

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 115-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Regdanvimab (Regkirona[®]) en el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y con riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

Desde que en diciembre de 2019 se notificaran en Wuhan (China) los primeros casos de un brote de neumonía atípica causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, la rápida expansión a nivel global de esta nueva enfermedad condujo a la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1, 2).

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o leves, produciendo un cuadro clínico con síntomas inespecíficos (fiebre, tos, dolor de garganta, astenia, cefalea, vómitos y diarrea). No obstante, según la experiencia obtenida en estos años, se pueden identificar una serie de factores de riesgo de progresión a enfermedad grave. Entre ellos, los más frecuentes son la edad avanzada, las comorbilidades preexistentes (diabetes, obesidad, enfermedades cardíacas, neurológicas, pulmonares, enfermedad renal crónica, estado inmunocomprometido, cáncer, embarazo y tabaquismo) y sexo masculino. La progresión a enfermedad grave se define por el desarrollo de disnea, neumonía y/o síndrome de distrés respiratorio agudo, que puede requerir ventilación mecánica con posibilidad de ingreso hospitalario, necesidad de cuidados intensivos y muerte (3, 4).

A nivel global, hasta finales de noviembre de 2022, la OMS ha notificado más de 634 millones de casos confirmados de COVID-19 (o enfermedad por SARS-Co-2), incluyendo más de 6,5 millones de muertes (5). En España, a fecha de 22 de noviembre, se han confirmado un total de 13.573.721 casos de infección, 2.994.937 de ellos notificados en ≥ 60 años y un total de 115.641 de casos fallecidos (6).

La tasa de hospitalización y muerte por COVID-19 se ha visto reducida de manera drástica en los últimos meses con la irrupción de las nuevas variantes y la vacunación (7).

Desde el inicio de la pandemia, se ha realizado un gran esfuerzo por el desarrollo de vacunas y alternativas terapéuticas para la prevención y tratamiento de la COVID-19. Esto se ha conseguido mediante procesos de evaluación acelerada, como el denominado *rolling review*, mecanismo excepcional que consiste en la evaluación del beneficio/riesgo a medida que los datos están disponibles, asegurando que las decisiones regulatorias y científicas se basan en evidencia de eficacia, seguridad y calidad. Este tipo de evaluación ha permitido acortar los tiempos de

autorización de nuevas alternativas o indicaciones de medicamentos ya autorizados (1, 8, 9).

Para el tratamiento de la enfermedad grave (pacientes que requieren oxígeno suplementario), se encuentran autorizados cuatro fármacos en la Unión Europea (UE), que son el antiviral remdesivir (Veklury[®]) y tres fármacos inmunomoduladores que ya estaban autorizados para otras enfermedades: tocilizumab (RoActemra[®]), anakinra (Kineret[®]) y dexametasona.

Para el tratamiento de la enfermedad leve (pacientes que no requieren oxígeno suplementario), con el objetivo de evitar la progresión a enfermedad grave en pacientes con factores de riesgo, se dispone en la actualidad de antivirales y anticuerpos monoclonales (Tabla 1 del anexo).

Los antivirales autorizados en la UE para el tratamiento de la enfermedad leve son remdesivir (Veklury[®]) y nirmetrelvir/ritonavir (Paxlovid[®]). Por otra parte, molnupiravir (Lagrevio[®]) se encuentra disponible para su uso antes de la autorización tras haber sido evaluado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) conforme al artículo 5_3) del Reglamento 726/2004, que establece unas condiciones de uso.

Los anticuerpos monoclonales autorizados para el tratamiento de la enfermedad leve son casirivimab/imdevimab (Ronapreve[®]), sotrovimab (Xevudy[®]) y regdanvimab (Regkirona[®]).

En cuanto a la profilaxis, actualmente están autorizadas siete vacunas para la inmunización activa: dos vacunas de ARNm (Comirnaty[®] y Spikevax[®]), dos vacunas de adenovirus (Vaxzevria[®] y Jcovden[®]), una vacuna inactivada (COVID-19 Vaccine Valneva[®]) y dos vacunas de subunidades proteicas de la espícula del SARS-CoV-2 (Nuvaxovid[®] y VidPrevtyn Beta[®]), esta última autorizada únicamente como dosis de refuerzo en adultos vacunados previamente con vacunas de ARNm o de adenovirus.

Por otra parte, los anticuerpos monoclonales casirivimab/imdevimab (Ronapreve[®]) y tixagevimab/cilgavimab (Evusheld[®]) también han sido autorizados en la indicación de prevención de la COVID-19. En particular, tixagevimab/cilgavimab ha recibido indicación en profilaxis previa a la exposición de COVID-19, mientras que casirivimab/imdevimab ha recibido

indicación tanto en profilaxis previa a la exposición como en profilaxis tras la exposición.

Desde el inicio de la pandemia se han ido describiendo de manera continua nuevas variantes de SARS-CoV-2, designadas por la OMS con letras del alfabeto griego. Desde el punto de vista de la vigilancia se consideran variantes de interés para la salud pública (VOC, por sus siglas en inglés, *Variant of Concern*) aquellas para las que existen evidencias que indican un posible incremento en la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad y/o el escape de la respuesta inmunitaria tras la infección natural o la vacunación con variantes previas, teniendo un impacto en la situación epidemiológica (10).

Las primeras VOC identificadas, que en la actualidad ya están prácticamente desaparecidas de la circulación mundial, fueron la variante alfa (B.1.1.7), más contagiosa y probablemente más virulenta que las variantes anteriores y las variantes Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Delta.

De acuerdo con el Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (ECDC, por sus siglas en inglés), a noviembre de 2022, las VOC son tres linajes de la variante Ómicron: BA.2 (con mayor transmisibilidad y capacidad de escape inmune pero menor gravedad), BA.4 y BA.5. (11).

La variante dominante en España a lo largo del 2022 ha sido Ómicron. Inicialmente el linaje BA.1 y posteriormente el linaje BA.2, que presenta un alto número de mutaciones que condicionan un mayor escape a la respuesta inmunitaria, tanto de la adquirida de forma activa por una infección previa o la vacunación, como a la inmunización pasiva obtenida mediante la administración de anticuerpos monoclonales (12, 13). Sin embargo, los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 presentan una ventaja de crecimiento frente al linaje BA.2, al que han ido desplazando (10).

REGDANVIMAB (REGKIRONA[®])

Regdanvimab (Regkirona[®]) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad por COVID-19 que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y con riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19.

Se presenta en forma de concentrado de 60 mg/ml de regdanvimab para solución para perfusión. Regdanvimab debe administrarse en los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19. La pauta posológica recomendada en adultos consiste en una única perfusión intravenosa de 40 mg/kg durante 60 minutos.

Farmacología

Regdanvimab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino). Se fija al dominio de unión del receptor (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2 y, por

consiguiente, bloquea su introducción en la célula y la infección por SARS-CoV-2.

Actividad *in vitro*

La actividad neutralizante *in vitro* de regdanvimab frente al SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) se evaluó mediante una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) en células VeroE6. Regdanvimab neutralizaba esta variante del SARS-CoV-2 con un valor de IC₅₀ de 9,7 ng/ml y un valor de IC₉₀ de 25.09 ng/ml.

La prueba PRNT con otras variantes del virus SARS-CoV-2 indica que regdanvimab conservó su actividad frente a las variantes Alfa (B.1.1.7, originaria de Reino Unido), Zeta (P.2, originaria de Brasil), Iota (B.1.526, originaria de Nueva York) y Eta (B.1.525, originaria de Nigeria). Se observó una actividad neutralizadora reducida frente a las variantes Gamma (P.1, originaria de Brasil), Beta (B.1.351, originaria de Sudáfrica), Épsilon (B.1.427 y B.1.429, originarias de California), Kappa (B.1.617.1, originaria de la India) y Delta (B.1.617.2, originaria de la India). Los datos de microneutralización de variantes del SARS-CoV-2 indican que regdanvimab conserva su actividad frente a la variante Alfa y tiene una actividad reducida frente a las variantes Beta y Gamma. La variante ómicron B.1.1.529, así como BA.4 y BA.5, presentan también una susceptibilidad reducida a regdanvimab (IC₅₀>1mg/ml) (14, 15).

Eficacia

La eficacia de regdanvimab en el tratamiento de la COVID-19 se evaluó en un ensayo clínico fase II/III (CT-P59 3.2) aleatorizado, en grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de regdanvimab en combinación con tratamiento estándar en pacientes ambulatorios con infección aguda por SARS-CoV-2 leve-moderada que no requieren oxígeno suplementario. El estudio se dividió en 2 partes: una parte 1 exploratoria (destinada a estudiar la farmacocinética, los efectos antivirales, la eficacia y la seguridad de regdanvimab) y una parte 2 confirmatoria. El estudio incluyó 3 periodos: cribado, tratamiento (90 días, con una dosis única de regdanvimab administrada en el día 1) y seguimiento (90 días adicionales tras la fase de tratamiento, es decir, hasta el día 180). La visita de fin de tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés: *End-of-Treatment*) se programó en el día 90 y la duración total del estudio para cada paciente se planificó en 180 días.

Este ensayo tuvo lugar en varios países, incluidos países de la Unión Europea (79,5%) y de Asia (0,9%) y Estados Unidos (7,6%). La población incluida consistía en pacientes no hospitalizados, de edad igual o superior a 18 años y diagnosticados de la infección por SARS-CoV-2 mediante un test de diagnóstico rápido o RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*). Los pacientes debían presentar saturación de oxígeno >94% en aire ambiente, sin requerir oxigenoterapia suplementaria. Además, debían haber presentado uno o más síntomas asociados a la infección por SARS-CoV-2 dentro de los 7 días previos a la administración del fármaco de estudio. Se excluyeron los

pacientes con signos de infección grave por SARS-CoV-2. Además, los pacientes no podían haber sido vacunados frente al SARS-CoV-2 y no se permitió medicación concomitante con actividad (establecida o potencial) anti-SARS-CoV-2. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar, que podía incluir terapia de rehidratación, antipiréticos o antitusivos prescritos por el investigador.

Los pacientes incluidos se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir regdanvimab 40 mg/kg o placebo. La aleatorización se estratificó por edad (≥ 60 años o < 60 años), comorbilidades basales (sí o no), región (Estados Unidos, Asia, Unión Europea y otros) y participación en el subestudio de farmacocinética (sí o no). Se consideraron pacientes con comorbilidades basales aquellos que presentaban al menos una de las siguientes condiciones: enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, hipertensión, diabetes mellitus y neumonía.

La variable principal fue la proporción de pacientes (de entre aquellos considerados “con riesgo aumentado” de progresión a enfermedad grave) con síntomas clínicos, que necesitaron hospitalización, oxigenoterapia o que fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28. La variable principal se analizó en la población por intención de tratar (ITT) de “riesgo aumentado”, mediante el test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado con un nivel de significación bilateral del 5%. Los pacientes “con riesgo aumentado” se definieron como aquellos que presentaban un riesgo aumentado de progresión a COVID-19 grave y/u hospitalización y que cumplían al menos uno de los siguientes criterios:

- Edad avanzada (edad > 50 años).
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²).
- Enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión.
- Enfermedad pulmonar crónica, incluyendo asma.
- Diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Enfermedad renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis.
- Enfermedad hepática crónica.
- Pacientes inmunocomprometidos, según la valoración del investigador.

El criterio de hospitalización fue de 24 horas o más de cuidados intensivos. Los criterios de oxigenoterapia fueron de al menos 24 horas de tratamiento con oxígeno suplementario y un valor de SpO₂ medido con aire ambiente antes de la administración de oxígeno suplementario $\leq 94\%$.

Como variables secundarias se incluyeron:

- La proporción de pacientes (de entre todos los aleatorizados) con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28.
- Tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14 en pacientes “con riesgo aumentado”.
- Tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14 en todos los pacientes aleatorizados.

Se consideró que los pacientes habían alcanzado la recuperación clínica cuando todos los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 se registraron como “ausentes”

o “leves” durante al menos 48 horas. Aquellos síntomas calificados “leves” al inicio del estudio debían pasar a “ausentes”. Si un síntoma calificado como “ausente” al inicio del estudio se volvía “leve”, “moderado” o “severo”, debía volver a “ausente” durante al menos 48 horas. Además, se incluyeron como variables exploratorias la excreción viral en muestra de hisopo nasofaríngeo basada en RT-PCR, genotipo y fenotipo de aislados de SARS-CoV-2 y serología de anticuerpos frente a SARS-CoV-2.

Resultados

El estudio confirmatorio (CT-P59 3.2, parte 2) incluyó 1315 pacientes (656 asignados a regdanvimab y 659 asignados a placebo), de los cuales 880 (66,9%) presentaban factores de riesgo para progresión a enfermedad grave (446 asignados a regdanvimab y 434 asignados a placebo). De los pacientes incluidos, 1302 recibieron el tratamiento asignado (652 regdanvimab y 650 placebo). Durante el periodo de tratamiento, 55/1315 pacientes (4,2%) abandonaron el estudio. Se produjeron 3 muertes: 2 en el grupo placebo durante el periodo de tratamiento y 1 en el grupo regdanvimab durante el periodo de seguimiento.

Las características basales de los pacientes con riesgo aumentado fueron similares a las de la población general. Entre los pacientes “con riesgo aumentado”, la mediana de edad al inicio del estudio era de 54 años; el 19,4% de los pacientes tenían 65 años o más y el 4% tenían 75 años o más; el 53,6% de los pacientes eran hombres; el 88,6% eran de raza blanca, el 19,9% eran de raza hispana o latina, el 0,8% eran de raza asiática y el 0,8% eran de raza negra o afroamericana. La mediana del tiempo hasta la aparición de los primeros síntomas fue de 4 días y la mediana de carga viral al inicio del estudio era de 5,8 log₁₀ copias/ml en el grupo de tratamiento con regdanvimab y de 5,9 log₁₀ copias/ml en el grupo de placebo. El 47% y el 52,4% de los pacientes presentaban COVID-19 leve y moderada, respectivamente. Los factores de riesgo más comunes de entre los presentados anteriormente eran la edad avanzada (44,3%), enfermedades cardiovasculares (33,7%) y la obesidad (31,6%) (tabla 2 del anexo). Solo se incluyeron 2 pacientes inmunocomprometidos en el ensayo (ambos asignados al grupo placebo).

Los resultados de la variable principal y de la primera variable secundaria se resumen en la tabla 3 del anexo. En total, 69 pacientes requirieron hospitalización, oxigenoterapia o fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2, de los cuales, 62 pertenecían al grupo “de alto riesgo”. La proporción de pacientes “de alto riesgo” que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que fallecieron hasta el día 28 (variable principal) fue significativamente menor en el grupo regdanvimab (14/446; 3,1%) que en el grupo placebo (48/434; 11,1%), con una diferencia de proporciones de -8,0 (IC 95%: -11,7 - -4,5; $p < 0,0001$). Los análisis de subgrupos por edad, sexo y comorbilidades basales en los pacientes con riesgo incrementado mostraron una tendencia similar al análisis principal: la proporción de pacientes que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 fue inferior en el grupo regdanvimab. El análisis de subgrupos por región y raza no mostró una tendencia clara debido a que la

mayor parte de los pacientes procedían de la UE y eran de raza blanca (16). Se encontró interacción estadísticamente significativa entre los subgrupos de pacientes con y sin comorbilidades basales, con una diferencia de efecto del -7,5% para la variable principal a favor de los pacientes con comorbilidades basales (IC95%: -13,3% - -1,7%; $p=0,0113$). Los resultados de los análisis de subgrupos por edad y comorbilidades basales se recogen en la tabla 4 del anexo. La variable secundaria, proporción de pacientes que requirió hospitalización, oxigenoterapia o que falleció debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28 de entre el total de pacientes aleatorizados, también fue significativamente inferior en el grupo regdanvimab (16/656; 2,4%) que en el grupo placebo (53/659; 8,0%), con una diferencia de proporciones de -5,9% (IC 95%: -8,5- -3,3; $p<0,0001$). La mediana de tiempo hasta la recuperación clínica en pacientes de alto riesgo fue de 9,27 días en el grupo regdanvimab. En el grupo placebo no se pudo calcular debido a que sólo el 48,8% de los pacientes habían alcanzado la recuperación clínica antes del día 14. No obstante, puede considerarse que los pacientes del grupo tratado con regdanvimab presentaron un tiempo al menos 4,73 días más corto hasta la recuperación clínica que los pacientes del grupo placebo, asumiendo que la mediana de tiempo hasta la recuperación clínica en el grupo placebo fuera de un mínimo de 14 días. La diferencia en tiempo hasta la recuperación clínica entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$). El ratio de recuperación clínica (estimado mediante el modelo de Cox de riesgos proporcionales estratificado por edad, comorbilidades basales y región) fue de 1,58 (IC 95% de 1,31 a 1,9). La mediana de tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14 en la población aleatorizada total fue de 8,38 días en el grupo regdanvimab frente a 13,25 días en el grupo placebo. La diferencia del tiempo hasta la recuperación entre grupos fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$) con un ratio de recuperación clínica de 1,5 (IC 95% de 1,29 a 1,73).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño de los ensayos es adecuado. La principal limitación concierne a las nuevas variantes de SARS-CoV-2. En las fechas en las que se llevó a cabo el estudio pivotal, las variantes predominantes eran la wt (*wild type*, es decir, tipo salvaje) y la variante alfa, por tanto, la eficacia clínica con la variante ómicron, dominante en la actualidad, no ha sido demostrada. Además, los pacientes vacunados frente al SARS-CoV-2 fueron excluidos de los ensayos, por lo que se desconoce la eficacia de regdanvimab en esta población, actualmente mayoritaria. Tampoco disponemos de datos de eficacia en pacientes inmunocomprometidos puesto que solo se incluyeron 2 en los estudios.

Evaluaciones por otros organismos

Hasta el momento, no se han realizado evaluaciones por parte de otros organismos sobre el uso de regdanvimab para el tratamiento de infecciones por SARS-CoV-2.

Seguridad

Un total de 906 sujetos han sido expuestos a regdanvimab en ensayos clínicos realizados tanto con sujetos sanos como con pacientes no hospitalizados; de ellos, 889 recibieron la dosis propuesta de 40 mg/kg o una dosis superior y 882 estaban infectados con SARS-CoV-2.

En el estudio CT-P59 1.1, llevado a cabo con voluntarios sanos, 4 pacientes del grupo regdanvimab 20 mg/kg (66,7%), 3 del grupo regdanvimab 40 mg/kg (50%) y 1 del grupo placebo (12,5%) sufrieron al menos un efecto adverso; todos ellos fueron de intensidad de grado 1 o 2 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) excepto por un caso de grado 3 de lesión en extremidades y urticaria en el grupo regdanvimab 20 mg/kg. En el estudio CT-P59 1.2, llevado a cabo en pacientes con COVID-19 leve, se reportaron acontecimientos adversos en 3 pacientes del grupo regdanvimab 20 mg/kg (60%), 4 en regdanvimab 40 mg/kg (80%), 3 en regdanvimab 80 mg/kg (60%) y 1 en el grupo placebo (33,3%). Cuatro de estos efectos adversos fueron de intensidad de grado 3 o superior: 3 del grupo regdanvimab 40 mg/kg (lesión hepatocelular, aumento de los niveles de ALT e hipertrigliceridemia) y 1 del grupo placebo (neumonía por COVID-19).

En la parte 1 del estudio CT-P59 3.2, los eventos adversos más frecuentes fueron hipertrigliceridemia (en el 5,7%, 0% y 2,7% de los pacientes de los grupos regdanvimab 40 mg/kg, 80 mg/kg y placebo, respectivamente), dislipemia (en el 3,8%, 2,7% y 1,8% de los pacientes, respectivamente) aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) (en el 4,8%, 1,8% y 0,9% de los pacientes, respectivamente) e hiperglucemia (en el 1,9%, 1,8% y 2,7% de los pacientes, respectivamente). Se reportaron EA de grado 3 o superior en el 5,7%, 4,5% y 2,7% de los pacientes de los grupos regdanvimab 40 mg/kg, 80 mg/kg y placebo, respectivamente. El más frecuente fue el incremento en los niveles de CPK, reportado en 2 pacientes del grupo regdanvimab 40 mg/kg (1,9%), 1 del grupo regdanvimab 80 mg/kg (0,9%) y 1 del grupo placebo (0,9%). Solamente un caso de hipertrigliceridemia de grado 3, reportado en el grupo regdanvimab 40 mg/kg, se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento.

En la parte 2 del estudio CT-P59 3.2 el número de pacientes que experimentaron al menos 1 EA fue de 198 (30,4%) y 202 (31,1%) en los grupos regdanvimab 40 mg/kg y placebo, respectivamente. Se reportaron EA de grado 3 o superior en 61 (9,4%) y 69 (10,6%) pacientes de los grupos regdanvimab y placebo, respectivamente. El EA de grado 3 o superior más frecuente fue la hipertrigliceridemia, reportada en el 2% y el 1,5% de los pacientes de los grupos regdanvimab y placebo, respectivamente. Se reportó un caso de neutropenia de grado 4 en un paciente del grupo regdanvimab; el paciente no presentó ningún síntoma relevante, por lo que no requirió tratamiento; el investigador consideró el caso relacionado con el tratamiento.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, en el estudio CT-P59 1.2 se reportó un caso de hipocalcemia de grado 4 en el grupo regdanvimab 20 mg/kg en el día 14; el investigador consideró el caso no relevante clínicamente y

los niveles de calcio del paciente regresaron a niveles normales el día 28 sin necesidad de medicación. Otro paciente del grupo regdanvimab 40 mg/kg presentó hipertrigliceridemia de grado 4 en el día 10; el paciente no tomó ninguna medicación relacionada con el evento durante el estudio y se consideró un empeoramiento de la historia clínica previa de hipertrigliceridemia del paciente. En general, en la parte 1 del estudio CT-P59 3.2, los parámetros de laboratorio fueron muy similares entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, aunque se observaron algunos desbalances: las elevaciones de la CPK fueron más frecuentes en el grupo regdanvimab (4,6%) que en el grupo placebo (2,7%). La neutropenia grave también fue más frecuente en el grupo regdanvimab, con un 11,6% de casos de grado 3-4 frente a un 7,3% de casos en el grupo placebo. En el estudio confirmatorio (parte 2 del estudio CT-P59 3.2), las elevaciones de la CPK de grado 3-4 fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de tratamiento (2%, frente a un 1,4% en el grupo placebo); sin embargo, no se encontraron signos de una relación causal entre el tratamiento con regdanvimab y la transaminitis, neutropenia o hipocalcemia (efectos en los que se encontraron desequilibrios entre los grupos de tratamiento en estudios más pequeños).

En los estudios CT-P59 1.1, 1.2 y en la parte 1 del 3.2 no se reportaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento ni ningún fallecimiento. En la parte 2 del estudio CT-P59 3.2 se reportaron 5 efectos adversos graves en 5 pacientes: 4 en el grupo regdanvimab (0,6%) y 1 en el grupo placebo (0,2%). Solo se consideró relacionado con el tratamiento un caso de reacción relacionada con la perfusión de grado 2 en un paciente del grupo regdanvimab (0,2%). Se produjeron 3 fallecimientos: 1 en el grupo regdanvimab y 2 en el grupo placebo. Los tres fallecimientos se relacionaron con el empeoramiento de la COVID-19. No se produjo ningún efecto adverso que llevase a la interrupción del tratamiento en ninguno de los estudios.

En el estudio CT-P59 3.2 parte 1 se reportaron 3 pacientes con anticuerpos anti-fármaco (ADA; *Anti-Drug Antibody*) en el grupo regdanvimab 40 mg/kg (3%), 8 en el grupo regdanvimab 80 mg/kg (7,3%) y 6 en el grupo placebo (5,6%). En la parte 2 de este mismo estudio se reportaron 10 pacientes con ADA en el grupo regdanvimab 40 mg/kg (1,6%) y 15 en el grupo placebo (2,4%). Entre los 10 pacientes ADA positivos del grupo regdanvimab, se reportó únicamente 1 caso de reacción relacionada con la perfusión. No hubo pacientes con sospecha de empeoramiento de la enfermedad dependiente de anticuerpos en ninguno de los estudios.

Efectos adversos de especial interés

Las reacciones relacionadas con la perfusión se consideraron efectos adversos de especial interés debido a que son efectos adversos relacionados con la terapia con anticuerpos monoclonales. En la parte 1 del estudio CT-P59 3.2 se produjeron 3 casos de reacciones relacionadas con la perfusión: 1 en el grupo regdanvimab 40 mg/kg (1%) y 2 en el grupo placebo (1,8%). Estos eventos fueron de intensidad de grado 1 o 2 y se consideraron relacionados con el tratamiento. Los pacientes del grupo placebo se recuperaron sin necesidad de medicación adicional; el paciente del grupo

regdanvimab experimentó pirexia y disnea y se recuperó tras la administración de paracetamol y oxigenoterapia. En la parte 2 del estudio CT-P59 3.2 se produjeron 11 casos de reacciones relacionadas con la perfusión: 4 en el grupo regdanvimab (0,6%) y 7 en el grupo placebo (1,1%). Todos los casos se consideraron relacionados con el tratamiento y presentaron una intensidad de grado 1 o 2.

Experiencia post-comercialización

A 16 de julio de 2021, la exposición post-comercialización a regdanvimab se estimó en aproximadamente 8.457 pacientes en la República de Corea. Entre ellos, se reportaron efectos adversos graves en 8 pacientes (0,09%) y en todos los casos, con la excepción de un paciente, se recuperaron. Un paciente sufrió un episodio sospechoso de anafilaxis durante la perfusión, lo que llevó a la interrupción inmediata de la perfusión y a la administración de epinefrina. El paciente fue trasladado posteriormente a la UCI y falleció al día siguiente. La descripción de este caso ha sido añadida a la información del producto en la sección de “reacciones relacionadas con la perfusión”.

Valoración del beneficio clínico

Regdanvimab ha demostrado reducir de manera estadísticamente significativa el riesgo de progresar a COVID-19 grave (definida como la COVID-19 con síntomas que requieren hospitalización u oxigenoterapia o que produce la muerte del paciente) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que tienen un riesgo incrementado de progresión a enfermedad grave. Esta reducción se considera clínicamente relevante (16). La mediana de tiempo hasta la recuperación clínica fue de 9,27 días.

Los ensayos clínicos con regdanvimab se llevaron a cabo en pacientes infectados predominante con el virus wt y la variante alfa. Las variantes de SARS-CoV-2 predominantes hoy en día no estaban circulando durante la realización de los ensayos; consecuentemente, la inferencia de la eficacia en infecciones provocadas por las nuevas variantes debe basarse en estudios de PK/PD, modelos animales y datos post-comercialización. Los datos de sensibilidad *in vitro* muestran una susceptibilidad a regdanvimab reducida para la variante ómicron (B.1.1.529, BA.4 y BA.5) (14, 15). La compañía ha manifestado su intención de monitorizar continuamente las nuevas VOC para determinar su riesgo e iniciar estudios para caracterizar la relación de regdanvimab con las nuevas variantes como parte del Plan de Gestión de Riesgos (16).

DISCUSIÓN

En marzo de 2021, en base a los resultados de la parte 1 del estudio CT-P59 3.2, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió unas recomendaciones de uso de regdanvimab previas a la autorización, conforme al artículo 5(3) del Reglamento 726/2004. Posteriormente, tras la evaluación de los resultados del estudio confirmatorio (parte 2 del estudio CT-P59 3.2), regdanvimab obtuvo la

autorización de comercialización en toda la Unión Europea (UE) en diciembre de 2021.

El diseño del estudio pivotal se considera adecuado y en línea con las recomendaciones de las autoridades regulatorias. Este estudio fue diseñado en dos partes. La primera parte probó dos dosis diferentes frente a placebo (40 mg/kg y 80 mg/kg como dosis única), en la que se observaron los efectos antivirales previstos. Sobre la base de los resultados de la primera parte, en la que no se observó una respuesta a la dosis, se seleccionó la dosis de 40 mg/kg para la segunda parte confirmatoria del estudio, que probó la hipótesis de que regdanvimab administrado a pacientes ambulatorios con enfermedad temprana podría reducir el riesgo de hospitalización o enfermedad grave.

El estudio incluyó pacientes ambulatorios de 18 años o más. Los pacientes debían tener una saturación de oxígeno >94 % en aire ambiente, no requerir oxígeno suplementario y el inicio de los síntomas asociados a la infección no superior a 7 días antes de la administración del fármaco. El criterio de exclusión clave fueron los signos de COVID grave. Además, se requería que los pacientes no estuvieran vacunados frente al SARS-CoV-2.

De acuerdo con los resultados del estudio confirmatorio, en pacientes con alto riesgo de progresión, el tratamiento con regdanvimab reduce el riesgo de requerir hospitalización, oxigenoterapia y/o muerte, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 71,6% y un NNT=13. Con respecto a la variable secundaria, proporción de pacientes de entre todos los aleatorizados con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28, hubo una RRR del 70%, con un NNT=18. Dado que solo se produjeron 3 fallecimientos durante el estudio, estos resultados son debidos mayoritariamente al riesgo de hospitalización y/o oxigenoterapia. Los resultados de las distintas variables secundarias analizadas alcanzaron la significación estadística, apoyando los resultados de la variable principal.

Las estirpes virales predominantes durante la realización de los ensayos clínicos fueron la estirpe de Wuhan y la variante alfa (B.1.117). Los resultados de PRNT y ensayos con pseudovirus indican que la actividad neutralizadora de regdanvimab se ve reducida frente a las variantes beta, gamma, kappa y delta. En particular, la variante delta presenta un cambio en la susceptibilidad a regdanvimab de 183 veces.

Regdanvimab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad por COVID-19 que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y con riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19. Existen varias alternativas terapéuticas con esta misma indicación: los anticuerpos monoclonales casirivimab-imdevimab y sotrovimab; y los antivirales: nirmatrelvir-ritonavir y remdesivir. Además, desde noviembre de 2021, se encuentra disponible el antiviral molnupiravir conforme al artículo 5(3) del Reglamento 726/2004, sin tener actualmente autorización de comercialización.

Nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2, que impide la replicación viral;

y ritonavir inhibe el metabolismo de nirmatrelvir por el CYP3A4, aumentando su concentración plasmática. La combinación de nirmatrelvir-ritonavir ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico de fase 2/3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Nirmatrelvir-ritonavir demostró, hasta el día 28, una reducción del riesgo del 89,1% de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en comparación con placebo. Se observaron eventos en 8 (0,8%) de los 1.039 pacientes que recibieron nirmatrelvir-ritonavir frente a 66 (6,3%) de los 1.046 que recibieron placebo (17). Su principal ventaja frente a las otras alternativas es su vía de administración oral. Su mayor limitación son las numerosas interacciones con otros fármacos debidas a ritonavir (18).

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que, una vez metabolizado, compite con el sustrato natural (ATP) de la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, inhibiendo así la replicación del ARN viral. Demostró su eficacia en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave en un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En este estudio, remdesivir redujo en un 87% la hospitalización relacionada con COVID-19 o la mortalidad por todas las causas a los 28 días en comparación con placebo (HR=0,13; IC95% de 0,03 a 0,59; p=0,008). De los 279 pacientes que recibieron remdesivir, 2 sufrieron un evento (0,7%) frente a 15 de los 283 pacientes del grupo placebo (5,3%) (19). Se administra por perfusión intravenosa durante 3 días y también está autorizado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario (20).

Molnupiravir es un pro-fármaco del análogo ribonucleósido N-hidroxicitidina (NHC), que una vez fosforilado se incorpora en la cadena de ARN viral, dando lugar a la acumulación de errores que conducen a la inhibición de su replicación. Aún no cuenta con una autorización de comercialización en la Unión Europea, pero sí con una recomendación de uso del CHMP. En un análisis intermedio del ensayo MOVE-OUT (de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo), molnupiravir redujo el riesgo de hospitalización o muerte por cualquier causa en un 48,3% en comparación con placebo. De los 385 pacientes asignados al grupo molnupiravir, 28 (7,3%) sufrieron un evento frente a 53 de los 377 pacientes asignados al grupo placebo (14,1%). Molnupiravir se administra por vía oral cada 12 horas durante 5 días (21).

Los anticuerpos monoclonales (regdanvimab, sotrovimab y casirivimab-imdevimab) actúan uniéndose al dominio RBD de la proteína S, impidiendo su unión al receptor ACE2 y bloqueando así la entrada del virus en las células del huésped. Sotrovimab redujo el riesgo de hospitalización o muerte hasta el día 29 en un 79% en el ensayo COMET-ICE, de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. De los 528 pacientes tratados con sotrovimab, 6 sufrieron un evento (1%) frente a 30 de los 529 pacientes del grupo placebo (6%) (22). Se administra mediante perfusión intravenosa única (23).

La combinación de casirivimab e imdevimab puede administrarse tanto por perfusión intravenosa única como por inyección subcutánea única. Ha demostrado su eficacia en un ensayo de fase 3 (COV-2067), aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, en el que redujo en un 70,4% (7/736 vs. 24/748 en placebo) el riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en los 29 días de estudio (IC95%: 31,6% - 81,7%; $p=0,0024$). También cuenta con una autorización en la indicación de prevención de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesen al menos 40 kg (24, 25).

El diseño de todos estos ensayos es similar. Los criterios de inclusión de la población y, en particular, los factores de riesgo para progresar a enfermedad grave, son parecidos; incluyéndose en todos los ensayos como factores de riesgo la edad avanzada, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar crónica. En todos los casos se excluyeron de los estudios a los pacientes vacunados, algo que ya no es representativo de la población española actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa. La selección de la variable principal también es semejante en todos los estudios, aunque en los ensayos de regdanvimab ésta incluye el criterio de necesidad de oxigenoterapia como evento, mientras que en los otros ensayos sólo se consideran como eventos la hospitalización o la muerte por cualquier causa. En todos los casos se ha utilizado placebo como comparador, no existiendo comparaciones directas de regdanvimab con cualquiera de las alternativas presentadas.

Todos estos fármacos tienen en común que deben ser administrados durante los primeros días tras la aparición de los síntomas: sotrovimab, nirmatrelvir-ritonavir y molnupiravir deben ser administrados durante los primeros 5 días tras el inicio de los síntomas, mientras que el margen de regdanvimab, casirivimab-imdevimab y remdesivir es ligeramente más amplio y pueden ser administrados hasta un máximo de 7 días tras el inicio de los síntomas (tabla 1 del anexo).

La principal limitación de los anticuerpos monoclonales es la potencial pérdida de la capacidad de neutralización de las nuevas variantes emergentes como consecuencia de la aparición de mutaciones en el dominio RBD de la proteína S, que es la diana de los anticuerpos monoclonales disponibles actualmente. Un estudio *in vitro* llevado a cabo con la variante ómicron (B.1.1.529) sugiere que varios anticuerpos monoclonales, entre los que se incluyen regdanvimab y casirivimab-imdevimab, pierden completamente la actividad neutralizadora frente a esta variante ($EC_{50} > 10.000$ ng/ml) mientras que la actividad neutralizadora de sotrovimab se ve mínimamente afectada, con una reducción de 6 veces con respecto a la capacidad neutralizadora frente a la estirpe WA1/2020 (26). Otros estudios *in vitro* sugieren que sotrovimab mantiene actividad frente a la variante BA.1, pero su actividad frente a la variante BA.2 se ve notablemente reducida (27, 28). En contraste, no se espera que el beneficio clínico observado con los agentes antivirales (nirmatrelvir-ritonavir, remdesivir y molnupiravir) se vea afectado, puesto que las

mutaciones de las nuevas variantes se presentan fundamentalmente en la proteína de la espícula y no en las proteínas diana de estos antivirales (29, 30).

Se desconoce la extrapolación clínica de los estudios de susceptibilidad *in vitro*. Existe un estudio retrospectivo de cohortes llevado a cabo en Corea, que compara la efectividad de regdanvimab durante el periodo de agosto a noviembre de 2021, cuando la variante delta era dominante, con la observada durante el periodo de febrero a junio de 2021 (antes de que la variante delta se hiciera predominante en Corea). Al tratarse de un estudio retrospectivo de cohortes, las características de las poblaciones comparadas pueden variar, por lo que se llevó a cabo un análisis ajustado por edad, sexo, IMC, enfermedades concomitantes y anomalías en la radiografía de tórax. Los resultados de este estudio muestran un aumento (no estadísticamente significativo) en la proporción de pacientes que requirieron oxigenoterapia durante el periodo en el que la variante delta era dominante (15,2% vs. 6,1%; $p=0,156$), así como una reducción del tiempo desde la aparición de los primeros síntomas hasta la necesidad de oxigenoterapia (media \pm desviación estándar: $4,9 \pm 2,1$ vs. $10 \pm 3,7$; $p = 0,007$). Este estudio presenta varias limitaciones, ya que no se llevó a cabo ninguna investigación microbiológica para comprobar qué variante de SARS-CoV-2 estaba produciendo la infección en cada paciente y tampoco se llevó a cabo ningún ajuste que tuviese en cuenta la vacunación, que variaba ampliamente entre los grupos comparados (el 7,5% de los pacientes del grupo control habían recibido más de una dosis de vacuna frente al 47,8% con más de una dosis en el grupo “delta-predominante”) (31).

Otra limitación común a los anticuerpos monoclonales es su necesidad de administración en entornos sanitarios, con acceso inmediato a los equipos de reanimación apropiados y a los medicamentos necesarios en caso de reacción grave a la perfusión o a la inyección. En este sentido, los antivirales, con la excepción de remdesivir, se administran por vía oral (ver tabla 1 del anexo).

La OMS, en su última actualización de abril de 2022 del documento de consenso sobre el manejo del COVID, en base a comparaciones indirectas, recomienda el uso de nirmatrelvir-ritonavir como primera opción para pacientes con COVID-19 que presentan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave. Como alternativas contempla el uso de molnupiravir o remdesivir, así como los anticuerpos monoclonales sotrovimab y casirivimab-imdevimab, teniendo en cuenta que su eficacia puede depender en la variante causante de la infección (32). Por su parte, la guía del NIH (*National Institutes of Health*), también recomienda utilizar nirmatrelvir-ritonavir como primera opción en estos pacientes. Como alternativa, recomienda remdesivir y, únicamente cuando no hay disponibilidad de estos tratamientos o no es apropiado utilizarlos, recomienda el uso de un anticuerpo monoclonal, bebtelovimab, no disponible en la UE, o molnupiravir. La recomendación de uso de bebtelovimab se basa en que ha demostrado actividad *in vitro* frente a algunos linajes de ómicron; sin embargo, aún no cuenta con datos de eficacia clínica procedentes de ensayos clínicos controlados. Esta guía no recomienda el uso

de otros anticuerpos monoclonales como sotrovimab o casirivimab-imdevimab, que sí contemplaba en versiones anteriores, debido a su pérdida de actividad frente al linaje ómicron BA.2 (33).

Así, a pesar de las alternativas disponibles, la aparición continua de nuevas variantes de SARS-CoV-2 hace que el desarrollo de nuevas moléculas para la prevención y tratamiento de la COVID-19 continúe siendo fundamental para incrementar el arsenal profiláctico y terapéutico que permita el control de la actual pandemia.

CONCLUSIÓN

Regdanvimab es un anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad por COVID-19 que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y que presentan riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19.

Ha demostrado su eficacia en un único estudio pivotal en el que ha logrado reducir de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante el riesgo de progreso a enfermedad COVID-19 grave (definida como el requerimiento de hospitalización, oxigenoterapia y/o de muerte) en un 71,6%, con un NNT de 13. Este resultado se ve apoyado por los resultados de las variables secundarias analizadas. En general, el perfil de seguridad de regdanvimab parece favorable, en línea con lo que se espera de un anticuerpo monoclonal dirigido a bloquear una proteína viral y sin ninguna diana o función efectora en el huésped. No se ha observado un exceso de reacciones relacionadas con la infusión, si bien éste sigue siendo un riesgo potencial que requiere monitorización.

El diseño de este ensayo se considera adecuado y en línea con las recomendaciones de las autoridades regulatorias. La principal limitación se debe a que, en las fechas de realización del estudio, las variantes de SARS-CoV-2 predominantes eran la estirpe de Wuhan y la variante alfa (B.1.117), por lo que se desconoce si la eficacia clínica demostrada en los estudios puede ser extrapolada a pacientes infectados por las variantes dominantes en la actualidad, existiendo además estudios *in vitro* que cuestionan la capacidad neutralizadora de regdanvimab frente a la variante ómicron. Adicionalmente, el estudio excluyó a los pacientes vacunados y tampoco incluyó un número suficiente de pacientes inmunocomprometidos.

Puesto que no se conoce el impacto clínico de la disminución de la actividad observada *in vitro* así como la contribución de la eficacia de la actividad efectora frente a los linajes de Ómicron, en la actualidad, no sería recomendable el uso rutinario de los anticuerpos monoclonales, ya sea como profilaxis o como tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, aconsejándose el uso de otros tratamientos alternativos, como los antivirales tales como nirmaltrevir/ritonavir o remdesivir.

Sin embargo, esta recomendación está sujeta a cambios si en el futuro las nuevas mutaciones de la proteína de la espícula

del virusRS-CoV-2 vuelven de nuevo sensible al virus frente a los anticuerpos monoclonales.

Por lo tanto, se recomienda reservar el uso de regdanvimab a los casos en que no se sospeche una pérdida de actividad sobre las variantes del SARS-CoV-2 que sean predominantes en función de la situación epidemiológica de cada momento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento Regkirona® (regdanvimab), en el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y con riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19.

REFERENCIAS

1. European Public Assessment Report (EPAR) de Xevudy® (sotrovimab). EMA/CHMP/694191/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xevudy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020; 91:157-160.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk factors and risk groups. Latest update 21 January 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>. Acceso: abril 2022.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>. Acceso: 22 de noviembre de 2022.
6. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 646. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 18.11.2022. Situación en España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_646_COVID-19.pdf.
7. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en

- Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 16/2022 (del 18 al 24 de abril de 2022) Nº 77. 28 de abril de 2022. Fluctuaciones en las tasas de incidencia de COVID-19 en Atención Primaria y hospitales. Descenso en la positividad y en las tasas de hospitalización de gripe. Disponible en: https://vgripe.isciii.es/documentos/20212022/boletines/Informe%20semanal_SiVIRA_162022.pdf
8. European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>.
 9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Evaluación Rápida de Riesgo. Variantes de SARS-CoV-2 en España: linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 de Ómicron. 11ª actualización, 28 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/cayes/alertasActual/nCov/documentos/20220628-ERR.pdf>.
 11. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 May 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. Acceso: noviembre 2022.
 12. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, Wang M, Luo Y, Yu J, Chu H, Chik KK, Yuen TT, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):553-556. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35240676; PMCID: PMC9021018.
 13. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.12.14.21267772.
 14. Ficha técnica de Regkirona® (regdanvimab). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211597001/FT_1211597001.html.
 15. Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database. Last updated on 11/22/2022. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>. Acceso: 23 de noviembre de 2022.
 16. European Public Assessment Report (EPAR) de Regkirona® (regdanvimab). EMA/679271/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/regkirona-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 17. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; 386:1397-1408.
 18. Ficha técnica de Paxlovid®, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221625001/FT_1221625001.pdf.
 19. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386:305-315.
 20. Ficha técnica de Veklury®, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf.
 21. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Lagrevio (molnupiravir) available for use. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagrevio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf.
 22. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:1236-1246.
 23. Ficha técnica de Xevudy®, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211562001/FT_1211562001.pdf.
 24. Ficha técnica de Ronapreve®, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211601001/FT_1211601001.html.
 25. European Public Assessment Report (EPAR) de Ronapreve®. EMA/680189/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 26. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE Jr, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022; 28:490-495.
 27. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022; 604:553-556.
 28. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022 Jun 17 (Accelerated article preview).

29. Emma B. Hodcroft. 2021. "CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest." <https://covariants.org/>.
30. European Medicines Agency (EMA). ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf. Acceso: enero 2023.
31. Lee CM, Park SW, Lee E. Early Oxygen Requirement in Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 Who Received Regdanvimab after Delta-Variant Outbreak. *Infect Chemother*. 2022; 54:258-265.
32. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 22 April 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/ 2019-nCoV/therapeutics/2022.3). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19/therapeutics>.
33. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accedido el 6 de junio de 2022.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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 | Regkirona® (Regdanvimab) | Xevudy® (Sotrovimab) | Ronapreve® (Casirivimab + imdevimab) | Paxlovid® (Nirmatrelvir + ritonavir) | Veklury® (Remdesivir) | Lavergio® (Molnupiravir) |
| Presentación | Concentrado para solución de perfusión. | Concentrado para solución para perfusión. | Solución inyectable y para perfusión. | Comprimidos recubiertos con película. | Polvo para concentrado para solución para perfusión. | Cápsulas orales de 200 mg. |
| Posología | Una única perfusión intravenosa de 40 mg/kg. Regdanvimab debe administrarse en los 7 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19. | Una única perfusión diluida de 500 mg por vía intravenosa. Se recomienda la administración dentro de los 5 días tras el inicio de los síntomas. | Para el tratamiento, 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea. Se debe administrar dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19. | 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimidos de 150 mg) junto con 100 mg de ritonavir (1 comprimido de 100 mg), tomados juntos por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Paxlovid se debe administrar lo antes posible tras el diagnóstico y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Se recomienda completar el tratamiento incluso aunque el paciente requiera hospitalización por COVID-19 grave o crítica tras el inicio del mismo. | Día 1: una dosis de carga de 200 mg mediante perfusión intravenosa. A partir del día 2: 100 mg una vez al día mediante perfusión IV. Duración del tratamiento: Para adultos que no requieren oxígeno suplementario, iniciar en los primeros 7 días tras el comienzo de los síntomas; duración total del tratamiento de 3 días. | 800 mg (4 cápsulas) tomadas por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Molnupiravir debe ser administrado tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y dentro de los 5 primeros días tras la aparición de los síntomas. |
| Indicación aprobada en FT | Tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad por COVID-19 que no necesitan oxigenoterapia suplementaria y con riesgo aumentado de empeoramiento grave de la COVID-19. | Tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave. | -Tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con peso corporal de al menos 40 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave. -Prevención de COVID-19 en pacientes adultos de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg. | Tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. | Tratamiento de COVID-19 en: -Mayores de 12 años (con peso de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario. - Adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave. | Recomendación de uso del CHMP para el tratamiento de COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo incrementado de progresar a COVID-19 grave. |
| Efectos adversos | <u>Poco frecuentes:</u> reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia. | <u>Frecuentes:</u> Reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. La reacción adversa más grave fue anafilaxia. | <u>Frecuentes:</u> reacciones relacionadas con la inyección. | <u>Frecuentes:</u> Disgeusia, cefalea, diarrea y vómitos. | <u>Muy frecuentes:</u> elevación de transaminasas y tiempo de protrombina prolongado. <u>Frecuentes:</u> cefalea, náuseas y erupción cutánea. | <u>Frecuentes:</u> mareos, cefalea, diarrea y náuseas. |
| Utilización de recursos | Se debe administrar únicamente en entornos en los que los profesionales sanitarios tengan acceso inmediato a los equipos de reanimación | Se debe administrar en centros sanitarios en los que se pueda controlar a los pacientes durante y al menos una hora tras la administración del tratamiento. | La administración se debe realizar en condiciones en las que sea posible el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves, como | Se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir. Se deben revisar los | Se debe controlar a los pacientes que reciben tratamiento con remdesivir de forma ambulatoria según las prácticas médicas locales. | |

| | | | | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| | apropiados y a los medicamentos necesarios para tratar una reacción grave a la perfusión, incluida la anafilaxia, y en los que se pueda monitorizar clínicamente a los pacientes durante la administración y se les pueda observar durante al menos 1 hora tras la finalización de la perfusión. | | anafilaxia. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes después de la administración de acuerdo con la práctica médica local. | medicamentos concomitantes y monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los mismos. | | |
| Otras características diferenciales | Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes. | Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes. | Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes. | Contraindicaciones: -Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes. -Administración concomitante con medicamentos cuyo aclaramiento dependa de CYP3A y cuyas concentraciones elevadas se asocien con reacciones graves y/o potencialmente mortales, así como con medicamentos inductores potentes del CYP3A. | Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes. No se debe utilizar en pacientes con TFGe<30 ml/min. No se recomienda el uso concomitante con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina. | Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes. |

Tabla 2. Proporción de pacientes de riesgo aumentado que presentaron cada factor de riesgo.

| | Regdanvimab 40 mg/kg (N=656) | Placebo (N=659) | Total (N= 1315) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| Pacientes con al menos un factor de riesgo | 446 (68,0%) | 434 (65,9%) | 880 (66,9%) |
| Edad avanzada (>50 años) | 298 (45,4%) | 284 (43,1%) | 582 (44,3%) |
| Obesidad (IMC>30 kg/m ²) | 207 (31,6%) | 208 (31,6%) | 415 (31,6%) |
| Enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión | 238 (36,3%) | 205 (31,1%) | 443 (33,7%) |
| Enfermedad pulmonar crónica, incluyendo asma | 19 (2,9%) | 30 (4,6%) | 49 (3,7%) |
| Diabetes mellitus tipo 1 o 2 | 73 (11,1%) | 47 (7,1%) | 120 (9,1%) |
| Enfermedad renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis | 12 (1,8%) | 12 (1,8%) | 24 (1,8%) |
| Enfermedad hepática crónica | 17 (2,6%) | 15 (2,3%) | 32 (2,4%) |
| Pacientes inmunocomprometidos | 0 | 2 (0,3%) | 2 (0,15%) |

Tabla 3. 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>Regdanvimab</i> | <i>Placebo</i> | <i>RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto</i> | <i>p</i> | <i>NNT (IC 95%)</i> |
| <u>Resultado principal</u> <i>Proporción de pacientes “con riesgo aumentado” con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 antes del día 28</i> | 14/446 (3,1%) | 48/434 (11,1%) | -8% (IC95: -11,7% a -4,5%) | <0,0001 | 13 (9 a 22) |
| <u>Resultados secundarios de interés</u> <i>Proporción de pacientes de entre todos los aleatorizados, con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 antes del día 28.</i> | 16/656 (2,4%) | 53/659 (8%) | -5,9% (IC95: -8,5% a -3,3%) | <0,0001 | 18 (13 a 31) |
| (*) La diferencia de proporciones entre los dos grupos, los intervalos de confianza y el valor p se calcularon utilizando pesos CMH (Cochran-Mantel-Haenszel). El análisis se estratificó por edad (≥ 60 años vs. < 60 años), comorbilidades basales (Sí vs. No) y región (EE.UU. vs. UE vs. Otras). | | | | | |

Tabla 4. Resultados de análisis de subgrupos para la variable principal (proporción de pacientes con riesgo aumentado con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o fallecieron debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28).

| Subgrupo | Pacientes con evento en el grupo regdanvimab (%) | Pacientes con evento en el grupo placebo (%) | Diferencia de efectos (IC95%)* | valor de p de interacción* |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <60 años | 5/295 (1,7%) | 24/288 (8,3%) | 3,8% (-4,1% a 11,8%) | 0,3421 |
| ≥ 60 años | 9/151 (6,0%) | 24/146 (16,4%) | | |
| Con comorbilidades basales | 13/352 (3,7%) | 45/339 (13,3%) | -7,5% (-13,3% a -1,7%) | 0,0113 |
| Sin comorbilidades basales | 1/94 (1,1%) | 3/95 (3,2%) | | |

*Diferencia de efectos calculada con la calculadora desarrollada por J. Primo (Hospital de Sagunto) en base a la publicación de Matthews JNS, Altman DG. BMJ. 1996;313:862.