQ: Rango intercuartil; SOFA: Evaluación secuencial de fallo orgánico, por sus siglas en inglés. ¹ Solo pacientes en UCI; ² cociente de riesgo.

Se observó un beneficio significativo con el tratamiento con anakinra para los cinco criterios de valoración clínicos secundarios. Las disminuciones en la puntuación de WHO-CPS desde el inicio en los días 28 y 14 y en la puntuación SOFA desde el inicio en el día 7 fueron significativamente mayores con anakinra versus placebo. Además, en el grupo de anakinra, el tiempo medio hasta el alta hospitalaria y de estancia en UCI fue 1 y 4 días más corto, respectivamente (22).

En relación al efecto del tratamiento con anakinra guiado por suPAR en los biomarcadores de los pacientes con IVRB por SARS-CoV-2. El cambio desde el punto de partida en los días 4 y 7 en suPAR disminuyó significativamente más en el grupo de anakinra + SoC que en el grupo de placebo + SoC (-21,0 % [41,3%] y -12,8% [43,3%], $P=0,006$ en el Día 4; -17,1% [46,9%] y -2,5% [57,1%] en el Día 7; $P<0,001$). La PCR y la IL-6 disminuyeron más en el grupo de anakinra + SoC que en el grupo de placebo + SoC, mientras que los cambios en los dímeros D y la ferritina fueron similares en los 2 grupos de tratamiento. Los cambios de las expresiones genéticas virales no difirieron entre los grupos de tratamiento.

Además, un análisis reciente de subgrupos del ensayo SAVE-MORE (23) permite confirmar que Anakinra representa una importante herramienta terapéutica en el manejo de la COVID-19 que puede administrarse en todos

los subgrupos de pacientes, manteniéndose los beneficios hasta el día 90.

Por otro lado, este estudio está apoyado por el estudio de fase 2 SAVE (24). Es un estudio prospectivo, abierto y de un solo brazo. Los pacientes elegibles en el mismo eran los mismos que la población de pacientes en el estudio SAVE-MORE (ver anteriormente). Los pacientes fueron incluidos en dos periodos. En el primer periodo, 130 pacientes se incluyeron en el estudio y se trataron con anakinra + SoC y se compararon con un grupo de control emparejado por propensión de 130 pacientes que recibieron SoC (en el mismo periodo y en los mismos centros). En el segundo periodo, se incluyeron de manera paralela pacientes tratados con SoC y pacientes tratados con anakinra + SoC (117 y 525 pacientes, respectivamente). La incidencia de insuficiencia respiratoria grave (SRF) entre los pacientes tratados con SoC fue significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con anakinra. Dado que el estudio tiene un diseño de estudio abierto de un solo brazo, los resultados deben interpretarse con precaución y, por lo tanto, solo se puede considerar como apoyo.

Seguridad

En el estudio SAVE-MORE, la frecuencia de pacientes con al menos un evento adverso grave durante el tratamiento (TEAE) fue del 21,7 % (41/189) en el brazo de placebo y del 16,3 % (65/405) en el brazo de anakinra (22). Los TEAE graves observados con mayor frecuencia fueron infecciones, pero fueron menos frecuentes en el brazo de anakinra que en el brazo de placebo (34/405, 8,4 % frente a 30/189, 15,9 %). Los siguientes TEAEs (por sus siglas en inglés) graves más frecuentes fueron la neumonía asociada a ventilación (9/405, 2,2 % frente a 15/189, 7,9 %); shock séptico y disfunción multiorgánica (6/405, 1,5 % frente a 7/189, 3,7 %); infecciones del torrente sanguíneo (12/405, 3,0 % frente a 6/189, 3,2 %); y embolia pulmonar (6/405, 1,5 % frente a 4/189, 2,1 %). Los TEAEs no graves más frecuentes fueron el aumento de las pruebas de función hepática (145/405, 35,8 % frente a 63/189, 33 %) y la hiperglucemia (148/405, 36,5 % frente a 76/189, 40,2 %), que fueron similares en frecuencia entre los dos brazos. La frecuencia de anemia no grave fue menor en los pacientes tratados con anakinra (58/405, 14,3 % frente a 37/189, 19,6 %). Hubo una tendencia a una mayor frecuencia de neutropenia con el tratamiento con anakinra (12/405, 3 % frente a 1/189, 0,5 % en placebo).

De igual manera, los eventos adversos (AE por sus siglas en inglés) y los eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) que se observaron durante el periodo de estudio de 14 días en el estudio en fase 2 SAVE tampoco mostraron diferencias entre el grupo con anakinra (anakinra + SoC) y el grupo control (SoC), con la única excepción de que la leucopenia tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de anakinra. En general, se observaron menos SAEs entre los pacientes tratados con anakinra.

Recomendaciones de organismos

La guía de la OMS (25) actualizada en septiembre de 2022, no considera el tratamiento con anakinra, aunque la EMA lo considera en la lista de medicamentos críticos para la emergencia de salud pública (PHE) COVID-19 bajo el Reglamento (UE) 2022/123 (26).

Valoración del beneficio clínico

Anakinra no se ha comparado con ninguno de los tratamientos fuertemente recomendados para la COVID como son tocilizumab o baricitinib.

Anakinra ha demostrado beneficio frente a placebo. En el único estudio pivotal de fase 3 (SAVE-MORE) anakinra mostró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación WHO-CPS de 11 puntos en los pacientes tratados con anakinra+SoC en comparación con los pacientes que recibieron SoC en el día 28. Además, el estudio demostró que el tratamiento con anakinra + SoC tuvo un efecto beneficioso sobre el tiempo hasta la progresión a insuficiencia respiratoria grave, el tiempo hasta el alta hospitalaria y la mortalidad, en comparación con el tratamiento con placebo + SoC.

DISCUSIÓN

Durante el periodo inicial de la pandemia se publicaron casos de pacientes con COVID-19 moderado o grave tratados con anakinra, lo que sugiere resultados prometedores y sirve de hipótesis para estudios adicionales más grandes (27, 28, 29, 30). En la mayoría de los estudios, se administró anakinra como uso fuera de indicación en pacientes con signos clínicos o de laboratorio de hiperinflamación, o ambos, o en el contexto de ensayos clínicos, en un intento de amortiguar la inflamación provocada por la IL-1 que se cree que juega un papel importante en la fisiopatología de la COVID-19.

El ensayo SAVE-MORE (22) evaluó un enfoque novedoso para el manejo de la COVID-19, que se basa en la identificación temprana de pacientes con riesgo de resultados desfavorables mediante el uso de suPAR y la provisión de un tratamiento dirigido con anakinra. Los resultados mostraron que la probabilidad de un peor resultado clínico en el día 28 con anakinra, en comparación con el placebo, fue de 0,36 (IC 95 %: 0,26–0,49, $p < 0,0001$). El beneficio clínico con el tratamiento con anakinra ya era evidente desde el día 14, y esto es de importancia clínica porque los primeros 14 días es el periodo durante el cual se espera que el paciente empeore. Además, el beneficio de anakinra se mantuvo hasta el día 28. La eficacia de anakinra se mostró en todos los análisis multivariados en los que, en presencia del tratamiento con anakinra, se perdió el efecto de la gravedad de la enfermedad inicial en el resultado final. La proporción de pacientes que se recuperaron por completo superó el 50 % y la cantidad de pacientes que permanecieron con enfermedad grave se redujo en un 54 %. La mayoría de la población del estudio tenía COVID-19 grave al inicio del estudio y el 85,9 % recibía tratamiento estándar que contenía

dexametasona. La disminución relativa de la mortalidad fue del 55 % y alcanzó el 80 % para los pacientes que probablemente tenían liberación de citoquinas. La incidencia de TEAEs graves, principalmente de infecciones, fue menor en los pacientes tratados con anakinra. Los pacientes tratados con anakinra tenían una tendencia a neutropenia no grave con mayor frecuencia.

En cuanto a los aspectos metodológicos de este estudio SAVE-MORE, los pacientes fueron reclutados de 37 sitios (29 en Grecia y 8 en Italia). Sin embargo, las desviaciones del protocolo del SoC no se distribuyeron por igual y ocurrieron significativamente más a menudo en el grupo de placebo 14,3 % que en el grupo de anakinra 3,2 %. Las desviaciones consistieron en el aumento del corticosteroide o la suspensión del fármaco del estudio y la administración de otras anticitoquinas. En cualquier caso, los tres análisis de confirmación preespecificados del criterio principal de valoración: (1) comparación de las distribuciones de puntuación WHO-CPS de los pacientes en los brazos de anakinra versus placebo en el día 14; (2) análisis de la proporción de pacientes con enfermedad persistente el día 28 en cada brazo de tratamiento (sin persistencia de la enfermedad definida como recuperación completa sin ARN viral detectado, puntaje de 0 en la escala WHO-CPS; enfermedad persistente definida como puntaje en la escala WHO-CPS ≥ 1) y de la proporción de pacientes con enfermedad grave o que fallecieron el día 28 en cada brazo de tratamiento (puntuación WHO-CPS ≥ 6); y (3) análisis de la progresión a insuficiencia respiratoria grave (definida como índice respiratorio < 150 mm Hg, que requiere OAF, VNI o ventilación mecánica (VM)) o muerte en el día 14, respaldaron el beneficio clínico del tratamiento de anakinra (22).

Si se compara con otros tratamientos disponibles, en un perfil similar de pacientes, el beneficio clínico de tocilizumab (Actemra) se ha estudiado en seis ensayos clínicos. Las poblaciones de pacientes de cuatro ensayos clínicos fueron muy similares a la población del ensayo SAVE-MORE (15, 31, 32, 33). El beneficio clínico del tratamiento con tocilizumab se encontró en los ensayos RECOVERY (34) y REMAP-CAP (35), que incluyeron pacientes con COVID-19 grave y crítico. En el ensayo RECOVERY, la mortalidad se redujo del 35 % con la atención habitual al 31 % y, en el ensayo REMAP-CAP, la mediana del número de días sin soporte orgánico aumentó de 0 días con la atención habitual a 10 días con el tratamiento con tocilizumab. El beneficio de tocilizumab en pacientes con enfermedad más grave podría explicarse por la biología del curso de la enfermedad. Se ha mostrado que los monocitos circulantes en casos críticos de COVID-19 presentan una desregulación inmunitaria compleja caracterizada por una menor eficiencia de la presentación de antígenos y un mantenimiento inadecuado del potencial de producción excesiva de citocinas, que se restauraron tras la exposición a tocilizumab (36).

Los resultados en SAVE-MORE sugieren que suPAR debe medirse al ingreso de todos los pacientes con COVID-19 que no necesitan oxígeno o que necesitan oxígeno nasal o con mascarilla, y que, si los niveles de suPAR son de 6 ng ml⁻¹ o más, el tratamiento con anakinra podría ser una opción

adecuada de tratamiento. Para los pacientes con índice respiratorio bajo que necesitan VNI o VM, el tocilizumab podría ser el fármaco de elección más adecuado.

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente se investigó el efecto del tratamiento con anakinra sobre la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (37). Los datos agregados de nueve estudios, que incluyeron 1185 pacientes (509 con anakinra y 676 controles), mostraron una reducción significativa en la mortalidad entre los pacientes tratados con anakinra en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento estándar con o sin placebo (OR combinado para la mortalidad de 0,37 [IC del 95 %: 0,27–0,51; I2 31 %]). No hubo evidencia de sesgo de publicación (test “funnel plot asymmetry test. $t = -0,9137$, $p = 0,39$). En el metanálisis a nivel de paciente individual, que comprende 895 pacientes, 38 (11 %) de 342 pacientes tratados con anakinra murieron frente a 137 (25 %) de 553 pacientes que recibieron el tratamiento estándar con o sin placebo (OR 0,38 [95 % IC 0,26–0,56], $p < 0,0001$). No se observó ningún efecto de interacción entre los seis estudios y el tratamiento con anakinra para el resultado primario ($p = 0,15$). Después de ajustar por edad, comorbilidades, PaO₂/FiO₂ basales, linfopenia y concentraciones de PCR, se demostró que anakinra protege de forma independiente contra la mortalidad (OR ajustado 0,32 [IC del 95 % 0,20–0,51]; $p < 0,0001$). Se estimaron OR similares para el tratamiento con anakinra después del ajuste por ferritina (datos disponibles para 486 pacientes; OR ajustado 0,35 [IC 95 % 0,23–0,52]; $p < 0,0001$) y concentraciones de IL-6 (datos disponibles para 530 pacientes; 0,54 [0,33–0,87]; $p = 0,01$).

Sin embargo, los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis, patrocinado por el laboratorio, que incluye 8 estudios observacionales y un ensayo clínico, ha mostrado beneficio de anakinra en la supervivencia de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 cuando es dado sin dexametasona (OR=0,23; IC95% 0,12–0,43) pero no cuando se co-administra con dexametasona (OR=0,72; IC95%: 0,37–1,41). (37). Este beneficio de supervivencia fue más patente en pacientes con hiperinflamación y concentraciones de PCR superiores a 100 mg/l. Sin embargo, también se observó un aumento no significativo en el riesgo de eventos adversos con anakinra.

Además, la seguridad de anakinra se investigó como criterio de valoración en esta revisión sistemática y metaanálisis (37). El tratamiento con anakinra se asoció con la elevación de las pruebas de función hepática (OR agrupado 3,00 [IC 95% 0,26–34,66]; I2 85%), así como la aparición de leucopenia (3,71 [0,49–27,84]; I2 51%) e infección secundaria (1,35 [0,59–3,10]; I2 79%). Los eventos tromboembólicos se informaron solo en dos estudios (38, 39), por lo tanto, no se realizó un metanálisis para este criterio de valoración. No obstante, en ambos estudios, la anakinra no aumentó el riesgo tromboembólico en comparación con el tratamiento estándar o el placebo, o ambos.

Por otro lado, el CORIMUNO-ANA-1 (40) fue un estudio aleatorio, abierto y controlado de 116 pacientes con neumonía moderada COVID-19 (que requerían un mínimo de 3 L/min, WHO-CPS en 5) aleatorizados 1:1 a dosis altas

de anakinra i.v. a 200 mg dos veces al día durante 3 días, seguidas de una dosis más baja durante 2 días o de un tratamiento no estandarizado SoC a discreción del médico. En este estudio, la anakinra no mejoró la supervivencia ni la necesidad de VM o VNI. En este estudio el tamaño de muestra fue inadecuado, y se finalizó prematuramente por los resultados negativos, e incluyó a pacientes similares a los del SAVE-MORE.

REMAP-CAP (41) fue un estudio abierto, aleatorizado y adaptativo que investigó múltiples enfoques terapéuticos en pacientes críticos de COVID-19, en este caso también anakinra (n=373). Los pacientes incluidos ya habían progresado hasta requerir cuidados intensivos y apoyo respiratorio y/o cardiovascular al inicio del estudio. No mostró ningún efecto sobre el criterio de valoración principal de anakinra en comparación con el tratamiento estándar en pacientes críticos.

COV-AID (42) fue un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorio y controlado, de diseño factorial 2×2 para evaluar el bloqueo de la IL-1 frente al no bloqueo de la IL-1 y el bloqueo de la IL-6 frente al no bloqueo de la IL-6. Sólo 44 pacientes recibieron anakinra sola. La población estudiada difiere de la población de SAVE-MORE en una tendencia hacia una enfermedad más grave. Los pacientes del COV-AID tienen una mediana de PaO₂/FiO₂ más baja de 135 (82-233) (PaO₂/FiO₂<150 excluida en el SAVE-MORE), valores de laboratorio más elevados (PCR, Ferritina, Dímero D) y un menor número de ellos recibió remdesivir (5%) y dexametasona (64%). Además, el diseño del estudio es complejo y parece que 2/3 de los pacientes evaluados en el criterio de valoración primario también recibieron un bloqueador de la IL-6 (tanto en el grupo de la IL-1 como en el grupo de comparación). El estudio no mostró ningún beneficio para anakinra.

El estudio Sobi.IMMUNO-101 (43) finalizó tras la inclusión de cinco pacientes en el grupo de anakinra. El MAH explica que el ensayo finalizó prematuramente por razones desconocidas y los datos no están disponibles. JAKINCOV un ensayo de fase 2, abierto, aleatorio y controlado que evalúa la eficacia de anakinra y ruxolitinib en pacientes con COVID-19 grave y crítica. El estudio finalizó tras la inclusión de dos pacientes por motivo desconocido. INFLAMMACOV un ensayo de fase 3, abierto, prospectivo y aleatorio que evalúa la eficacia de anakinra o tocilizumab solos o en combinación con ruxolitinib en pacientes con COVID-19 grave (estadios 2b y 3). No se dispone de más detalles ni del motivo de la finalización. El cuarto estudio terminado prematuramente fue ANACONDA, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorio y controlado que comparaba la administración de SoC optimizado y anakinra frente a SoC optimizado solo en pacientes con COVID-19 y empeoramiento de los síntomas respiratorios hospitalizados en una unidad médica. Debido a la preocupación por un desequilibrio en el número de muertes en el brazo de anakinra en comparación con el SOC, el estudio se detuvo tras la inclusión de 71 pacientes. El MAH aclaró que la Autoridad Sanitaria francesa realizó un análisis adicional de los datos de ANACONDA, así como de los resultados disponibles de otros estudios clínicos, y confirmó que no había ningún riesgo potencial de seguridad relacionado con

el uso de anakinra en los pacientes de COVID-19. Sin embargo, no se facilitaron datos.

Además, el MAH se refirió a 3 revisiones sistemáticas/meta-análisis que incluían datos observacionales y de ECA sobre el uso de anakinra en la COVID-19. El estudio de Kyriazopoulou et al (24) incluyó 9 estudios de pacientes ingresados en el hospital con neumonía debido a la COVID-19: 8 estudios eran observacionales y 1 era un ECA (es decir, CORIMUNO-ANA-1). El número de pacientes en los estudios fue de 12 a 130 tratados con anakinra. La mortalidad fue significativamente menor en los pacientes tratados con anakinra (38/342 [11,1 %]) en comparación con los 137/553 (24,8 %) observados en los pacientes que recibieron SoC y/o placebo además de SoC. Barkas et al 2021 realizaron una revisión sistemática de 9 estudios incluidos, 7 de los cuales se solaparon con el metaanálisis de Kyriazopoulou y el número de pacientes de los estudios fue de 12 a 130 tratados con anakinra. La anakinra redujo la necesidad de VM invasiva (OR: 0,38, IC del 95%: 0,17 a 0,85, p=0,02, I²=67%; 6 estudios, n=587) en comparación con el SoC. Kyriakoulis et al 2021 realizaron una revisión sistemática de 6 estudios que incluían SAVE-MORE y SAVE. El CRI agrupado para la muerte en pacientes tratados con anakinra fue de 0,47 (IC del 95%: 0,34 a 0,65). Las revisiones sistemáticas apuntan en una dirección de beneficio de la anakinra. Sin embargo, los estudios incluidos son pequeños y en su mayoría están controlados por cohortes históricas, en las que la SoC era diferente en comparación con la actual.

CONCLUSIÓN

Anakinra ha demostrado en el ensayo SAVE-MORE que el inicio temprano del tratamiento con anakinra guiado por los niveles de suPAR en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y grave redujo significativamente el riesgo de progresión en el día 28 en comparación con placebo.

Sin embargo, se pueden establecer las siguientes consideraciones generales:

1. Los tratamientos recomendados actualmente por las guías para pacientes con neumonía por COVID-19 son tocilizumab y baricitinib, con más experiencia de uso.
2. Anakinra no se ha comparado frente a los tratamientos recomendados.

Menor nivel de evidencia con anakinra que con tocilizumab y baricitinib. La validez interna del ensayo es discutible (descripción poco concreta en el ensayo publicado, y en clinicaltrials no aparece mortalidad como variable secundaria). Mayor experiencia de uso y variables principales más relevantes (mortalidad) con tocilizumab y baricitinib. Anakinra no se ha comparado con ninguno de los tratamientos actualmente recomendados para la COVID-19. Se desconoce si podría aportar algún tipo de beneficio sobre estos tratamientos. Según la guía de la OMS (actualizada en septiembre de 2022) los fármacos que tienen una recomendación para tratar la COVID-19 son los corticoides, baricitinib y tocilizumab. Anakinra podría ser una

alternativa para pacientes con neumonía por COVID que no pueden recibir tocilizumab o baricitinib y tengan suPAR \geq 6.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Kineret® (anakinra), en el indicación de tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario (flujo bajo o alto de oxígeno) y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave determinada por una insuficiencia plasmática del receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) \geq 6 ng/ml.

REFERENCIAS

1. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer.
2. Mason RJ. Translational Physiology: Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 2020 **319** L115. (doi:10.1152/AJPLUNG.00126.2020)
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, & Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020 **395** 1417–1418. (doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, & Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020 **395** 1033–1034. (doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. Jouan Y, Baranek T, Si-Tahar M, Paget C, & Guillon A. Lung compartmentalization of inflammatory biomarkers in COVID-19-related ARDS. *Critical Care* 2021 **25** 1–3. (doi:10.1186/S13054-021-03513-9/FIGURES/1)
6. Bendib I, Beldi-Ferchiou A, Schlemmer F, Surenaud M, Maitre B, Plonquet A, Carreaux G, Razazi K, Godot V, Hüe S, Mekontso Dessap A, & Prost N de. Alveolar compartmentalization of inflammatory and immune cell biomarkers in pneumonia-related ARDS. *Critical Care* 2021 **25** 1–13. (doi:10.1186/S13054-020-03427-Y/FIGURES/3)
7. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, & Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020 **324** 1565–1567. (doi:10.1001/JAMA.2020.17052)
8. McGonagle D, Ramanan A V., & Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nature Reviews Rheumatology* 2021 **17**:3 2021 **17** 145–157. (doi:10.1038/s41584-020-00571-1)
9. Veklury, European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
10. Syed YY. Regdanvimab: First Approval. *Drugs* 2021 **81** 1. (doi:10.1007/S40265-021-01626-7)
11. Regkirona, European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona>
12. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs* 2021 **81**:17 2021 **81** 2047–2055. (doi:10.1007/S40265-021-01620-Z)
13. Taha Y, Wardle H, Evans AB, Hunter ER, Marr H, Osborne W, Bashton M, Smith D, Burton-Fanning S, Schmid ML, & Duncan CJA. Persistent SARS-CoV-2 infection in patients with secondary antibody deficiency: successful clearance following combination casirivimab and imdevimab (REGN-COV2) monoclonal antibody therapy. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2021 **20** 1–9. (doi:10.1186/S12941-021-00491-2/TABLES/3)
14. Ronapreve, European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
15. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, & Mohan S V. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021 **384** 20–30. (doi:10.1056/NEJMOA2030340/SUPPL_FILE/NEJMOA2030340_DATA-SHARING.PDF)
16. RoActemra, European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
17. Olumiant: Withdrawn application | European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
18. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021 **384** 693–704. (doi:10.1056/NEJMOA2021436/SUPPL_FILE/NEJMOA2021436_DATA-SHARING.PDF)
19. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, & Opal SM. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*. *Critical Care Medicine* 2016 **44** 275–281. (doi:10.1097/CCM.0000000000001402)

20. Strati P, Ahmed S, Kebriyai P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, Horowitz SB, Brown ART, Do B, Rodriguez MA, Nair R, Shpall EJ, Green MR, Neelapu SS, & Westin JR. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2020 **4** 3123. (doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020002328)
21. Giavridis T, Stegen SJC Van Der, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, & Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Medicine* 2018 **24**:6 731–738. (doi:10.1038/s41591-018-0041-7)
22. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M, Kalomenidis I, Chrysos G, Angheben A, Kainis I, Alexiou Z, Castelli F, Serino FS, Tsilika M, Bakakos P, Nicastrì E, Tzavara V, Kostis E, Dagna L, Koufargyris P, Dimakou K, Savvanis S, Tzatzagou G, Chini M, Cavalli G, ... Giamarellos-Bourboulis EJ. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature Medicine* 2021 **27**:10 1752–1760. (doi:10.1038/s41591-021-01499-z)
23. Akinosoglou K, Kotsaki A, Gounaridi IM, Christaki E, Metallidis S, Adamis G, Fragkou A, Fantoni M, Rapti A, Kalomenidis I, Chrysos G, Boni G, Kainis I, Alexiou Z, Castelli F, Serino FS, Bakakos P, Nicastrì E, Tzavara V, Safariga A, Ioannou S, Dagna L, Dimakou K, Tzatzagou G, Chini M, Bassetti M, Kotsis V, Angheben A, Tsoukalas G, ... Giamarellos-Bourboulis EJ. Efficacy and safety of early soluble urokinase plasminogen receptor plasma-guided anakinra treatment of COVID-19 pneumonia: A subgroup analysis of the SAVE-MORE randomised trial. *eClinicalMedicine* 2023 **56**. (doi:10.1016/j.eclinm.2022.101785)
24. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, Karakike E, Saridaki M, Loli G, Stefanos A, Prasianaki D, Georgiadou S, Tsachouridou O, Petrakis V, Tsiakos K, Kosmidou M, Lygoura V, Dareioti M, Milionis H, Papanikolaou IC, Akinosoglou K, Myrodi DM, Gravvani A, Stamou A, Gkavogianni T, Katrini K, Marantos T, Trontzas IP, Syrigos K, ... Giamarellos-Bourboulis EJ. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in covid-19. *eLife* 2021 **10**. (doi:10.7554/ELIFE.66125)
25. World Health Organization, Therapeutics and COVID-19: living guideline. Más información en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>
26. EMA adopts first list of critical medicines for COVID-19 | European Medicines Agency.
27. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, & Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis and Rheumatology* 2020 **72** 1990–1997. (doi:10.1002/ART.41422/)
28. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, Angelelli A, Caorsi R, Feasi M, Calautti F, Castagnola E, Rollandi GA, Ravelli A, Cassola G, & Gattorno M. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020 **146** 213–215. (doi:10.1016/J.JACI.2020.05.002)
29. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, & Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 **79** 1381–1382. (doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-217706)
30. Dimopoulos G, Mast Q de, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, Netea MG, Spyridopoulos T, Verheggen RJ, Hoogerwerf J, Lachana A, Veerdonk FL van de, & Giamarellos-Bourboulis EJ. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host & Microbe* 2020 **28** 117-123.e1. (doi:10.1016/J.CHOM.2020.05.007)
31. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Sorbo L Del, Cubillo Gracian A, La Zerda DJ De, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, & Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021 **384** 1503–1516. (doi:10.1056/NEJMOA2028700/SUPPL_FILE/NEJM OA2028700_DATA-SHARING.PDF)
32. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, ... Mansour MK. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020 **383** 2333–2344. (doi:10.1056/NEJMOA2028836/SUPPL_FILE/NEJM OA2028836_DATA-SHARING.PDF)
33. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, ... Costantini M. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021 **181** 24–31.

- (doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.6615)
34. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, Abdelqader B, Abdul B, Abdul Rasheed A, Abdulakeem A, Abdul-Kadir R, Abdulmumeen A, Abdul-Raheem R, Abdulshukoor N, Abdusamad K, Abed El Khaleq Y, Abedalla M, Abeer UI Amna A, Abernethy K, Aboaba A, Abo-Leyah H, Abou-Haggar A, Abouibrahim M, Abraham M, Abraham T, ... Zuriaga-Alvaro A. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021 **397** 1637–1645. (doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0/ATTACHMENT/7079F7FB-CB08-4ACC-87C0-D40759EB5CF0/MMC1.PDF)
35. Gordon A et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021 **384** 1491–1502. (doi:10.1056/NEJMoa2100433)
36. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, & Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host & Microbe* 2020 **27** 992-1000.e3. (doi:10.1016/J.CHOM.2020.04.009)
37. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, Eugen-Olsen J, Clerici M, Veas F, Chatellier G, Kaplanski G, Netea MG, Pontali E, Gattorno M, Cauchois R, Kooistra E, Kox M, Bandera A, Beaussier H, Mangioni D, Dagna L, Meer JWM van der, Giamarellos-Bourboulis EJ, Hayem G, Netea MG, Meer JWM van der, Giamarellos-Bourboulis EJ, Volpi S, Sormani MP, ... Selmi C. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Rheumatology* 2021 **3** e690–e697. (doi:10.1016/S2665-9913(21)00216-2/ATTACHMENT/7F826950-3F2B-46DD-ADCE-BEBDCBA98C20/MMC1.PDF)
38. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache JM, Bézie Y, Laplanche S, Berre A Le, Pavéc J Le, Salmeron S, Emmerich J, Mourad JJ, Chatellier G, & Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020 **2** e393–e400. (doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8/ATTACHMENT/9B44661F-41C4-47A4-8BB6-83AFFFB9D27/MMC1.PDF)
39. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, Nooijer AH de, Netea MG, Veerdonk FL van de, Ewalds E, Hoeven JG van der, Kox M, Pickkers P, Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, Nooijer AH de, Netea MG, Veerdonk FL van de, Ewalds E, Hoeven JG van der, Kox M, Pickkers P, Hemelaar P, Beunders R, Bruse N, Frenzel T, Schouten J, Touw H, Velde S van der, ... Joosten I. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2020 **24** 1–12. (doi:10.1186/S13054-020-03364-W/FIGURES/4)
40. Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, Bureau S, Dougados M, Tibi A, Azoulay E, Cadranet J, Emmerich J, Fartoukh M, Guidet B, Humbert M, Lacombe K, Mahevas M, Pene F, Pouchet-Martinez V, Schlemmer F, Yazdanpanah Y, Baron G, Perrodeau E, Vanhoye D, Kedzia C, Demerville L, Gysembergh-Houal A, Bourgoin A, Dalibey S, Raked N, ... Renet S. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021 **9** 295–304. (doi:10.1016/S2213-2600(20)30556-7)
41. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, Bentum-Puijk W van, Bhimani Z, Bonten M, Broglio K, Brunkhorst F, Cheng AC, Chiche JD, Jong M de, Detry M, Goossens H, Gordon A, Green C, Higgins AM, Hulleger SJ, Kruger P, Lamontagne F, Litton E, Marshall J, McGlothlin A, McGuinness S, Mouncey P, Murthy S, Nichol A, O'Neill GK, ... Webb SA. The remap-cap (Randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) Study rationale and design. *Annals of the American Thoracic Society* 2020 **17** 879–891. (doi:10.1513/ANNALSATS.202003-192SD/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF)
42. Declercq J, Damme KFA Van, Leeuw E De, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, Buysers S De, Colman R, Hites M, Verschelden G, Fivez T, Moerman F, Demedts IK, Dauby N, Schryver N De, Govaerts E, Vandecasteele SJ, Laethem J Van, Anguille S, Hilst J van der, Misset B, Slabbynck H, Wittebole X, Liénart F, Legrand C, Buyse M, Stevens D, Bauters F, Seys LJM, ... Lambrecht BN. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021 **9** 1427–1438. (doi:10.1016/S2213-2600(21)00377-5)
43. Kineret, European Medicines Agency. Más información en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Jonathan Gómez-Raja. FundeSalud. Junta de Extremadura

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Medicina Interna, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

| CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES | | |
|--|---|---|
| Nombre | Kineret® | RoActemra® |
| Principio activo | Anakinra | Tocilizumab |
| Presentación | 100 mg/0,67 ml, solución inyectable en jeringa precargada | 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión |
| Posología | 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea durante 10 días | Una única perfusión intravenosa de 60 minutos de 8 mg/kg en pacientes que están recibiendo corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica |
| Indicación aprobada en FT o no | Sí | Sí |
| Efectos adversos | Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Reacción en el lugar de la inyección • Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol En FT más frecuentes y poco frecuentes | Muy frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • Infección de las vías respiratorias superiores • Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol En FT más frecuentes y poco frecuentes. |

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

| Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT | | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|------------|------------------------|
| <i>Variable evaluada en el estudio</i> | <i>Tratamiento estudiado</i> <i>N (405)*</i> | <i>Tratamiento control</i> <i>N (189)*</i> | <i>OR ajustado (IC 95%) **</i> | <i>P</i> | <i>NNT (IC 95%)***</i> |
| Resultado principal <i>Completamente recuperado PCR-</i> | 204 (50,4 %) | 50 (26,5 %) | 0,36 % (IC95: 0,26 % a 0,50 %) | p < 0,0001 | -4,18 |
| Resultados secundarios de interés <i>Disminución absoluta de WHO-CPS en el día 28 desde el día 1 inicial</i> <i>Median (IQR = InterQuartile Range)</i> | 4 (2 %) | 3 (2,5 %) | 0,40 % (IC95: 0,29 % a 0,55 %) | p < 0,0001 | 166,76 |
| Resultados por subgrupos <i>Disminución absoluta de SOFA en el día 7 desde el día 1 inicial (IQR)</i> | 1 (2 %) | 0 (1 %) | 0,64 % (IC95: 0,47 % a 0,88 %) | p = 0,007 | - 405 |
| (*) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado | | | | | |
| (**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera | | | | | |
| (***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05 | | | | | |