

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-167/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sotrovimab (Xevudy®) en el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes, que pesen al menos 40 kg, que no requieren oxígeno suplementario y que tienen mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

Desde que en diciembre 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 el 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 o pulmonares, enfermedad renal crónica, estado inmunocomprometido, cáncer, embarazo y tabaquismo) y sexo masculino. La progresión a enfermedad grave se define por 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 mediados de agosto de 2023, la OMS ha notificado más de 769 millones de casos confirmados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), incluyendo más de 6,9 millones de muertes⁵. En España, a fecha de 16 de junio de 2023, se han confirmado un total de 13.905.048 casos de infección, 3.197.251 de ellos notificados en ≥ 60 años, y un total de 121.622 casos de fallecidos⁶.

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 vacunación⁷.

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, un 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 las 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 nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®).

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

En cuanto a la profilaxis, están actualmente autorizadas ocho vacunas para la inmunización activa: dos vacunas de ARNm (Comirnaty® y Spikevax®), dos vacunas de adenovirus (Vaxzevria® y Jcovden®), una vacuna inactivada (Valneva®) y tres vacunas de subunidades proteicas de la espícula del SARS-CoV-2 (Nuvaxovid®, VidPrevtyn Beta® y Bimervax®), estas dos últimas autorizadas únicamente como dosis de refuerzo en personas vacunadas 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 para la 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

(Variant of Concern o VOC, por sus siglas en inglés) aquellas para las que existen evidencias que indican un posible incremento en la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad y/o el escape a la respuesta inmunitaria tras la infección natural o la vacunación con variantes previas, teniendo un impacto en la situación epidemiológica¹⁰.

Las primeras variantes de preocupación identificadas, que en la actualidad ya están prácticamente desaparecidas de la circulación mundial, fueron la variante Alpha (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 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%¹¹.

Sotrovimab (Xevudy®)

Xevudy® 500 mg concentrado para solución para perfusión contiene como principio activo el anticuerpo monoclonal sotrovimab. Sotrovimab ha sido autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave¹².

Se presenta como concentrado estéril para solución para perfusión. Se trata de una solución transparente, incolora o de color amarillo a marrón de administración intravenosa. La dosis recomendada es una única perfusión diluida de 500 mg por vía intravenosa, administrada dentro de los 5 días tras el inicio de los síntomas de COVID-19¹².

Farmacología

Sotrovimab pertenece al grupo terapéutico de sueros inmunes e inmunoglobulinas específicas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2¹².

A diferencia de otros anticuerpos monoclonales, sotrovimab no compite en la unión al receptor ACE2 en la zona RBM de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de alta mutagenicidad^{1,12}, como otros anticuerpos monoclonales. Además de la función neutralizante frente SARS-CoV-2, inhibiendo así la replicación viral, los estudios in vitro

indican que sotrovimab presenta función efectora que, también podría contribuir a la eficacia clínica a través de mecanismos antivirales adicionales, como citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) y fagocitosis mediada por anticuerpos (ADCP)^{1,13}.

Eficacia

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió en diciembre de 2021 un dictamen positivo a la autorización del medicamento sotrovimab en base a los resultados obtenidos en un único estudio clínico (COMET-ICE). Se trata de un estudio de fase II/III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento precoz de la COVID-19 en pacientes con elevado riesgo de progresión a enfermedad grave. El estudio comprendió una fase inicial con 20 pacientes (primer estudio en humanos) y una fase de extensión (que constituye el estudio fase II/III). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con sotrovimab o con placebo^{1,14}.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 18 años o más con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio (RT-PCR o prueba de antígeno positiva), con inicio de los síntomas COVID-19 \leq 5 días y saturación de oxígeno \geq 94% al inicio del estudio. Los pacientes, además, debían tener al menos un factor de riesgo de progresión a enfermedad grave: edad igual o superior a 55 años o bien tener una de las siguientes comorbilidades: diabetes, obesidad (índice de masa corporal IMC $>$ 30 kg/m²), enfermedad renal crónica (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m² por MDRD), insuficiencia cardíaca congestiva (clase NYHA \geq 2), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (historia de bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o disnea durante ejercicio físico) o asma de moderado a grave (necesidad de corticoides inhalados para control de síntomas o con prescripción de corticoides orales en el último año).

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: haber recibido cualquier dosis de vacuna frente a COVID-19; pacientes con enfermedad COVID-19 grave (dificultad respiratoria en reposo, distrés respiratorio, necesidad de oxígeno suplementario o saturación de oxígeno $<$ 94%); pacientes fuertemente inmunocomprometidos; hipersensibilidad o anafilaxia previa a anticuerpos monoclonales o haber recibido plasma de convaleciente de pacientes recuperados de COVID-19 o anticuerpos monoclonales anti-SARSCoV-2 en los 3 meses anteriores a la aleatorización del estudio.

Los pacientes reclutados eran asignados aleatoriamente a uno de los dos brazos de tratamiento (1:1) para recibir una única perfusión de 500 mg de sotrovimab o de un volumen equivalente de suero fisiológico 0,9% (placebo) durante 1 hora. Se permitía la administración de tratamiento estándar para la COVID-19, a excepción de plasma de convaleciente, anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, hidroxiclороquina y cloroquina. Los pacientes fueron seguidos durante 29 días para el estudio de la variable

principal. El periodo de seguimiento completo, establecido en el protocolo del estudio, se extiende durante 24 semanas.

El objetivo primario del estudio fue la evaluación de la eficacia de sotrovimab frente a placebo en la prevención de la progresión de la enfermedad. Para ello, se estableció como variable principal de eficacia la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad, definida como hospitalización durante más de 24 horas para el manejo agudo de la enfermedad o muerte por cualquier causa durante los 29 días siguientes a aleatorización^{1,14}.

Las variables secundarias fueron: proporción de pacientes con progresión hasta el día 29 definida como: visita a urgencias hospitalarias, ingreso hospitalario de cualquier duración o muerte; cambio medio en la puntuación total FLU-PRO Plus (InFLUenza Patient-Reported Outcome Plus) frente a placebo (AUC a día 7); tiempo hasta alivio de síntomas usando la escala FLU-PRO; cambio en la carga viral a día 8; proporción de pacientes con progresión a enfermedad respiratoria grave o crítica definida como necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica, respectivamente en el día 8, 15, 22 ó 29; y mortalidad por cualquier causa a día 29, 60 y 90^{1,14}.

Se estratificó por edad (≤ 70 vs >70 años), días de duración de síntomas al inicio del tratamiento (≤ 3 vs ≥ 4 días) y región (Europa, América del Norte, Sudamérica).

Se calculó un tamaño muestral de 1360 pacientes (680 por cada grupo de tratamiento) para detectar una eficacia relativa del 37,5% en la reducción de la progresión de la enfermedad a día 29 con una potencia estadística del 90% y un nivel de significación global bilateral del 5%. En un principio el análisis de la variable principal debía realizarse en la población por intención de tratar (ITT) y población por protocolo (PP). Sin embargo, debido a las pocas pérdidas este análisis fue omitido. El análisis de las variables secundarias se realizó en la población por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias se analizaron controlando la multiplicidad mediante el uso de un análisis jerárquico con un alfa bilateral del 5%. Se planearon dos análisis intermedios de futilidad y eficacia, a realizar cuando el 41% y el 64% de los participantes hubieran completado la visita del día 29.

Resultados

Los resultados de eficacia de la variable principal en el primer análisis intermedio condujeron a la finalización del estudio y la detención del reclutamiento de forma temprana a recomendación del comité independiente de monitorización de datos (IDMC, por sus siglas en inglés). En este primer análisis intermedio se incluyeron 583 pacientes (43 % de la muestra planeada). Como consecuencia de la suspensión precoz del reclutamiento, la evaluación final de la eficacia se basa en los resultados de 1057 pacientes reclutados.

De estos 1057 pacientes aleatorizados (1:1), 528 recibieron tratamiento con dosis única de 500 mg de sotrovimab y 529 recibieron placebo. Únicamente 10 pacientes en el brazo de sotrovimab y 12 en el brazo de placebo se retiraron del estudio, por motivos similares en ambos grupos.

Las características demográficas y clínicas basales estaban homogéneamente distribuidas en ambos brazos. La mediana de edad fue 53 años (rango 42-62 años), un 11% de la población tenía una edad igual o mayor a 70 años y un 22% tenía más de 65 años. Se observó una proporción ligeramente superior de mujeres en el brazo de sotrovimab (57%) comparado con placebo (52%). El 63% de la población era obesa, con un IMC medio de 31,8 kg/m² (rango 17-71,2). La mayor parte de los participantes fueron reclutados en los 3 días posteriores al inicio de los síntomas (59%)^{1,17}.

En cuanto a los factores de riesgo de progresión de la enfermedad, aproximadamente la mitad tenía un solo factor de riesgo y alrededor del 30% tenían dos. Los cuatro factores de riesgo más frecuentes fueron obesidad (63%), edad igual o superior a 55 años (46%), diabetes con necesidad de medicación (23%) y asma (17%).

Los resultados de los análisis intermedio y final del estudio se reflejan en la tabla 2.

En el análisis intermedio, se evaluaron los resultados de 583 pacientes. Respecto a la variable principal, se observó progresión en un 1% (3/291) de los pacientes en el grupo de sotrovimab, comparado con un 7% (21/292) de pacientes del grupo placebo. Sotrovimab, por tanto, demostró una reducción significativa de la tasa de progresión, con un riesgo relativo (RR) ajustado de 0,15 (IC del 95%: 0,04-0,46, p<0,002).

En el análisis final se evaluaron 1057 pacientes. Respecto a la variable principal, se observó progresión (hospitalización durante más de 24 horas o muerte por cualquier causa) en un 1% (6/528) de los pacientes en el grupo de sotrovimab, comparado con un 6% (30/529) de los pacientes en el grupo placebo. Sotrovimab demostró una reducción significativa del riesgo de progresión, con un RR ajustado de 0,21 (IC del 95%: 0,09-0,50, p < 0,001). De los seis pacientes que recibieron tratamiento con sotrovimab y sufrieron un evento, tres fueron hospitalizados debido a la COVID-19 y tres fueron hospitalizados por causas ajenas a la COVID-19.

La diferencia encontrada entre los dos grupos se debió principalmente a las tasas de hospitalización de duración > 24 horas para el manejo agudo de la enfermedad (6 pacientes en el grupo de sotrovimab y 29 en el grupo placebo)¹⁷. Ningún paciente murió en el grupo de sotrovimab, mientras que dos pacientes murieron en el grupo placebo, uno debido a neumonía por COVID-19 y otro por neumonía por etiología diferente a COVID-19. El número de pacientes que falleció por cualquier causa hasta el día 90 fue de 0 en el grupo sotrovimab y de 4 (0,8%) en el grupo placebo.

En un análisis de sensibilidad de la variable principal, donde las pérdidas de seguimiento (5 en placebo y 7 en sotrovimab) fueron imputadas como eventos (fallos de tratamiento), la tasa de riesgo relativo fue de 0,38 (IC del 95%: 0,20-0,70).

De las cinco variables secundarias analizadas en orden jerárquico, cuatro alcanzaron significación estadística. La última variable, proporción de participantes con resultado de muerte por cualquier causa hasta día 29, no fue formalmente analizada debido a que se produjeron menos muertes que las anticipadas¹². Las cuatro primeras variables secundarias incluidas en el análisis jerárquico se describen a continuación.

Para la variable secundaria combinada de visita a urgencias hospitalarias, ingreso de cualquier duración o muerte por cualquier causa hasta día 29, la proporción de pacientes con progresión COVID-19 fue significativamente menor con sotrovimab (13/528 [2%]) que con placebo (39/529 [7%]), alcanzando un RR ajustado de 0,34 (IC del 95%: 0,19-0,63); una reducción absoluta del riesgo (RAR) de -4,91% [IC del 95%: -7,50%; -2,32%], $p < 0,001$). Entre los pacientes hospitalizados, la causa de hospitalizaron fue neumonía por COVID-19 en 19/29 pacientes en el grupo placebo y en 3/7 pacientes en el grupo de sotrovimab.

En cuanto a la progresión a COVID-19 grave o crítica, un 5% (28/529) de pacientes en el grupo placebo y un 1% (7/528) de pacientes en el grupo de sotrovimab requirieron oxígeno suplementario en los 29 días de seguimiento, con un RR ajustado de 0,26 [IC del 95%: 0,12-0,59]. Ningún paciente en el grupo de sotrovimab, frente a 14 del grupo placebo, necesitó oxígeno suplementario de alto flujo, mascarilla con reservorio o ventilación mecánica hasta el día 29.

El cambio medio en la carga viral en el día 8 fue mayor en el grupo de sotrovimab (-2,589 log₁₀ copias/mL) comparado con placebo (-2,357 log₁₀ copias/mL) (diferencia absoluta, -0,251 log₁₀ copias/mL [IC del 95%: -0,399; -0,065], $p = 0,003$). Al estratificar el análisis según la carga viral inicial, se observó una tendencia de mayor efecto en pacientes con cargas virales más altas mientras que no se observó efecto en pacientes con cargas virales más bajas. No obstante, los datos virológicos sólo están disponibles para 733 pacientes.

El cambio en la puntuación total del cuestionario FLU-PRO Plus (AUC hasta día 7) fue calculado a partir de los cuestionarios disponibles. El descenso medio en la puntuación total fue mayor en sotrovimab que en placebo: diferencia absoluta en el AUC hasta día 7: -1,07 [IC del 95%: -1,38; -0,76], $p < 0,001$), hasta día 14: -2,35 [IC del 95%: -3,00; -1,70], $p < 0,001$) y hasta día 21: -3,09 [IC del 95%: -4,05; -2,12], $p < 0,001$). La probabilidad de alcanzar la resolución sostenida de los síntomas fue estadísticamente superior para sotrovimab que para placebo.

Como variables exploratorias, se observó una menor duración de la estancia hospitalaria en pacientes que recibieron sotrovimab en comparación a los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente en el grupo de sotrovimab necesitó ingreso en unidad de

cuidados intensivos (UCI) o ventilación mecánica frente a 10 pacientes (2%) ingresados en UCI y 6 pacientes (1%) que requirieron ventilación mecánica en el grupo placebo. A día 8, aproximadamente el 60% de los pacientes tuvo muestra nasal para SARS-CoV-2 negativa.

Los análisis de subgrupos según factores de estratificación por edad (≤ 70 años vs >70 años), y por duración de síntomas (≤ 3 días vs ≥ 4 días) fueron consistentes con la población general, teniendo mayor riesgo de progresión a mayor edad y tardanza en el inicio de la terapia. Con respecto a la región, aunque los números son pequeños, parece que el efecto de tratamiento fue mayor en Sudamérica frente a América del Norte, donde hubo más hospitalizaciones registradas (42% vs 5%).

En otros análisis de subgrupos no predefinidos, los resultados por edad (<55 años, >55 años) y por presencia o no de diabetes fueron consistentes con la población general, de manera que se observó una tasa ligeramente mayor de progresión de la enfermedad en mayores de 55 años y en pacientes con diabetes. En cuanto a la influencia del peso corporal, entre los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) se observó progresión en un 4% del grupo placebo y en un 2% del grupo de sotrovimab. Mientras que, entre los pacientes no obesos (IMC ≤ 30 kg/m²), se observó progresión en un 10% del grupo placebo y en un 1% del grupo de sotrovimab. En el subgrupo analizado según la presencia o no de asma, la progresión fue más frecuente entre los pacientes no asmáticos. Ningún paciente asmático progresó en el grupo de sotrovimab, frente al 3% en el grupo placebo. Entre los pacientes no asmáticos, un 6% del grupo placebo progresó, frente al 1% del grupo de sotrovimab. Lo mismo ocurrió en la variable de progresión respiratoria.

A pesar de que se observó una tendencia de mayor progresión de COVID-19 cuanto mayor número de factores de riesgo, no se observaron diferencias en los pacientes con 3 o más factores de riesgo entre los dos brazos.

Por último, se realizó análisis de subgrupos según estatus serológico al inicio del estudio midiendo la presencia o no de anticuerpos totales frente a la nucleoproteína (anti-N), generados mediante la infección natural. Entre los pacientes con anticuerpos anti-N positivos, fueron hospitalizados un 4% (4/97) de pacientes en el grupo placebo frente a un 2% (2/105) en el grupo de sotrovimab. Por el contrario, entre los pacientes con anticuerpos anti-N negativos, un 7% (26/375) de pacientes en el grupo placebo y un 1% (4/365) pacientes en el grupo de sotrovimab progresaron, con un RR de 0,16 (IC del 95%: 0,06-0,45) y una diferencia absoluta del riesgo de -8,21.

Seguridad

La evaluación de seguridad de sotrovimab se basa, fundamentalmente, en los 1049 pacientes que componen la población de seguridad del estudio COMET-ICE, 523 de los cuales fueron expuestos a sotrovimab. Los datos de seguridad se completan con 399

participantes de tres estudios de soporte. La tasa de pacientes con reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de aleatorización (22% en sotrovimab vs 23% en placebo). Se consideraron graves un 2% (11/523) de las reacciones adversas del grupo de sotrovimab y 6% (32/526) del grupo placebo. La tasa de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el tratamiento fue de un 2% en ambos grupos (8/523 el grupo de sotrovimab y 9/526 en el grupo placebo). En el grupo de sotrovimab se identificaron 6 reacciones infusionales, aunque no se relacionaron con el tratamiento, y 9 reacciones de hipersensibilidad, 8 de las cuales aparecieron 24 horas después de la administración. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron neumonía COVID-19, dolor de cabeza, náuseas y diarrea. La mayor parte de las reacciones adversas en el brazo de sotrovimab fueron de grado 1 y grado 2^{1,14}.

A raíz de los resultados del estudio, los efectos secundarios más comunes (que pueden afectar entre 1 y 2 de cada 100 pacientes) son reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) y reacciones relacionadas con la infusión, siendo el efecto secundario más grave (que afecta alrededor de 5 de cada 10,000 pacientes) la anafilaxia (reacción alérgica grave)^{12,14}.

Valoración del beneficio clínico

El beneficio clínico observado en el estudio pivotal fue clínicamente relevante con una reducción del riesgo progresión (hospitalización y/o muerte por cualquier causa hasta el día 29) del 79% frente a placebo. Este resultado es apoyado por los resultados de variables secundarias.

La administración temprana de sotrovimab en pacientes infectados con las primeras variantes circulantes de Omicron (BA.1), parece asociarse con baja tasa de hospitalización debido a enfermedad COVID-19 en el mes siguiente a la administración del tratamiento, lo que confirmaba los datos *in vitro* de mantenimiento de la actividad neutralizante^{15,16}. Este efecto es observado en pacientes vacunados con tres dosis¹⁵. Sin embargo, la disminución de la capacidad neutralizante observada *in vitro* frente a las nuevas variantes predominantes^{12,17}, unido a las diferencias en las características basales de la población actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa, genera incertidumbre sobre la reproducción de este beneficio en la situación actual, así como en el posicionamiento terapéutico del fármaco. Estudios *in vivo* en ratones infectados con la nueva variante BQ.1.1, sugieren un efecto protector de sotrovimab¹⁸. Parece que este efecto podría estar relacionado con la actividad efectora del anticuerpo monoclonal, mecanismo diferente a la capacidad neutralizante. No obstante, se desconoce la implicación en la práctica clínica, ya que no ha sido demostrado en humanos.

Discusión

El desarrollo clínico del fármaco se basa en un solo estudio pivotal, el ensayo COMET-ICE. No se ha realizado ningún estudio de búsqueda de dosis, la elección de dosis de 500 mg ensayada en este estudio fase III y aprobada, se basa en datos preclínicos. Asimismo, la farmacología clínica, incluida la inmunogenicidad, se ha estudiado como objetivo secundario dentro del estudio pivotal COMET-ICE¹.

Como consecuencia, la eficacia de sotrovimab está sustentada en un solo ensayo clínico pivotal, COMET-ICE, cuyo reclutamiento fue suspendido de forma temprana (marzo 2021) a recomendación del comité independiente de monitorización de datos, tras observar los resultados de eficacia obtenidos en un análisis intermedio predefinido en el protocolo.

En mayo de 2021, en base a los primeros resultados beneficiosos obtenidos en el análisis intermedio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió unas recomendaciones de uso previas a la autorización, conforme al artículo 5³ del Reglamento 726/2004.

Existe cierto riesgo de una sobreestimación del efecto observado al suspender de forma temprana un ensayo en base a los resultados del análisis intermedio, los resultados parecen ser más favorables en el análisis intermedio que en el análisis final.

La evaluación final de la variable primaria en todos los pacientes reclutados propició, en diciembre de 2021, la opinión favorable del CHMP y la posterior autorización del medicamento en la Unión Europea, con la indicación de tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.

El diseño del estudio pivotal COMET-ICE, aleatorizado y doble ciego, para la evaluación de la seguridad y eficacia de sotrovimab en el tratamiento precoz de la COVID-19 en pacientes no hospitalizados se considera adecuado y en línea con las recomendaciones de las autoridades regulatorias.

El estudio se compone de dos fases: una fase inicial (primer estudio en humanos) y una de extensión (fase II/III). Los 20 pacientes reclutados para la fase inicial fueron incluidos en el análisis principal. A pesar de que los primeros 15 días de esta fase no fueron ciegos por la evaluación de seguridad, no se considera que influyeran en los resultados finales, debido al pequeño número de participantes. Los criterios de inclusión y exclusión se consideran aceptables. No existe un consenso sobre los factores de riesgo de progresión a COVID-19 grave, pero se consideran relevantes los factores de riesgo incluidos. Hubiera sido preferible la confirmación de infección por SARS-CoV-2 por una prueba RT-PCR realizada en un laboratorio central para la inclusión de los pacientes en el estudio; sin embargo, se

acepta la validez de las pruebas RT-PCR locales (85%) y de los test de antígenos (15%) con resultado positivo, teniendo en cuenta el periodo de inicio del estudio, a finales de mayo de 2020.

A pesar de que en el estudio no se reclutaron participantes menores de 18 años, el medicamento está indicado en pacientes adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg).

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis final, el tratamiento con sotrovimab reduce en un 79% la probabilidad de ingreso hospitalario y/o muerte por cualquier causa con respecto a placebo, lo que implica un número necesario para tratar (NNT) de 22 pacientes. Con respecto a la variable principal, la diferencia de riesgo observada fue más pequeña de la esperada, ya que los eventos fueron menos frecuentes de lo estimado en ambos brazos de tratamiento (tasa de progresión 16% vs 6 % en el grupo placebo y 10% vs 1% en el grupo sotrovimab). Estas discrepancias encontradas podrían tener su explicación en la situación cambiante de la pandemia, ya que el tamaño de muestra fue calculado en base a la tasa de progresión observada en China, Wuhan y Nueva York durante las fases iniciales de la pandemia con unos datos de mayor morbi-mortalidad. Este hecho puede limitar la validez de los resultados y su aplicabilidad en la práctica actual.

Los resultados observados en el análisis de las variables secundarias apoyan el beneficio demostrado por la variable primaria, considerándose clínicamente relevantes, ya que fueron analizadas con control de multiplicidad, incrementado la capacidad de detección del efecto de la intervención en el curso clínico de la COVID-19 de la variable principal. De especial importancia son los resultados de la variable secundaria sobre los requerimientos de oxígeno suplementario hasta día 29. En el grupo de sotrovimab ningún paciente requirió suplementos de oxígeno de alto flujo, mascarilla con reservorio o ventilación mecánica frente a 14 pacientes que sí requirieron en el grupo placebo. Este efecto favorable a sotrovimab, también se observa hasta día 8 y 22, apoyando los resultados beneficiosos en pacientes con COVID-19 observados con la variable primaria. No obstante, esta variable tiene algunas limitaciones como su carácter subjetivo, así como la dependencia de la disponibilidad de oxígeno en los hospitales durante la pandemia.

La administración temprana de sotrovimab en pacientes infectados con las primeras variantes circulantes de Omicron (BA.1), parece asociarse con baja tasa de hospitalización debido a enfermedad COVID-19 en el mes siguiente a la administración del tratamiento, lo que confirmaba los datos in vitro de mantenimiento de la actividad neutralizante^{15,16}. Este efecto es observado en pacientes vacunados con tres dosis¹⁵.

De forma general, los resultados del análisis por subgrupos son consistentes con los resultados de la población general. Sin embargo, la interpretación debe realizarse con precaución debido al reducido número de eventos producidos (n=6) en el grupo de

sotrovimab, a lo que se añade la dificultad de que 3 de los 6 pacientes hospitalizados, ingresaron por una causa potencialmente no relacionada con la enfermedad COVID-19 (obstrucción intestinal, cáncer de pulmón y pie diabético).

Un resultado llamativo del análisis por subgrupos es el efecto de tratamiento en pacientes según la presencia o ausencia de anticuerpos anti-N-SARS-CoV-2 al inicio del estudio, y que coincide con las observaciones de estudios de otros anticuerpos monoclonales ensayados en pacientes con diferentes estadios de gravedad. Entre los pacientes con anticuerpos anti-N-SARS-CoV-2, 4 (4%) y 2 (2%) pacientes fueron hospitalizados en el grupo placebo y sotrovimab respectivamente. Sin embargo, entre los pacientes con serología negativa para estos anticuerpos, fueron hospitalizados 26 (7%) pacientes en el grupo placebo frente a 4 (1%) en el grupo sotrovimab. En el caso de pacientes con anticuerpos anti-N-SARS-CoV-2, el tratamiento con sotrovimab reduce la probabilidad de evento de la variable principal en un 51% frente al 79% observado en la población total. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de conocer la presencia de anticuerpos frente a la proteína N-SARS-CoV-2 antes de iniciar el tratamiento.

Los datos virológicos del estudio proporcionan información limitada sobre la eficacia de sotrovimab en el tratamiento de las variantes de interés más prevalentes en este momento, debido a los pocos pacientes reclutados con cualquiera de éstas. La actividad de sotrovimab se mantenía apreciable frente al linaje BA.1 y B.A.1.1, con una reducción del valor de la concentración efectiva media máxima, EC50 de 2,7 veces y 3,3 veces, respectivamente, confirmado en la práctica clínica¹⁵. Sin embargo, se ha observado una reducción de 18 veces en la capacidad de neutralización in vitro de sotrovimab frente al linaje de Ómicron XBB.1.5 (dominante en la actualidad)¹⁷. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución observada en la actividad in vitro y por tanto si los resultados de eficacia obtenidos en estudio COMET-ICE podrían reproducirse en la situación actual.

Ello unido a las diferencias en las características basales de la población actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa, genera incertidumbre sobre la reproducción del beneficio observado en el estudio pivotal en el contexto actual.

Estudios in vivo en ratones infectados con la variante BQ.1.1, sugieren un efecto protector de sotrovimab¹⁸. Parece que este efecto podría estar relacionado con la actividad efectora del anticuerpo monoclonal, mecanismo diferente a la capacidad neutralizante. No obstante, se desconoce la implicación en la práctica clínica, ya que no ha sido demostrado en humanos.

Con respecto al posicionamiento terapéutico de sotrovimab, existen disponibles diferentes alternativas terapéuticas en estadios iniciales de la COVID-19, con el objetivo de evitar la progresión a enfermedad grave, permitiendo reducir el número de

hospitalizaciones, ingresos en unidades de cuidados intensivos y muerte de los pacientes por esta causa, especialmente en los más vulnerables.

Las alternativas disponibles se clasifican en anticuerpos monoclonales frente al SARS-CoV-2 (casirivimab/ imdevimab, regdanvimab y tixagevimab/cilgavimab) y antivirales (nirmaltrevir/ ritonavir y remdesivir). Todas estas alternativas coinciden en la indicación en fases precoces de la enfermedad, definida en base al tiempo desde el inicio de los síntomas y la ausencia de requerimientos de suplementos de oxígeno, sin especificar la clasificación en las categorías de la OMS. Las diferencias entre ellas, población diana, sensibilidad de las variantes, posología y método de administración, se comentan a continuación.

Entre los fármacos antivirales se encuentran disponibles dos medicamentos: Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) y Veklury® (remdesivir).

Paxlovid® es la combinación de nirmatrelvir (PF-07321332, un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2 que impide la replicación viral) y ritonavir (inhibidor metabólico de CYP3A4 como potenciador de la concentración de nirmaltrevir). Este medicamento 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 18. Se presenta como comprimidos recubiertos con película, teniendo la gran ventaja de administración oral, con una posología de dos comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir y un comprimido de 100 mg de ritonavir cada 12 horas durante 5 días. La mayor limitación que presenta son las numerosas potenciales interacciones debidas a ritonavir¹⁹.

Remdesivir es un antiviral sistémico, consistente en un pro-fármaco del nucleótido adenosina, que una vez metabolizado compite con el sustrato natural (ATP) de la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, resultando en la inhibición de la síntesis de 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 22. Se presenta como solución de administración en perfusión intravenosa durante tres días de una dosis de 200 mg el primer día seguida de una dosis de 100 mg los días sucesivos. En esta indicación también se encuentra autorizado para pacientes pediátricos, que pesen al menos 40 kg, en base a los resultados del estudio GS-US-540-5823. Este medicamento está autorizado también para tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y peso mínimo de 3 kg) con neumonía por COVID-19 que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento)²⁰.

La gran ventaja de los medicamentos antivirales (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir y molnupinavir), radica en la potencial sensibilidad de las nuevas variantes VOC emergentes (en el momento actual, diferentes linajes de Ómicron). Puesto que las mutaciones se presentan en la proteína de la espícula y no en las proteínas diana de estos antivirales, no

se espera un impacto en el mecanismo de acción de estos antivirales, siendo esperable la reproducción del beneficio observado en los respectivos estudios.

Datos in vitro confirman que los antivirales remdesivir, molnupiravir, y nirmatrelvir son eficaces frente a BQ.1.1 y XBB²¹.

En cambio, casirivimab/imdevimab, regdanvimab y tixagevimab/cilgavimab, son anticuerpos monoclonales humanos (IgG1) recombinantes, que compiten con el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, evitando su entrada en las células. Por tanto, la principal limitación de los anticuerpos monoclonales es la potencial pérdida de capacidad de neutralización frente a las nuevas variantes emergentes, como consecuencia de la mutación en la diana de los estos anticuerpos monoclonales²².

Casirivimab/imdevimab se administra como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea de una dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de 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 41. Este medicamento se encuentra aprobado también para la prevención de la COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg²³.

Regdanvimab es un concentrado para solución para perfusión administrado como una única perfusión intravenosa a dosis de 40 mg/kg. Demostró reducir el riesgo de hospitalización, necesidad de oxigenoterapia y/o muerte con una RAR del 8,0% y un NNT de 13²⁴.

Tixagevimab/cilgavimab se administra como dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab) en músculos diferentes. Ha demostrado reducir el riesgo de progresión a COVID-19 grave o muerte por cualquier causa en comparación con placebo, con una RAR del 4,5% y un NNT de 22²⁵.

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).

Al igual que ocurre con sotrovimab, la capacidad de neutralización in vitro del resto de anticuerpos monoclonales disponibles frente a las variantes predominantes en la actualidad se ha reducido drásticamente¹⁷. No obstante, se desconoce la extrapolación clínica de los hallazgos en los estudios in vitro.

Si bien los anticuerpos monoclonales presentan doble mecanismo de acción. Además de la función neutralizante, presentan actividad efectora, que incluye mecanismos tales como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis celular

dependiente de Ac, citotoxicidad dependiente del complemento y la opsonización a través del fragmento¹³. Este segundo mecanismo, probablemente explica los resultados de estudios in vivo en ratones infectados con diferentes sublinajes de Ómicron, como a pesar de tener una reducción de la actividad neutralizante in vitro, puede proteger a los ratones frente a BQ.1.1¹⁸.

Otra limitación común a sotrovimab, casirivimab/imdevimab y regdanvimab, es la necesidad de su 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.

En diciembre de 2022, la EMA publicó una nota en la que advertía de la pérdida de actividad in vitro de los anticuerpos monoclonales frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2 y de la consecuente incertidumbre sobre su efectividad clínica, recomendando a los profesionales sanitarios que revisasen la situación epidemiológica y considerasen el uso de otras alternativas disponibles, como nirmatrelvir/ritonavir y remdesivir²⁶.

La OMS, en su actualización de enero de 2023, de la guía terapéutica de la COVID-19, establece una recomendación de nivel fuerte fuerte para el antiviral nirmaltrevir/ritonavir y una recomendación condicional para el uso de remdesivir en el tratamiento del paciente COVID-19 sin requerimientos de oxígeno y con riesgo de progresión a enfermedad grave. En ausencia de comparaciones directas y con el bajo nivel de certidumbre de las comparaciones indirectas, no recomienda el uso de un antiviral sobre otro. Además, incluye una recomendación fuerte en contra del uso de anticuerpos monoclonales como casirivimab/ imdevimab y sotrovimab²⁷.

A pesar de las alternativas disponibles, la aparición de nuevas variantes con posibilidad de escape a la respuesta inmunológica 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

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un mayor riesgo de progresar a enfermedad grave.

La eficacia se basa en un único estudio pivotal, finalizado de forma temprana por los resultados de eficacia obtenidos en un análisis intermedio, a recomendación del comité independiente. El beneficio obtenido en términos de reducción de tasas de

hospitalización y/o muerte hasta el día 29 es apoyado por los resultados de variables secundarias.

El principal beneficio clínico de sotrovimab se observa en pacientes con edad avanzada y pacientes con serología negativa anti-N del SARS-CoV-2. Los pacientes incluidos en el estudio no estaban vacunados y no habían tenido infección previa por SARS-CoV-2, por lo que la reproducción del beneficio es incierta en la población actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa teniendo en cuenta, además, la respuesta en pacientes con serología positiva anti-N del SARS-CoV-2.

La disminución de la capacidad neutralizante, incluso no apreciable en algunos casos, frente a las nuevas variantes emergentes y dominantes actualmente, reflejada en estudios in vitro, incrementa la incertidumbre acerca de la eficacia de este anticuerpo monoclonal en la situación actual.

Estos factores, la disminución en la capacidad neutralizante y las diferencias en las características basales de la población actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa, generan incertidumbre sobre la reproducción del beneficio observado en el estudio en el contexto actual.

De acuerdo con los datos disponibles hasta el momento, no se esperan consideraciones relevantes de seguridad/tolerabilidad que condicionen la utilización del fármaco, a excepción de reacciones adversas de hipersensibilidad.

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 virus SARS-CoV-2 vuelven de nuevo sensibles a virus frente a los anticuerpos monoclonales.

Por lo tanto, se recomienda reservar el uso de sotrovimab 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.

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 (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas						
Nombre	Xevudy® 500 mg concentrado para solución para perfusión	Ronapreve® 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión	Regkirona® 60 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Veklury® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Paxlovid® 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película	Evusheld® 150 mg + 150 mg solución inyectable
Principio activo	Sotrovimab	Casirivimab + imdevimab	Regdanvimab	Remdesivir	Nirmatrelvir + ritonavir	Tixagevimab + cilgavimab
Población	Adultos y adolescentes (≥12 años y que pesen al menos 40 kg)	Adultos y adolescentes (≥12 años y que pesen al menos 40 kg)	Adultos.	Adultos.	Adultos.	Adultos y adolescentes (≥12 años y que pesen al menos 40 kg)
Método de administración	Perfusión intravenosa.	Perfusión intravenosa o inyección subcutánea.	Perfusión intravenosa.	Perfusión intravenosa.	Oral.	Intramuscular.
Posología	Dosis única de 500 mg.	Dosis única de 600 mg + 600mg.	Dosis única de 40 mg/kg en perfusión intravenosa.	Dosis única de carga de 200 mg día 1 y 100 mg días 2 y 3.	2 comprimidos cada 12 horas durante 5 días.	Dosis única de 300 mg + 300 mg.
Variable principal	Proporción de pacientes con hospitalización o muerte, por cualquier causa hasta día 29.	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 29.	Proporción de pacientes con hospitalización, requerimientos de oxígeno y mortalidad por infección por SARS-CoV-2 hasta día 28	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa hasta día 28.	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa hasta día 28.	Proporción de pacientes que desarrollaron COVID-19 grave fallecieron por cualquier causa hasta día 29.
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	4,5%	2,4%	8,0%	4,6%	5,52%	4,5%
NNT	22	41	13	22	18	22

Tabla 2. Resultados variables primarias y secundarias.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas						
Estudio intermedio						
	Tratamiento estudiado (n=291)	Tratamiento control (n=292)	RAR % (IC al 97,24%)	RRR % (IC al 97,24%)	p	NNT (IC 97,24%)
Variable principal						
Proporción de pacientes con hospitalización o muerte, por cualquier causa hasta día 29.	1,0% (3)	7,1% (21)	-6,16 (-9,71 a -2,02)	85 (44 a 96)	p < 0,002	16 (10 a 49)
Estudio final						
	Tratamiento estudiado (n=528)	Tratamiento control (n=529)	RAR % (IC al 95%)	RRR % (IC al 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal						
Proporción de pacientes con hospitalización o muerte, por cualquier causa hasta día 29	1,1% (6)	5,7% (30)	-4,53 (-6,70 a -2,37)	79 (50 a 91)	p < 0,001	22 (15 a 42)
Variable secundaria						
Proporción de pacientes con visita a urgencias hospitalarias, ingreso de cualquier duración o muerte por cualquier causa hasta día 29	2,5% (13)	7,4% (39)	-4,91 (-7,50 a -2,32)	66	p < 0,001	20 (13 a 43)
Proporción de pacientes con necesidades de oxígeno suplementario hasta día 29	1,3% (7)	5,3% (28)	-3,97 (-6,11 a -1,82)	74 (41 a 88)	p < 0,002	25 (16 a 55)

Referencias

1. EPAR Xevudy (EMA/CHMP/694191/2021). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (7/1/2022). 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(1):157-160. Published 2020 Mar 19. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk factors and risk groups (última actualización: 21/1/2022). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Acceso: noviembre 2022
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Disponible en: <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 671. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.06.2023.
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) 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:
8. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2021-22/Informe%20semanal_SIVIRA_162022.pdf
9. European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acceso: noviembre 2022.
11. 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/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220628-ERR.pdf>
12. 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.
13. Xevudy 500 mg concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica o resumen de las características del producto, Agencia Europea del Medicamento. Acceso: noviembre 2022.
14. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell.* 2021 Jun 10;184(12):3086-3108. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.005. Epub 2021 May 26. Erratum in: *Cell.* 2021 Aug 19;184(17):4593-4595. PMID: 34087172; PMCID: PMC8152891.
15. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, Sarkis E, et al; COMET-ICE Investigators. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Apr 5;327(13):1236-1246. doi: 10.1001/jama.2022.2832. PMID: 35285853; PMCID: PMC8922199.

16. Martin-Blondel G, Marcelin AG, Soulié et al; COCOPREV Study Group. Outcome of very high-risk patients treated by Sotrovimab for mild-to-moderate COVID-19 Omicron, a prospective cohort study (the ANRS 0003S COCOPREV study). *J Infect.* 2022 Jun;84(6): e101-e104. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.010. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398409; PMCID: PMC8988484.
17. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, et al Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022 Jun;28(6):1297-1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322239.
18. 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.
19. Addetia, A., Piccoli, L., Case, J. B., Park, Y.-J., et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. <https://doi.org/10.1101/2023.01.17.523798> (preprint)
20. Ficha técnica de Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
21. Ficha técnica de Veklury® (remdesivir). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf
22. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618.
23. 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.
24. Ficha técnica de Ronapreve® (casirivimab/imdevimab), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211601002/FT_1211601002.html
25. Ficha técnica de Regkirona® (regdanvimab), disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211597001/FT_1211597001.html
26. Ficha técnica de Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221651001/FT_1221651001.pdf
27. European Medicines Agency. ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. EMA/931457/2022. 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
28. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.