

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-151/V1/01092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) en el tratamiento de adultos y adolescentes con COVID-19 que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 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 2020¹.

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^{2,3}.

A nivel global, hasta mediados de junio de 2023, la OMS ha notificado más de 767 millones de casos confirmados de COVID-19 (o enfermedad por SARS-Cov-2), incluyendo más de 6,9 millones de muertes⁴. En España, a fecha de 16 de junio de 2023, se han confirmado un total de 13.905.048 de casos de infección, 3.197.251 de ellos notificados en ≥ 60 años y un total de 121.622 de casos fallecidos⁵.

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 vacunación⁶.

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.

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®).

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

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 epidemiológica⁷.

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.

La variante Ómicron es la variante dominante en España en el momento de la redacción de este informe. Comprende 5 linajes (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y los sublinajes derivados de estos (entre los que se encuentra XBB). A fecha de 3 de julio de 2023, el linaje recombinante XBB.1.5 y derivados de éste, suponen el 47,7% de todas las muestras secuenciadas de manera aleatoria, mientras que los linajes derivados de XBB.1.9 suponen el 29,2%, los derivados de XBB.1.16, el 6,2% y el resto de los derivados de XBB, el 9,2%⁸.

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®)

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y que pesen al menos 40 kg) con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. Además, cuenta con otra indicación en la profilaxis previa a la exposición de COVID-19, que no es objeto de este informe.

Se presenta en dos viales de solución inyectable separados: uno que contiene 150 mg de tixagevimab (100 mg/ml) y otro que contiene 150 mg de cilgavimab (100 mg/ml). La dosis recomendada para el tratamiento es de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, administradas como dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas en músculos diferentes (preferiblemente en los glúteos). Debe administrarse lo antes posible después de un test viral positivo para SARS-CoV-2 y dentro de los 7 días desde el inicio de los síntomas de COVID-19. La administración de tixagevimab/cilgavimab se debe realizar en unas condiciones en las que sea posible el control de las reacciones de hipersensibilidad graves, como la anafilaxia. Se debe observar a las personas tras la administración de acuerdo con la práctica médica local.

Farmacología

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales IgG1κ humanos recombinantes, con sustituciones de aminoácidos en las regiones Fc para prolongar la semivida del anticuerpo y para reducir la función efectora y el posible riesgo de enfermedad incrementada dependiente de anticuerpos. Tixagevimab y cilgavimab pueden unirse simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2, bloqueando así su

interacción con el receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que resulta en un bloqueo de la entrada del virus.

Actividad antiviral *in vitro*

En un ensayo de neutralización del virus SARS-CoV-2 en células Vero E6, la combinación de tixagevimab y cilgavimab neutralizó el SARS-CoV-2 (aislado de USA-WA1/2020) con valores de concentración eficaz 50 (CE50) de 65,9 pM. Estos valores *in vitro* se correlacionan con concentraciones séricas *in vivo* clínicamente eficaces de 2,2 µg/ml de tixagevimab /cilgavimab.

Tixagevimab y cilgavimab en combinación retuvieron la actividad de neutralización completa o casi completa frente a las cepas variantes de pseudovirus y/o virus vivos del SARS-CoV-2 que albergaban todas las sustituciones de la espícula identificadas en todas las VOC siguientes: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Delta [+ K417N] (AY.1/AY.2) y Ómicron (BA.2). Los datos de neutralización de pseudovirus para los linajes de Ómicron BA.4 y BA.5 muestran una reducción de la susceptibilidad de entre 33 y 65 veces, con concentraciones inhibitorias 50 (CI50) de entre 65 y 69,4 ng/ml (frente a 1,1 – 9,0 ng/ml de la variante Alfa)⁹.

Se desconoce cómo esa reducción de susceptibilidad a la neutralización de pseudovirus o del SARS-CoV-2 original se correlaciona con los resultados clínicos.

Eficacia

La eficacia de tixagevimab/cilgavimab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 con riesgo alto de progresar a enfermedad grave se ha evaluado en un ensayo clínico de fase III (TACKLE) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹⁰.

La población incluida en el estudio estuvo compuesta por pacientes adultos (≥18 años) con infección por SARS-CoV-2 documentada por un test molecular (de antígenos o PCR) de una muestra tomada como máximo 3 días antes de la entrada en el estudio y con duración de los síntomas ≤7 días. Además, los pacientes debían presentar una saturación de oxígeno en reposo ≥92% dentro de las 24 horas previas al inicio del estudio (salvo que el paciente requiriese oxígeno suplementario crónico de forma regular debido a una enfermedad pulmonar subyacente) y una puntuación de 2 o 3 en la escala de progresión clínica de la OMS (rango de 0 a 10 puntos) (). Se excluyeron, entre otros, los pacientes con antecedentes de hospitalización por COVID-19; los que habían sido previamente vacunados o tratados con otro medicamento indicado para la prevención de la COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2; y los que habían recibido, en cualquier momento antes de la entrada en el estudio, tratamiento con plasma de convalecientes para la COVID-19. Sólo se permitió el tratamiento

adicional para la COVID-19 en caso de hospitalización debida al empeoramiento clínico y únicamente con tratamientos ya autorizados.

La variable principal fue la proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron por cualquier causa desde la administración del producto en investigación (día 1) hasta el día 29, en pacientes no hospitalizados que recibieron el tratamiento en un máximo de 7 días tras el inicio de los síntomas. Se consideró que un paciente desarrollaba enfermedad grave si presentaba neumonía (fiebre, tos, taquipnea o disnea e infiltrados pulmonares) o hipoxemia ($SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente y/o distrés respiratorio grave) y una puntuación ≥ 5 en la escala de progresión clínica de la OMS. Además, se calcularon cuatro estimadores de apoyo adicionales, que fueron analizados de manera jerárquica en el siguiente orden:

1. Proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron por cualquier causa hasta el día 29 de entre aquellos que recibieron el tratamiento (o placebo) en un máximo de 5 días tras el inicio de los síntomas (población con tratamiento temprano).
2. Proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron por cualquier causa desde el día 4 hasta el día 29.
3. Proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron por cualquier causa hasta el día 29 de entre todos los pacientes aleatorizados.
4. Proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave o fallecieron por cualquier causa hasta el día 29 en pacientes no hospitalizados que fueran seronegativos al inicio del estudio.

La variable secundaria clave fue la proporción de pacientes que murieron por cualquier causa o fueron hospitalizados debido a complicaciones o secuelas de la COVID-19 desde la administración del producto en investigación (día 1) hasta el día 169. Otras variables secundarias incluidas fueron:

- La incidencia de participantes con insuficiencia respiratoria, definida como la necesidad de ventilación mecánica, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), ventilación no invasiva o suministro de oxígeno por cánula nasal de alto flujo.
- Gravedad de los síntomas de la COVID-19 informados por los pacientes hasta el día 29.
- Progresión o empeoramiento de uno o más síntomas asociados a la COVID-19 respecto al nivel basal (antes de la administración de tixagevimab/cilgavimab o placebo) hasta el día 29 post-administración.

- Cambio de los niveles de detección de RNA del SARS-CoV-2 respecto al nivel basal en hisopo nasal hasta el día 29.
- Tiempo hasta el retorno al estado de salud pre-COVID-19 hasta el día 29 del estudio.

La evaluación de los síntomas para las variables secundarias se basa en la realización diaria de un test de 37 preguntas por parte de los pacientes, en el que cada síntoma es valorado con una puntuación de 0 a 4.

Un total de 910 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir una dosis única de tixagevimab/cilgavimab (n=456), administrada como 2 inyecciones intramusculares separadas de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab; o placebo (n=454). La aleatorización se estratificó según los siguientes criterios: tiempo desde el inicio de los síntomas (≤ 5 días vs. > 5 días) y riesgo de progresión a COVID-19 grave (riesgo alto vs. riesgo bajo). Se consideró que los pacientes presentaban un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave si tenían una edad ≥ 65 años o si eran menores de 65 años pero presentaban al menos una de las siguientes condiciones:

- Cáncer.
- Enfermedad pulmonar crónica o asma moderado-severo.
- Obesidad (IMC ≥ 30).
- Hipertensión.
- Enfermedad cardiovascular (incluyendo antecedentes de ictus).
- Diabetes.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad hepática crónica.
- Estado inmunocomprometido (por trasplante de órgano sólido, sangre o médula, inmunodeficiencia, VIH, uso de corticosteroides o uso de otros inmunosupresores).
- Anemia drepanocítica.
- Fumador actual o historial de tabaquismo.

En general, las características demográficas y basales estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento, incluyendo la edad, raza, IMC, tiempo desde el inicio de los síntomas, grupo de riesgo e historial de tabaquismo. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 5 días. La mayoría de los participantes fueron de raza blanca (61,9%), con un 24% de indios americanos o de Alaska, 6% de asiáticos y 4% de raza negra o afroamericanos. El 41,9% de los pacientes eran de la región europea y el 42,2% de América Latina. El 89,4% y

el 89,8% de los pacientes asignados a los brazos tixagevimab/cilgavimab y placebo, respectivamente, presentaban un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. La proporción de pacientes de edad ≥ 65 años fue del 13,1% en el grupo tixagevimab/cilgavimab y del 12,6% en el grupo placebo. La proporción de pacientes que presentaban otros factores de riesgo para la progresión a COVID-19 grave se resumen en la tabla 2 del anexo.

Se realizó secuenciación viral en 413 pacientes del grupo con tixagevimab/cilgavimab y en 421 pacientes del grupo placebo y la variante más prevalente fue la alfa (B.1.1.7) con un 60%, seguida de un 20% en la gamma (P.1), un 15% en la delta (B.1.617.2), un 5% en la lambda (C.37), un 1% en la mu (B.1.621) y menos del 1% en la beta¹².

En la tabla 3 del anexo se muestran los datos absolutos y los resultados del análisis de la variable principal, sus estimadores de apoyo, la variable secundaria y los resultados relativos a la incidencia de pacientes con insuficiencia respiratoria.

La variable principal mostró que la reducción relativa del riesgo (RRR) de progresar a COVID-19 grave o de muerte por cualquier causa, en el grupo de pacientes tratados con tixagevimab/cilgavimab en comparación con los tratados con placebo, fue del 50,49% (IC95%: 14,56 a 71,31; $p=0,010$). Estos resultados fueron debidos al componente de la variable principal de la incidencia de COVID-19 grave. Hasta el día 29, se produjeron 7 muertes: 3 en el brazo tixagevimab/cilgavimab y 4 en el brazo placebo. Dos de estos 7 fallecimientos no estuvieron relacionados con la COVID-19 (ambos ocurridos en el brazo tixagevimab/cilgavimab). El análisis de los estimadores de apoyo anteriormente mencionados produjo resultados similares a los de la variable principal, con resultados estadísticamente significativos en todos ellos.

La RRR de hospitalización por complicaciones o secuelas asociadas a la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 169 (variable secundaria clave) fue del 49,11% (IC95%: 11,47 a 69,72; $p=0,009$) en los pacientes tratados con tixagevimab/cilgavimab con respecto a los tratados con placebo. Con respecto a la incidencia de pacientes con insuficiencia respiratoria, la RRR fue del 71,86% (IC95%: 0,25 a 92,06).

En comparación con placebo, el tratamiento con tixagevimab/cilgavimab redujo la gravedad de la tos (diferencia de la media de mínimos cuadrados [LS-mean] = $-0,5$; IC95%: $-0,1$ a $-0,01$) y del dolor muscular (LS-mean = $-0,05$; IC95%: $-0,09$ a $-0,01$). No se encontraron diferencias entre los brazos de tratamiento en la gravedad de otros síntomas. El número de pacientes que mostró progresión o empeoramiento de uno o más síntomas asociados a la COVID-19 hasta el día 29 fue de 167 (54,9%) en el grupo tixagevimab/cilgavimab y 199 (62,2%) en el grupo placebo (RRR=12,16%; IC95%: $-0,2$ a 22,99). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,1499$) en el tiempo hasta el retorno al estado de salud pre-COVID-19 (desde el día 1 hasta el día 29) entre los brazos de tratamiento.

En general, el tratamiento con tixagevimab/cilgavimab resultó en reducciones mayores en los niveles de RNA detectados en hisopo nasal en comparación con placebo en el día 6 después del tratamiento, aunque estas diferencias desaparecen a partir del día 15 (figura 1 del anexo).

Aunque se llevó a cabo un análisis de subgrupos pre-especificados, los resultados fueron presentados únicamente con carácter exploratorio, puesto que el estudio no poseía poder estadístico suficiente para detectar diferencias sólidas entre estos subgrupos. No obstante, se observa un mayor efecto en los pacientes que recibieron tratamiento en los 5 primeros días tras el inicio de los síntomas (RRR = 66,93; IC95%: 31,11 a 84,12) que en los que lo recibieron más tarde (RRR = 4,48; IC95%: -129,18 a 60,18) (p de interacción = 0,0471)¹⁰.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño del estudio se considera apropiado y la elección de placebo como comparador es adecuada, puesto que, en el momento del inicio del reclutamiento, aún no existían fármacos autorizados para el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada. La elección de la variable principal (progresión a COVID-19 grave o muerte por cualquier causa) es una medida relevante y en línea con las recomendaciones actuales del Comité de Medicamentos de Uso Humano para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada en pacientes no hospitalizados. Los criterios utilizados para definir la progresión a COVID-19 grave se consideran bastante objetivos.

El análisis de la variable principal se restringió a pacientes no hospitalizados y con el fármaco en investigación administrado un máximo de 7 días desde el inicio de los síntomas. El tercer estimador de soporte, analizado en todos los pacientes aleatorizados, se considera más robusto y relevante, al estar más en línea con el principio ITT. Dado que los resultados de este estimador son consistentes con los de la variable principal, esto no supone mayor preocupación. Por otra parte, la evaluación de los síntomas para las variables secundarias se basó en el uso diario de un test de 37 preguntas por parte de los pacientes; pero no se dispone de información para la validación de este instrumento de medida.

Durante la realización del ensayo se llevaron a cabo varias enmiendas del protocolo lo que indica que el estudio se planificó y se llevó a cabo con una incertidumbre importante. Aunque los cambios están bien justificados, no está claro cómo han podido afectar a los resultados, aunque se entiende que reflejan la incertidumbre generada por la pandemia. También se produjo un número importante de desviaciones del protocolo, la mayoría de ellas relacionadas con incumplimientos en la cumplimentación del diario electrónico por parte de los pacientes.

Otras limitaciones incluyen la ausencia de una evaluación formal y específica de las muertes por COVID-19 más allá de la decisión del investigador. La duración de los datos disponibles

limitó la interpretación de la seguridad (mediana de seguimiento de 84,0 días) y algunos criterios de valoración secundarios¹².

Con respecto a la generalización de los resultados a la población general, cabe mencionar que existen datos limitados en pacientes inmunocomprometidos, ancianos y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los estudios tampoco incluyeron pacientes adolescentes; su inclusión en la indicación está basada en modelos farmacocinéticos. Por otro lado, se excluyó de los estudios a los pacientes vacunados, lo que no es representativo de la población española actual, mayoritariamente vacunada frente a la COVID-19. Una importante limitación es que los resultados no pueden extrapolarse a la situación epidemiológica actual, con variantes diferentes a las que había cuando se realizó el ensayo y frente a las que tixagevimab/cilgavimab tiene actividad reducida.

Evaluaciones por otros organismos

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) ha publicado un informe en el que recomienda el uso de tixagevimab/cilgavimab en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso de al menos 40 kg, que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo alto de progresión a COVID-19 grave; que además presentan una contraindicación formal para el uso de nirmatrelvir/ritonavir y contraindicación renal o imposibilidad de acceder a remdesivir; o, cuando los pacientes no presenten las mencionadas contraindicaciones, en el caso de infección con una subvariante documentada del SARS-CoV-2 para la que tixagevimab/cilgavimab retenga una actividad neutralizante significativa *in vitro*. El informe señala también que, a pesar de la pérdida de actividad de tixagevimab/cilgavimab en las variantes dominantes en la fecha de evaluación, que hará que su uso sea marginal o incluso inexistente, considerando la imprevisibilidad de la situación epidémica y la posible aparición de nuevas variantes sensibles, es crucial mantener accesibles tantas opciones terapéuticas como sea posible, incluso si estas pueden considerarse irrelevantes en el momento de su evaluación¹³.

Seguridad

Los estudios de fase III PROVENT y STORM CHASER, llevados a cabo para la indicación de tixagevimab/cilgavimab para la profilaxis de la COVID-19, proporcionaron datos de seguridad de 4.210 participantes tratados con 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab o con placebo. En estos estudios, los efectos adversos (EA) más frecuentemente identificados fueron cefalea, fatiga y tos, con incidencias similares en los brazos tixagevimab/cilgavimab y placebo (10). El estudio TACKLE (fase III) proporciona información de seguridad adicional para la dosis de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, recomendada para la indicación de tratamiento de la COVID-19.

En el estudio TACKLE (en la fecha del segundo corte de datos: enero 2022), presentaron al menos un EA 174 pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab (38,5%) y 196 pacientes del grupo placebo (43,5%). En general, la incidencia de EA fue inferior en el grupo tixagevimab/cilgavimab que en el grupo placebo o estuvo balanceada entre ambos brazos de tratamiento. Hubo algunos EA que sí fueron más frecuentes en el brazo tixagevimab/cilgavimab, aunque con diferencias muy modestas: diarrea (8 pacientes en el grupo tixagevimab/cilgavimab vs. 5 en el grupo placebo), diabetes mellitus tipo II (8 vs. 5 pacientes, respectivamente), control inadecuado de la diabetes (7 vs. 4 pacientes), cefalea (7 vs. 4 pacientes), dolor de espalda (6 vs. 5 pacientes), insomnio (6 vs. 1 pacientes), mareos (5 vs. 1 pacientes), mialgia (5 vs. 0 pacientes) y náuseas (5 vs. 1 pacientes). Se reportó pirexia en 2 pacientes en el grupo tixagevimab/cilgavimab frente a ningún paciente del grupo placebo; el investigador consideró ambos casos relacionados con el tratamiento.

El 6,9% y el 10,6% de los pacientes de los grupos tixagevimab/cilgavimab y placebo, respectivamente, presentaron EA de grado 3-4. Se produjeron EA que llevaron a la retirada del estudio en el 1,1% de los pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab y en el 1,6% de los pacientes del grupo placebo.

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 2 pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab (0,4%) y en 3 pacientes del grupo placebo (0,7). Las reacciones en el lugar de inyección se produjeron en 11 pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab (2,4%) y en 11 pacientes del grupo placebo (2,4%). No se detectaron cambios relevantes en parámetros de laboratorio o signos vitales.

Se reportaron EA graves en el 8,8% y el 13,5% de los pacientes de los grupos tixagevimab/cilgavimab y placebo, respectivamente. Previamente, en el estudio PROVENT, se había detectado un pequeño desequilibrio entre los grupos de tratamiento en relación a los trastornos cardiovasculares (0,7% en el grupo tixagevimab/cilgavimab vs. 0,3% en el grupo placebo), incluyendo eventos graves de tromboembolismo (0,5% vs. 0,2%); sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentaron estos EA tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo y no se pudo establecer una relación causal entre el tratamiento con tixagevimab/cilgavimab y la ocurrencia de estos eventos. En el estudio TACKLE, ocurrieron EA graves de la categoría “trastornos cardíacos” en 2 pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab (0,4%) y 3 del grupo placebo (0,7%). Se reportaron EA graves tromboembólicos en 4 pacientes: 2 en el grupo tixagevimab/cilgavimab (embolismo pulmonar y trombosis arterial periférica) y 2 en el grupo placebo (trombosis de vena porta y trombosis del seno sagital superior). Todos los eventos cardiovasculares se produjeron en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Por lo tanto, en el estudio TACKLE no se ha detectado ningún desequilibrio en la categoría de EA cardiovasculares.

Se produjeron EA que resultaron en muerte en 7 pacientes del grupo tixagevimab/cilgavimab (1,5%) y en 6 pacientes del grupo placebo (1,3%). Cuatro de los fallecimientos del

grupo tixagevimab/cilgavimab no estuvieron relacionados con la COVID-19: uno fue debido a fallo ventricular izquierdo agudo, otro a muerte súbita cardíaca, otro a progresión de neoplasia maligna y otro debido a cáncer colorrectal metastásico.

Valoración del beneficio clínico

La combinación de tixagevimab y cilgavimab ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la reducción del progreso a COVID-19 grave o muerte por cualquier causa en pacientes con COVID-19 que no requerían oxígeno suplementario al inicio del estudio. Se trata de una variable relevante para medir el estado clínico de pacientes con COVID-19 moderada-leve, aunque la magnitud del beneficio observado es moderada. Los análisis de apoyo mostraron resultados consistentes con la variable principal, así como los análisis de las variables secundarias.

Discusión

La combinación de los anticuerpos monoclonales tixagevimab y cilgavimab está indicada para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesen al menos 40 kg, con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. Esta indicación ha sido autorizada sobre la base de un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En general, el diseño de este estudio se considera apropiado.

Los pacientes incluidos en el estudio debían presentar infección documentada por SARS-CoV-2 y síntomas de la COVID-19 de leves a moderados, con saturación de oxígeno $\geq 92\%$. Aproximadamente el 90% de la población incluida presentaba factores de riesgo para progresión a COVID-19 grave. Los criterios para determinar los pacientes que presentan “alto riesgo” son apropiados y están en línea con el conocimiento actual. Los pacientes previamente vacunados frente al SARS-CoV-2 fueron excluidos del estudio.

Los resultados de la variable principal han demostrado que el tratamiento con tixagevimab y cilgavimab reduce el riesgo de progresión a COVID-19 grave o muerte por cualquier causa en comparación con placebo, con una RAR del 4,5% (IC95%: 1,1 a 8,0) y un NNT de 22 (IC95%: 13 a 91). Este resultado se considera clínicamente relevante, si bien la magnitud del beneficio es moderada¹⁰. El estudio no tiene potencia suficiente para detectar efectos en la muerte y los resultados se deben principalmente al componente de la variable principal de progresión a COVID-19 grave. Los resultados de las variables secundarias y de apoyo están en línea con los resultados de la variable principal. En general, el perfil de seguridad de tixagevimab/cilgavimab es favorable; la mayor parte de los EA notificados durante los estudios fueron más frecuentes en el brazo placebo y la frecuencia de reacciones de

hipersensibilidad (0,4% en el grupo tixagevimab/cilgavimab y 0,7% en el grupo placebo) y en el lugar de inyección (2,4% en cada grupo de tratamiento) fue reducida.

Otros tratamientos autorizados para el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada son los antivirales remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir; y los anticuerpos monoclonales casirivimab /imdevimab, sotrovimab y regdanvimab.

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 ambos demostró reducir el riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en comparación con placebo, con una RAR del 5,52% y un NNT de 18¹⁴. 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. Ha demostrado reducir la hospitalización relacionada con COVID-19 o la mortalidad por todas las causas a los 28 días en comparación con placebo, con una RAR del 4,6% y un NNT de 22¹⁵.

La combinación de los anticuerpos monoclonales casirivimab e imdevimab demostró reducir el riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa a los 29 días del tratamiento con una RAR del 2,4% y un NNT de 41¹⁶. Sotrovimab, redujo el riesgo de hospitalización o muerte hasta el día 29 con una RAR del 4,5% y un NNT de 22¹⁷. Por su parte, regdanvimab demostró reducir el riesgo de hospitalización, necesidad de oxigenoterapia y/o muerte con una RAR del 8,0% y un NNT de 13¹⁸.

Un factor que puede influir a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para el paciente, es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Sotrovimab y nirmatrelvir/ritonavir deben ser administrados durante los primeros 5 días tras el inicio de los síntomas, mientras que el resto de alternativas presentan un margen algo más amplio y pueden ser administrados durante los primeros 7 días (tabla 1 del anexo).

Los anticuerpos monoclonales 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. Su principal limitación es la potencial pérdida de la capacidad de neutralización frente a las nuevas variantes emergentes como consecuencia de la aparición de mutaciones en el dominio RBD de la proteína S. Un estudio recientemente publicado analizó, en ensayos *in vitro*, la sensibilidad de nuevas subvariantes de Ómicron a distintos anticuerpos monoclonales. Los resultados mostraron que tanto casirivimab/imdevimab como cilgavimab/tixagevimab perdían su actividad antiviral frente a los linajes BA.2.75.2 y BQ.1.1, mientras que sotrovimab mantenía algo de actividad, aunque muy reducida (CI50 entre 2.874 y 19.391 ng/ml), frente a ambos linajes¹⁹. El último informe disponible del Centro de Coordinación de alertas y emergencias sanitarias indica que las variantes más

frecuentemente identificadas a fecha de 3 de julio de 2023 son los linajes de Ómicron XBB.1.5 y XBB.1.9⁸. De acuerdo con la base de datos de la Universidad de Stanford, actualizada el 17 de junio de 2023, la capacidad de neutralización de cilgavimab /tixagevimab se ve reducida 867 veces frente al linaje de Ómicron XBB.1.5²⁰. No existen datos clínicos sobre la eficacia de cilgavimab/tixagevimab frente a las últimas variantes de interés y se desconoce la extrapolación clínica de los resultados de los estudios *in vitro*; no obstante, estos generan dudas sobre la posible eficacia de cilgavimab/tixagevimab en el contexto epidemiológico actual.

En contraposición, no se espera que el beneficio clínico observado con los agentes antivirales (nirmatrelvir/ritonavir y remdesivir) se vea afectado, puesto que las mutaciones de las nuevas variantes se presentan fundamentalmente en la proteína S y no afectan a las proteínas diana de estos antivirales²¹. Esta cuestión ha motivado la publicación de una nota por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), en la que se advierte de la potencial pérdida de actividad de los anticuerpos monoclonales disponibles frente al SARS-CoV-2 y se recomienda consultar la situación epidemiológica y considerar el uso de los antivirales remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir²².

No obstante, conviene señalar que, a pesar de mantener actividad frente a las nuevas variantes disponibles, los antivirales no siempre constituyen una opción para todos los pacientes. La combinación de nirmatrelvir y ritonavir puede producir interacciones con otros fármacos (14). De acuerdo con la ficha técnica de remdesivir, no se debe iniciar el tratamiento con el mismo en pacientes con niveles de alanina transaminasa ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad o en pacientes con una tasa de filtración glomerular < 30 ml/min¹⁵. Por tanto, a pesar de las alternativas disponibles, sigue siendo necesaria la disponibilidad de nuevas moléculas que permitan incrementar el arsenal terapéutico frente a la COVID-19.

Conclusión

Tixagevimab/cilgavimab está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg) con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave.

La combinación de tixagevimab y cilgavimab ha demostrado reducir de forma estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar COVID-19 grave o mortalidad por cualquier causa en con una RAR del 4,5% y un NNT de 22. Este resultado se ve apoyado por los resultados de las variables secundarias y de apoyo. Se considera que los resultados de eficacia son de relevancia clínica moderada. En general, el perfil de seguridad de tixagevimab/cilgavimab es 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. El ensayo clínico no incluyó pacientes vacunados frente a SARS-CoV-2.

Existe evidencia, procedente de estudios *in vitro*, de pérdida de actividad de tixagevimab/cilgavimab frente a las variantes del SARS-CoV-2 que son dominantes en el momento de la redacción de este informe.

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 nirmatrelvir/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 virus SARS-CoV-2 vuelven de nuevo sensible al virus frente a los anticuerpos monoclonales.

Por lo tanto, se recomienda reservar el uso de tixagevimab/cilgavimab a aquellas situaciones epidemiológicas en las que no se sospeche una pérdida de actividad sobre las variantes del SARS-CoV-2 que sean predominantes y tengan mayor probabilidad de haber causado la infección.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

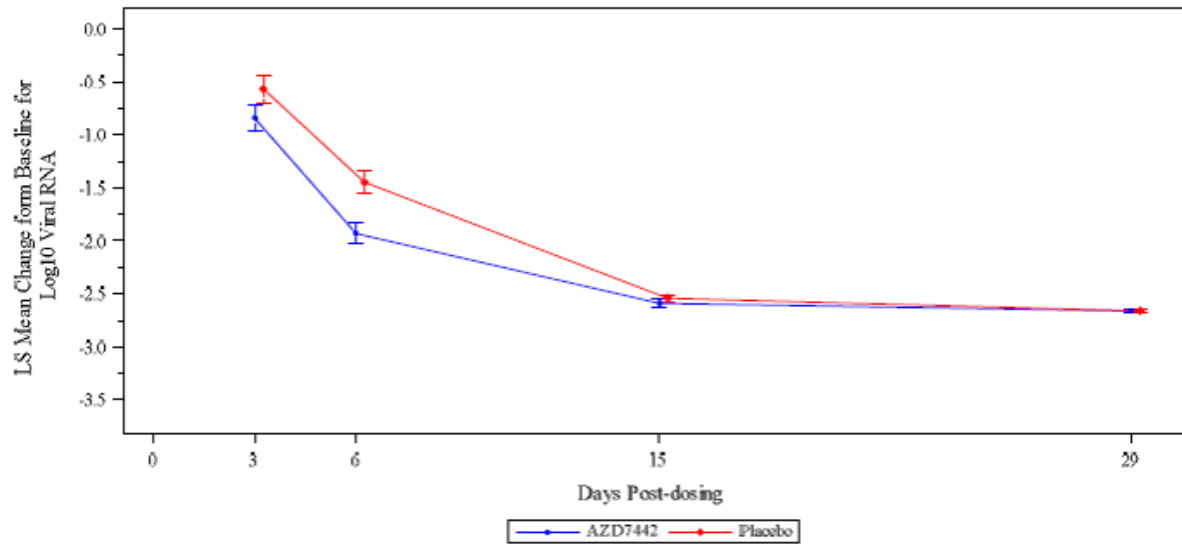


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
Nombre	Evusheld® (Tixagevimab + cilgavimab)	Xevudy® (Sotrovimab)	Ronapreve® (Casirivimab + imdevimab)
Presentación	Solución inyectable	Concentrado para solución para perfusión.	Solución inyectable y para perfusión.
Posología	Para el tratamiento, una única dosis de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab en dos inyecciones intramusculares separadas. Se debe administrar dentro de los 7 días tras el inicio de los síntomas.	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.
Indicación aprobada en FT o no	<p>- Tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg) con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave.</p> <p>- Profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg.</p>	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.	<p>- 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.</p> <p>- Prevención de COVID-19 en pacientes adultos de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg.</p>
Efectos adversos	Frecuentes: Hipersensibilidad y reacción en la zona de inyección.	Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión. La reacción adversa más grave fue anafilaxia.	Frecuentes: Reacciones relacionadas con la inyección.

Utilización de recursos	La administración se debe realizar en condiciones en las que sea posible el control de reacciones de hipersensibilidad graves, como la anafilaxia. Se debe observar a las personas tras la administración de acuerdo con la práctica médica local.	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 anafilaxia. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes después de la administración de acuerdo con la práctica médica local.
Otras características diferenciales	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.
Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
Nombre	Regkirona® (Regdanvimab)	Paxlovid® (Nirmatrelvir + ritonavir)	Veklury® (Remdesivir)
Presentación	Concentrado para solución de perfusión.	Comprimidos recubiertos con película.	Polvo para concentrado para solución para perfusión.
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.	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.

<p>Indicación aprobada en FT o no</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>Tratamiento de COVID-19 en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
<p>Efectos adversos</p>	<p>Poco frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia.</p>	<p>Frecuentes: Disgeusia, cefalea, diarrea y vómitos.</p>	<p>Muy frecuentes: Elevación de transaminasas y tiempo de protrombina prolongado.</p> <p>Frecuentes: Cefalea, náuseas y erupción cutánea.</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>Se debe administrar únicamente en entornos en los que los profesionales sanitarios tengan acceso inmediato a los equipos de reanimación 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.</p>	<p>Se debe considerar las interacciones potenciales con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir. Se deben revisar los medicamentos concomitantes y monitorizar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los mismos.</p>	<p>Se debe controlar a los pacientes que reciben tratamiento con remdesivir de forma ambulatoria según las prácticas médicas locales.</p>

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</p>	<p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</p> <p>No se debe utilizar en pacientes con TFG_e<30 ml/min.</p> <p>No se recomienda el uso concomitante con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.</p>
---	--	--	--

Tabla 2. Proporción de pacientes que presentaban comorbilidades de alto riesgo para progresión a COVID-19 o muerte en el estudio TACKLE, excluyendo el factor “edad ≥65 años”.

Co-morbidity	Evusheld (N = 452)	Placebo (N = 451)	Total (N = 903)
n (%)	400 (88.5)	399 (88.5)	799 (88.5)
Cancer	18 (4.0)	15 (3.3)	33 (3.7)
Chronic Lung Disease/Asthma	58 (12.8)	50 (11.1)	108 (12.0)
Obesity	195 (43.1)	193 (42.8)	388 (43.0)
Hypertension	135 (29.9)	121 (26.8)	256 (28.3)
Cardiovascular Disease	42 (9.3)	38 (8.4)	80 (8.9)
Diabetes	53 (11.7)	55 (12.2)	108 (12.0)
Chronic Liver Disease	10 (2.2)	9 (2.0)	19 (2.1)
Immunocompromised State	22 (4.9)	23 (5.1)	45 (5.0)
Chronic Liver Disease	7 (1.5)	13 (2.9)	20 (2.2)
Sickle Cell Disease	0	0	0
Smoking	180 (39.8)	184 (40.8)	364 (40.3)

Co-morbidity = Risk factors in CRF: SARS-CoV-2 Progression risk to COVID-19, excluding the risk factor “Person aged ≥65 year”.

Obesity: BMI > 30; may be based on self-report of recent height and weigh measurement.

BMI, body mass index; COVID-19, coronavirus disease 2019; CRF, case report form; N, number of participants in treatment group; n, number of participants included in analysis; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Source: Table 14.1.4.3, TACKLE CSR in Module 5.3.5.1

Tabla 2. Proporción de pacientes que presentaban comorbilidades de alto riesgo para progresión a COVID-19 o muerte en el estudio TACKLE, excluyendo el factor “edad ≥65 años”.

Variable		Tixagevimab/ cilgavimab	Placebo	RRR (IC95%)	RAR* (IC95%)	NNT* (IC95%)	p-valor**
V. principal: COVID-19 grave o muerte hasta el día 29 en pacientes no hospitalizados tratados en ≤7 días tras el inicio de los síntomas.		18/407 (4,4%)	37/415 (8,9%)	50,49% (14,56 – 71,31)	4,5% (1,1 – 8,0)	22 (13 – 91)	0,010
Estimadores de apoyo a la variable principal	COVID-19 grave o muerte hasta el día 29 en pacientes no hospitalizados tratados en ≤5 días tras el inicio de los síntomas	9/253 (3,6%)	27/251 (10,8%)	66,93% (31,11 – 84,12)	7,2% (2,7 – 11,7)	14 (9 – 37)	0,002
	COVID-19 grave o muerte desde el día 4 hasta el día 29 en pacientes no hospitalizados tratados en ≤7 días tras el inicio de los síntomas	12/407 (2,9%)	33/415 (8,0%)	62,98% (29,45 – 80,57)	5,0% (1,9 – 8,1)	20 (12 – 53)	0,002
	COVID-19 grave o muerte hasta el día 29 en todos los pacientes aleatorizados	24/446 (5,4%)	41/444 (9,2%)	41,59% (5,01 – 64,08)	3,9% (0,4 – 7,3)	26 (14 – 250)	0,028
	COVID-19 grave o muerte hasta el día 29 en pacientes no hospitalizados seronegativos tratados en ≤7 días tras el inicio de los síntomas	14/347 (4,0%)	36/345 (10,4%)	61,26% (29,67 – 78,66)	6,4% (2,6 – 10,2)	16 (10 – 38)	0,001

Variable secundaria clave: muerte por cualquier causa u hospitalización debida a complicaciones de la COVID-19 hasta el día 169	20/399 (5,0%)	40/407 (9,8%)	49,11% (14,47 – 69,72)	4,8% (1,2 – 8,4)	21 (12 – 83)	0,009
Insuficiencia respiratoria hasta el día 29	3/405 (0,7%)	11/412 (2,7%)	71,86% (0,25 – 92,06)	1,9% (0,2 – 3,7)	52 (27 – 500)	0,036

* Cálculos propios.

** Resultados del test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento (≤ 5 vs. > 5 días) y riesgo de progresión a COVID-19 grave (alto vs. bajo).

Referencias

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91:157-160.
2. 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: febrero 2023.
3. 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>. Acceso: febrero 2023.
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/>. Acceso: junio 2023.
5. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 671. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.06.2023. Disponible en: Acceso: junio 2023.
6. 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) N° 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. Acceso: febrero 2023.
7. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España (20 de febrero de 2023). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230220.pdf. Acceso: febrero 2023.
8. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España (3 de julio de 2023). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230703.pdf. Acceso: agosto 2023.
9. Ficha técnica de Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221651001/FT_1221651001.pdf
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab). EMA/834036/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evusheld-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-e197.
12. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985-996.
13. Haute Autorité de Santé (HAS). EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) – COVID-19. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS. 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3392499/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab-covid-19. Acceso: marzo 2023.
14. Ficha técnica de Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
15. Ficha técnica de Veklury® (remdesivir), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf

16. Ficha técnica de Ronapreve® (casirivimab/imdevimab), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211601002/FT_1211601002.html
17. Ficha técnica de Xevudy® (sotrovimab), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211562001/FT_1211562001.pdf
18. Ficha técnica de Regkirona® (regdanvimab), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211597001/FT_1211597001.html
19. Planas D, Bruel T, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Maes P, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6, and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. Nat Commun. 2023; 14(1):824.
20. Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database. Last updated on 6/17/2023. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>. Acceso: junio de 2023.
21. Emma B. Hodcroft. 2021. "CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest." <https://covariants.org/>.
22. 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-mono-clonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf. Acceso: marzo 2023.