

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-187/V1/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) en el tratamiento y la prevención de la infección por SARS-CoV-2

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Casirivimab/imdevimab (Ronapreve®).....	2
Tratamiento.....	3
Prevención.....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Ensayo COV-2067 (R10987-10933-COV-2067).....	4
Ensayo COV-2069 (R10987-10933-COV-2069).....	5
Seguridad.....	5
Valoración del beneficio clínico.....	6
Discusión.....	6
Conclusión.....	7
Grupo de expertos.....	9
Anexo.....	10
Referencias.....	11

Introducción

Desde la descripción inicial de los primeros casos de COVID-19 causado por el virus SARS-COV-2 en China en diciembre de 2019 (1), se han comunicado hasta la actualidad más de 450 millones de casos en todo el mundo (2). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró COVID-19 como una pandemia (3), y desde entonces el virus ha afectado a todos los continentes provocando una importante morbi/mortalidad.

A nivel global, hasta mediados de julio de 2022, la OMS ha notificado más de 557 millones de casos confirmados de COVID-19 (o enfermedad por SARS-CoV-2), incluyendo más de 6,3 millones de muertes. En España, a fecha de 15 de julio, se han confirmado un total de 13.090.476 casos de infección, 2.155.866 de ellos notificados en ≥ 60 años, y un total de 109.348 de casos fallecidos



El espectro clínico de infección por SARS-CoV-2 varía desde cuadros leves a desarrollo de síndrome de distress respiratorio con necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos. Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solo una enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente el 15% de los pacientes desarrolla una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia y un 5 % una enfermedad crítica que precisará de ingreso en cuidados intensivos (4). Los pacientes con cuadros severos también presentan en ocasiones complicaciones extra-pulmonares como eventos tromboembólicos y miocarditis (5).

La edad avanzada, el sexo masculino y comorbilidades como: hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiencia renal y neoplasias son factores de riesgo para el desarrollo de cuadros severos (6), habiéndose desarrollado Scores pronóstico para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

El virus SARS-CoV-2 es capaz de infectar las células humanas principalmente a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensin-2 (ACE-2), el cual se expresa en múltiples órganos del cuerpo humano, produciendo un daño citopático directo y también una respuesta inflamatoria dependiente del huésped que en ocasiones puede ser severa y condicionar el cuadro clínico del paciente.

La respuesta inflamatoria juega un papel crítico en la progresión de la enfermedad. Tres estudios relacionaron la citopenia y/o parámetros inflamatorios significativamente elevados con enfermedad grave y resultados desfavorables. Los datos disponibles hasta ahora parecen indicar que la infección viral es capaz de producir una reacción inmunitaria excesiva en el huésped. Es por ello que desde el inicio de la epidemia se han evaluado distintos agentes terapéuticos, añadidos al soporte respiratorio, dirigidos por un lado a eliminar el virus (tratamiento antiviral) y por otro lado a controlar la respuesta inflamatoria del huésped (tratamiento inmunomodulador) (7).

Hasta fechas recientes únicamente fármacos inmunomoduladores como dexametasona y tocilizumab habían demostrado reducción de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (8,9), y los fármacos antivirales testados no habían sido capaces de demostrar mejoras de supervivencia en pacientes ingresados por COVID-19 (10).

Un hecho que, si han podido demostrar algunos fármacos antivirales, entre ellos distintos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína spike del SARS-CoV-2, es la disminución de mortalidad y hospitalización cuando son administrados de forma precoz al inicio de la infección en pacientes ambulatorios con factores de riesgo para desarrollar cuadros severos de COVID-19 (11,12).

Casirivimab/imdevimab (Ronapreve®)

Casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) es una combinación de dos anticuerpos monoclonales recombinantes dirigidos contra la proteína spike (S) de SARS-CoV-2. Ambos anticuerpos están diseñados para unirse a epítomos diferentes del dominio de unión del receptor de la proteína S del SARS-CoV-2, evitando así la unión al ACE-2 y la entrada del virus en la célula diana. En noviembre de 2020 recibió la aprobación de emergencia para el tratamiento de la COVID-19 por parte de la Food and Drug Administration (FDA), en agosto de 2021 recibió la autorización de comercialización condicionada por parte de la agencia reguladora de Reino Unido y en noviembre de 2021 recibió una evaluación positiva para su comercialización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (13).

Casirivimab/imdevimab está indicado en el tratamiento de adultos y adolescentes ≥ 12 años con un peso ≥ 40 kg que presentan infección por SARS-CoV-2 y factores de riesgo para desarrollo de cuadros severos de COVID-19. Casirivimab/imdesivimab también están indicados en la profilaxis de la infección por SARS-CoV-2 en 2 contextos: profilaxis pre-exposición y post-exposición.

Casirivimab/imdevimab se presenta como una solución para ser administrado vía intravenosa o subcutánea. La posología es la siguiente:

Tratamiento

La dosis en pacientes adultos y pacientes adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea. Se deben administrar dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19.

Prevención

Profilaxis tras la exposición

La dosis es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una única perfusión intravenosa o por inyección subcutánea. Se deben administrar tan pronto como sea posible después del contacto con un caso de COVID-19.

Profilaxis previa a la exposición

La dosis inicial es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados como una perfusión intravenosa única o inyección subcutánea.

Se pueden administrar dosis posteriores de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab como una única perfusión intravenosa o inyección subcutánea una vez cada 4 semanas hasta que no sea necesaria más profilaxis. No hay datos disponibles sobre dosis repetidas más allá de las 24 semanas (6 dosis).

Casirivimab/imdevimab no precisan de ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años ni en función de la función hepática ni renal. No existen datos de seguridad ni eficacia en niños menores de 12 años.

Farmacología

Casirivimab/imdevimab son dos anticuerpos monoclonales recombinantes de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) dirigidos contra epítomos no coincidentes del dominio de unión de la proteína spike (RBD) del SARS-CoV-2, evitando así la unión del virus al receptor celular ACE-2.

Ambos fármacos presentan una cinética lineal dependiente de dosis tanto en su administración intravenosa como subcutánea, siendo la vida media de eliminación en suero para casirivimab de 29,8 días (16,4.-43,1) y de 26,2 días (16,9-35,6) para imdevimab.

La concentración máxima tras una única infusión de 600 mg vía intravenosa de ambos fármacos se produce al finalizar la infusión, siendo en el caso de la vía subcutánea en torno a los 6,7 días. La vía de degradación de casirivimab/imdevimab se produce mediante vías de catabolismo similares a los de la IgG endógena, siendo degradados a péptidos de pequeño tamaño y aminoácidos por lo que no presentan excreción hepática ni renal relevante. No se han documentado diferencias relevantes en cuanto a la farmacodinamia de ambos fármacos en pacientes mayores de 65 años.

Eficacia

La eficacia de casirivimab/imdevimab en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 ha sido evaluada mediante un estudio adaptativo, en pacientes no hospitalizados, comparado con placebo (Ensayo COV-2067) y con un diseño en fases consecutivas: fase I (evaluación tolerabilidad y seguridad frente placebo), fase II (evaluación reducción de carga viral frente a placebo) y fase III con tres cohortes en la que se evalúa la cohorte número 1. Es esta fase 3 la que presenta un diseño para la evaluación de la eficacia de casirivimab/imdevimab frente a placebo en la prevención de la hospitalización y/o muerte (14).

La eficacia de casirivimab/imdevimab en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos que son contacto de pacientes infectados en el ámbito doméstico ha sido evaluada mediante un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego frente a placebo (Ensayo COV-2069) (15).

Ensayo COV-2067 (R10987-10933-COV-2067)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se incluyeron pacientes con edad ≥ 18 años (Cohorte 1, de la fase III) no hospitalizados, con factores de riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19. Los pacientes fueron aleatorizados en un esquema 1:1:1 a recibir en perfusión única, 1200 mg de casirivimab/imdevimab (600 mg de cada anticuerpo monoclonal), o 2400 mg (1200 mg de cada anticuerpo monoclonal) o placebo en forma de suero salino.

Criterios de inclusión

- Los pacientes no vacunados previamente debían presentar un test de diagnóstico positivo para la infección por SARS-CoV-2 en las 72 h previas a su randomización.
- No debían presentar síntomas de la infección por un periodo mayor de 7 días antes de la randomización
- Saturación de oxígeno $\geq 93\%$. Los pacientes tenían que presentar al menos un factor de riesgo de los siguientes para su inclusión: edad > 50 años, obesidad definida como un IMC ≥ 30 , enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, enfermedades pulmonares crónicas incluyendo asma, diabetes tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica incluyendo diálisis, hepatopatía crónica e inmunosupresión.

Criterios de exclusión

- Pacientes que habían recibido previamente o recibían posteriormente cualquier tratamiento contra SARS-CoV-2 (indicación aprobada o en investigación) incluyendo cualquier otra combinación de anticuerpos monoclonales, plasma de pacientes convalecientes, inmunoglobulinas inespecíficas y corticoides sistémicos.
- Pacientes que habían recibido previamente o tenían planeado recibir (en los siguientes 90 días) una vacuna autorizada para COVID-19.
- Test serológico positivo para SARS-CoV-2
- Test antigénico o molecular positivo en una muestra recogida >72 horas antes de la randomización.

A todos los pacientes se les realizó serología basal de anticuerpos dirigidos contra la proteína S y nucleocápside (N) de SARS-CoV-2.

La variable principal a evaluar fue la combinación de cualquier hospitalización relacionada con la COVID-19 o la muerte por cualquier causa hasta el día 29. Como variables secundarias se analizaron hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte entre los días 4 y 29 y el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas.

Se incluyeron 4057 pacientes para el análisis, la mediana de edad de los pacientes fue de 50 años con un 14% de pacientes por encima de 65 años. Aproximadamente un 48% de los pacientes fueron varones. La raza blanca fue la más representada (80-85%) y el factor de riesgo más prevalente fue la obesidad (55-58% de los pacientes). Cerca de un 25% de los pacientes presentaban serología positiva para SARS-CoV-2 en el momento de su randomización con una mediana de síntomas de 3 días. Todas las características demográficas y clínicas de los pacientes estaban bien balanceadas entre los grupos de casirivimab/imdesivimab y de placebo.

La muerte o hospitalización por COVID-19 hasta el día 29 se produjo en 18/1355 (1,3%) pacientes del brazo de 2400 mg de casirivimab/imdevimab y en 62/1341 (4,6%) de grupo placebo. En el caso del grupo de tratamiento con 1200 mg el evento hospitalización por COVID-19 o muerte ocurrió en 7/736 (1%) y en 24/748 (3,2%) de los pacientes del grupo

control con placebo. En ambos brazos de tratamiento se observó una reducción estadísticamente significativa en la variable principal combinada de hospitalización o muerte respecto a placebo que fue del 71,3% para el brazo de 2400 mg y del 70,4% en el de 1200 mg. Se produjeron 5 muertes durante el periodo de estudio 2 en el grupo de tratamiento (una en cada uno) y 3 en el grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas fue de 3 días menor en ambos grupos de tratamiento comparado con placebo.

Ensayo COV-2069 (R10987-10933-COV-2069)

Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración subcutánea de casirivimab/imdevimab para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en personas asintomáticas en contacto en el ámbito doméstico con pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los participantes no habían sido vacunados previamente contra el SARS-CoV-2.

Se incluyeron pacientes adolescentes entre 12 y 17 años y adultos mayores de 18 años que presentaran contacto doméstico con un paciente con infección por SARS-CoV-2, el cual sería definido como paciente índice siendo la primera persona del domicilio diagnosticada de COVID-19 y que mantuvieran esta convivencia por lo menos durante 28 días.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir una dosis única subcutánea de 1200 mg de casirivimab/imdevimab (600 mg de cada anticuerpo monoclonal) o placebo en forma de suero salino dentro de las 96 horas posteriores a la recolección de la muestra del caso índice con resultado positivo en la prueba de diagnóstico (RT-qPCR) de SARS-CoV-2. Una vez aleatorizados los pacientes fueron divididos en 2 cohortes: cohorte A aquellos pacientes con RT-PCR SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo negativo previo a la aleatorización y cohorte B aquellos con RT-PCR positiva. Se realizó también serología IgG anti-S y anti-N de SARS-CoV-2 para determinar el estatus serológico de los pacientes previo a su inclusión.

La variable principal a evaluar en la cohorte A fue el porcentaje de participantes que desarrollaron infección por SARS-CoV-2 sintomática, documentada mediante RT-PCR en exudado nasofaríngeo, en los siguientes 28 días después de la aleatorización.

Se incluyeron en el análisis aquellos pacientes seronegativos, lo que representaba 1505 pacientes, con aproximadamente 750 pacientes en el brazo de tratamiento monoclonal y en el de placebo. La mediana de edad fue de 42,9 años con casi un 40% de los pacientes por encima de los 50 años. Ambos grupos de tratamiento estaban correctamente balanceados. Un 1,5% (11/753) de los pacientes en el brazo de tratamiento con los anticuerpos monoclonales presentaron infección sintomática por SARS-CoV-2 y 7,8% (59/752) de los pacientes que recibieron placebo desarrollaron infección por SARS-CoV-2, lo que supone una reducción del riesgo relativo de desarrollar infección por SARS-CoV-2 del 81,4% siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se realizó asimismo un análisis de desarrollo de infección tanto sintomática como asintomática, desarrollándose ésta en 36/753 (4,8%) de los pacientes que recibieron tratamiento monoclonal y en 107/752 (14,2%) de los pacientes en el grupo placebo, con una reducción del riesgo relativo de infección del 66,4% ($p < 0,001$).

Seguridad

El perfil de seguridad de casirivimab/imdevimab se basa en los datos registrados durante los ensayos clínicos realizados para su evaluación.

Los efectos adversos más frecuentes en el caso de la administración intravenosa son reacciones relacionadas con la perfusión y de hipersensibilidad. En el caso de la administración subcutánea son las reacciones locales en el lugar de administración los eventos más notificados.

En el estudio COV-2067 los eventos adversos severos descritos fueron consecuencia, en la mayoría de las ocasiones, de complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 siendo mayores en frecuencia en el brazo placebo, incluyendo el evento muerte. Se describen tasas muy bajas de reacciones infusionales \geq grado II (0,1-0,3%) similares entre las distintas dosis de casirivimab/imdevimab: 8000 mg, 2400 mg y 1200 mg. En el caso de las reacciones de hipersensibilidad \geq grado II únicamente se documenta una en el brazo de 2400 mg de tratamiento.

En el estudio COV-2069 en el cual los pacientes recibían tratamiento en este caso vía subcutánea no se produjeron eventos adversos relevantes en ninguno de los 2 grupos siendo la cefalea y las reacciones locales en el lugar de inyección los efectos adversos más notificados tanto en brazo de tratamiento como en el de placebo.

Datos recientemente publicados de un ensayo fase III de la plataforma RECOVERY, en el cual se evalúa el tratamiento de casirivimab/imdevimab a dosis de 8000 mg (4000 mg de cada anticuerpo monoclonal) en pacientes hospitalizados ofrece datos sobre la seguridad del fármaco en un contexto de pacientes graves y con distintos soportes de oxígeno. En este estudio 4839 pacientes recibieron tratamiento monoclonal y se analizaron posibles reacciones infusionales en las primeras 72 h en 1792 pacientes. Se documentaron 7 (<1%) reacciones adversas severas relacionadas con el fármaco; 3 reacciones alérgicas, 2 episodios de convulsiones, un episodio de desaturación aguda y un episodio de pérdida del nivel de conciencia transitoria, sin que se produjera ninguna muerte. (16)

Valoración del beneficio clínico

La combinación de casirivimab/imdevimab es una alternativa terapéutica con datos robustos de eficacia y seguridad en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 de pacientes con factores de riesgo para desarrollar cuadros severos y en la prevención de la infección. Esta eficacia se limitará a aquellas variantes de interés del virus del SARS-CoV-2 en las cuales esta combinación de anticuerpos monoclonales demuestre su capacidad de neutralización.

Discusión

Casirivimab/imdevimab es una combinación de anticuerpos monoclonales autorizado en pacientes \geq de 12 años y con un peso \geq de 40 kg indicado en el tratamiento precoz (en los primeros 7 días de síntomas) de pacientes con SARS-CoV-2 con factores de riesgo para el desarrollo de cuadros severos de COVID 19, y en la prevención de la infección por SARS-CoV-2.

Los datos de los 2 principales ensayos clínicos que apoyan esta indicación han sido publicados y su balance riesgo/beneficio ha sido considerado como positivo por parte de la EMA emitiendo una recomendación para su comercialización, la cual podrá ser modificado a medida que aparezcan nuevas evidencias científicas que puedan condicionar este balance de riesgo beneficio.

Los 2 ensayos pivotaes que evalúan las indicaciones anteriormente descritas fueron llevados a cabo a lo largo de los años 2020 y 2021 momento en el cual las principales variantes de interés de SARS-CoV-2 responsables de los cuadros de infección eran: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) y Delta (B.1671.1). En el caso de estas 4 variantes se observa en estudios de neutralización in vitro una reducción de la susceptibilidad de algunas de ellas a la capacidad de neutralización por parte de casirivimab manteniendo tanto imdevimab como la combinación de ambos, su actividad.

Los datos observados en los ensayos clínicos validan su eficacia y seguridad en ambas indicaciones, aunque existen una serie de limitaciones que son relevantes. La eficacia del tratamiento precoz en pacientes de riesgo es analizada con una variable combinada de hospitalización y/o muerte, pero el evento mortalidad en ambos grupos de tratamiento fue muy escaso por lo que no es posible evaluar correctamente el impacto que pueda tener el fármaco en una variable tan relevante como la mortalidad. Otra de las limitaciones a reseñar en los ensayos clínicos, hecho que también se produce en la evaluación de otros fármacos antivirales en estrategia de tratamiento precoz, es la infrarrepresentación de pacientes inmunodeprimidos como factor de riesgo para desarrollar cuadros severos de

COVID-19. Este hecho no tiene por qué implicar una menor eficacia del fármaco si se compara con otros factores de riesgo ya que es más probable que algunos de los pacientes inmunodeprimidos tengan tasas de seroconversión menor, por lo que sería posible que el fármaco presentara una mayor eficacia; en todo caso la evidencia actual no permite evaluar el comportamiento del fármaco en este grupo concreto de pacientes. Finalmente, los estudios realizados no permiten evaluar la eficacia de la combinación de casirivimab/imdevimab en los supuestos descritos en pacientes previamente vacunados, lo cuales pueden además haber recibido distintos esquemas de vacunación que incluyan una o varias dosis. El ensayo clínico 2069 realizado para evaluar la eficacia del fármaco en la prevención de la infección demuestra que esta eficacia se mantiene incluso en pacientes seropositivos en el momento de la aleatorización, aunque ésta no era la variable principal a estudio. Aun así, es difícil extrapolar si la respuesta inmune obtenida por una infección previa es equivalente en términos de modificar la eficacia del fármaco si se compara con la obtenida por una pauta vacunal completa.

El 25 de noviembre de 2021 se describe una nueva variante de SARS-CoV-2 en Sudáfrica cuyos datos preliminares sugieren una alta capacidad de transmisión, el 26 de noviembre la OMS la considera como variante mayor (del inglés: variant of concern (VOC) denominándola variante Ómicron (B.1.1.529) (17). Esta variante presenta una serie de mutaciones compartidas con variantes previas como Delta en el RBD de la proteína S, pero además asocia una gran cantidad de mutaciones no descritas previamente. Ómicron ha demostrado una capacidad de transmisión muy elevada desplazando a anteriores VOC y siendo actualmente la variante responsable de la infección en todo el mundo, incluyendo Europa y Estados Unidos (18).

Ómicron presenta un gran número de mutaciones en el RBD que provocan una disminución relevante de la capacidad de neutralización tanto de distintos anticuerpos monoclonales como de las respuestas humorales obtenidas por vacunación o por infecciones previas. La administración de un refuerzo vacunal a pacientes que ya han recibido 2 dosis confiere un aumento relevante de la titulación de anticuerpos con capacidad neutralizante contra Ómicron (19).

La realización de estudios de neutralización in vitro contra distintos anticuerpos monoclonales demuestra que la combinación de casirivimab/imdevimab presenta una reducción de su neutralización contra Ómicron > de 1000 veces para ambos monoclonales y que esta incapacidad para la neutralización se mantiene también con el sublinaje Ómicron BA.2, aunque en este caso la capacidad de neutralización de imdevimab es mayor (161 veces reducción neutralización) (20). Este hecho provoca que actualmente la combinación de casirivimab/imdevimab probablemente no presente actividad neutralizante eficaz contra Ómicron por lo que no resulta una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variante Ómicron.

Conclusión

Con los datos disponibles actualmente la combinación de anticuerpos monoclonales casirivimab/imdevimab es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento y profilaxis de la infección por SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes con una edad ≥ 12 años y un peso > de 40 kg. Los datos de seguridad de esta combinación quedan reforzados tras el ensayo clínico fase III realizado por la plataforma RECOVERY en el tratamiento de los pacientes hospitalizados por COVID-19, aunque los datos de este ensayo evalúan una indicación que no es motivo de valoración en este documento.

Estos datos de eficacia están referidos a un momento de la epidemia en el cual las variantes mayores circulantes de SARS-CoV-2, y por tanto responsable de las infecciones, eran distintas al momento actual en el cual la variante Ómicron es la responsable principal de las infecciones por 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 casirivimab/imdevimab 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.

Francisco Tejerina Picado. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

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), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Alianza General de Pacientes (AGP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1 A. Resultados del Ensayo COV-2067.

Extracción y expresión de resultados del Ensayo COV-2067					
Variable evaluada en el estudio	Casirivimab/Imdesivimab intravenoso (1200 mg) N=736	Placebo N=748	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal Porcentaje de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 29	7 (1%)	24 (3,2%)	70,4% (31,6% a 87,1%)	0,002	45 (28 a 125)
Resultado principal Porcentaje pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa entre los días 4-29 de evolución	5 (0,7%)	18 (2,4%)	71,7% (24,3% a 89,4%)	0,01	58 (34 a 200)

(*) NNT solo se expone en la tabla solo si $p < 0,05$.

Tabla 1 B. Resultados del Ensayo COV-2069.

Extracción y expresión de resultados del ENSAYO COV-2069					
Variable evaluada en el estudio	Casirivimab/Imdesivimab subcutáneo (1200 mgs) N=753	Placebo N=752	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal Porcentaje de pacientes con infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR hasta el día 29	11 (1,5%)	59 (7,8%)	81,4% (: 64,8% a 90,1%)	0,001	16 (12 a 24)

(*) NNT solo se expone en la tabla solo si $p < 0,05$.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727–33
2. Johns Hopkins, Coronavirus Resource Center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Organización Mundial de la Salud. Palabras de apertura del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre COVID-19 - 11 de marzo de 2020. 11 - 03 - 2020 [Internet]. 2020;1-5. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020%0Ahttps://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-20>
4. Guan W, Ni Z, Yu Hu, Liang W, Ou C, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382; 18
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032
6. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2021 Mar 4; 16(3):e247461
7. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmune Rev.* 2020 Jul;19(7):102567
8. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704
9. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open label, platform trial. *Lancet* 2021 May 1;397(10285):1637-1645
10. Beigel JH, Tomashek JM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826
11. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus etesivimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1382-1392
12. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, et al. Oral Nirmatrelvir for high-risk non-hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022 Feb 16
13. Ficha Técnica de Ronapreve. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_es.pdf
14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Dec 2;385(23): e81
15. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13): 1184-1195
16. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open label, platform trial. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):665-676
17. Karin SSA, Karim QA. Ómicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021 Dec 11;398(10317):2126-2128
18. Espenhaim L, Funk T, Overvad M, Edslev SM, Fonager J, Ingham AC, et al. Epidemiological characterization of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill.* 2021 Dec; 26(50):2101146
19. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable scope of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022 Feb; 602(7898):671-675
20. Stanford University, Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB). Disponible en: [https://Susceptibility data - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database \(CoVDB\)](https://Susceptibility data - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB))

