

## Evidencia disponible

Distintos anticuerpos monoclonales (mAb), únicos o en combinación, han demostrado eficacia en 4 escenarios clínicos distintos, con distintas limitaciones en cada escenario:

### 1. En pacientes hospitalizados que requieren oxígeno de bajo flujo, los mAb han demostrado eficacia únicamente en pacientes seronegativos. Algunos estudios apuntan a una señal de daño si se administran en pacientes que han desarrollado anticuerpos neutralizantes endógenos. Se desconocen los posibles mecanismos de dicho daño, ni si se trata de un fenómeno de clase o, por lo contrario, es exclusivo de algunos mAb. Más específicamente:

- La administración de **casirivimab/imdevimab** (Regeneron®) se asoció a una reducción en mortalidad del 20% (Rate ratio 0.80, IC90: 0.70-0.91) únicamente en pacientes seronegativos, mientras que no tuvo ningún efecto en pacientes seropositivos. Este tratamiento es ahora “standard of care” en Reino Unido para pacientes seronegativos que requieren hospitalización y oxigenoterapia de bajo flujo.
- Los ensayos con los anticuerpos monoclonales **bamlanivimab** (Lilly®), **sotrovimab** (GSK®) y la combinación de los monoclonales **BR11-196 y BR11-198** (BR11 Bio®), respectivamente, se interrumpieron de forma prematura porque un análisis de futilidad considerando a todos los participantes en su conjunto no encontró un beneficio clínico adicional al tratamiento de base con remdesivir y dexametasona. Dicho análisis, no obstante, no estratificó por seroestatus. Una reanálisis posterior de los mismos ensayos estratificando a los pacientes por presencia de anticuerpos neutralizantes endógenos y antigenemia en plasma o carga viral en vías aéreas altas, sugirió un beneficio la administración de dichos anticuerpos monoclonales en pacientes seronegativos, sobretodo cuando la antigenemia o la carga viral de SARS-CoV-2 en nasofaringe eran altas. Por otra parte, en estos mismos estudios, la administración de anticuerpos monoclonales a pacientes con anticuerpos neutralizantes endógenos se asoció a un incremento de complicaciones severas (endpoint compuesto por mortalidad, fallo orgánico, infección severa y efectos adversos severos).
- El ensayo clínico fase 3 con **tixagevimab/cilgavimab** (AstraZéneca) ha terminado el reclutamiento previsto de cerca de 1500 participantes, habiendo superado distintos análisis intermedios de futilidad. Los resultados del estudio se conocerán a principios de 2022.
- Ninguno de los mAb disponibles se ha evaluado en pacientes que requieren cánulas nasales de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva o ECMO, por lo que se desconoce la eficacia de los mAbs en estos grupos de pacientes.

2. En pacientes **no hospitalizados**, con **infección reciente** (entre 3 y 7 días de síntomas) y **factores de riesgo** de progresión clínica a formas severas y hospitalización, la administración de mAb reduce significativamente dicha progresión a formas severas y previene hospitalizaciones. Los factores de riesgo varían ligeramente entre los distintos estudios, pero en general incluyen edad >55 años, inmunosupresión, cáncer, obesidad, diabetes y HTA. Todos los ensayos disponibles hasta la fecha se han realizado en **población no vacunada contra SARS-CoV-2**. En esta población, el número de pacientes que se deben tratar (NNT) para prevenir un ingreso oscila entre 16 y 44 según el mAb (ver tabla). Se desconoce cuál sería dicho NNT en población vacunada contra SARS-CoV-2.

| mAb                               | Via  | Ensayo Clínico | Hospitalizaciones en grupo mAb | Hospitalizaciones en grupo placebo | % reducción de hospitalizaciones / muerte | NNT* |
|-----------------------------------|------|----------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|------|
| <b>Bamlanivimab/ Etesevimab**</b> | e.v. | BLAZE-1        | 11/518 (2.1%)                  | 36/517 (7.0%)                      | 70.0                                      | 21   |
| <b>Casirivimab/ Imdevimab</b>     |      |                |                                |                                    |                                           |      |
| Dosis 2400 mg                     | e.v. | Trial          | 18/1355 (1.3%)                 | 62/1341 (4.6%)                     | 71.3                                      | 30   |
| Dosis 1200 mg                     | e.v. | Trial          | 7/736 (1%)                     | 24/748 (3.2%)                      | 70.4                                      | 44   |
| <b>Sotrovimab</b>                 | e.v. | COMET-ICE      | 3/291 (1%)                     | 21/292 (7%)                        | 85.0                                      | 16   |
| <b>Tixagevimab/ cilgavimab</b>    | i.m. | TACKLE         | 18/407 (4.4%)                  | 37/415 (8.9%)                      | 50.0                                      | 22   |
| <b>Regdanvimab</b>                | e.v. | CT-P59 3.2     | 16/656 (2.4%)                  | 53/659 (8.0%)                      | 70.0                                      | 18   |

\* El NNT es muy dependiente de las tasas de complicaciones en el grupo placebo. Todos los estudios resumidos en esta tabla se realizaron en población no vacunada contra SARS-CoV-2. Se espera que el NNT sea significativamente mayor en población vacunada.

\*\* Recientemente, Lilly solicitó la retirada del proceso de evaluación de bamlanivimab y etesevimab para obtener la autorización de comercialización a nivel europeo porque el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha comunicado que se requieren de nuevos estudios prospectivos para poder obtener dicha autorización de comercialización y la compañía considera que no está en posición de poder generar esos datos. Según comenta la compañía, esta combinación de anticuerpos va a seguir estando disponible para los pacientes gracias al acuerdo de compra centralizada que se está cerrando actualmente con las comunidades autónomas en España.

3. Como **profilaxis post-exposición**, **bamlanivimab/etesevimab** demostró una reducción del 57% en la incidencia de COVID-19 sintomático en personas que vivían en residencias y estaban en contacto con un caso índice (estudio BLAZE-2).

- NOTA: A pesar de que los resultados son positivos, Lilly® ha retirado la solicitud de aprobación de la EMA para una eventual solicitud de autorización de comercialización de bamlanivimab y etesevimab para el tratamiento de la COVID-19 confirmada en pacientes de 12 años o más que no requieren oxígeno suplementario para la COVID-19 y que tienen un mayor riesgo de evolucionar a COVID-19 grave.

4. Como **profilaxis pre-exposición** en personas que no toleran o podrían no responder a las vacunas y tienen un riesgo elevado de contraer SARS-CoV-2 debido a su situación laboral o entorno residencial, una dosis de **tixagevimab/cilgavimab** intramuscular redujo el riesgo de desarrollar COVID-19 sintomático en un 77% comparado con placebo (estudio PROVENT).

Si bien la variante delta es susceptible a todos los mAb comentados, es posible que en el futuro puedan aparecer variantes con mutaciones de escape a alguno de ellos.

## Recomendaciones

Los Ac monoclonales podrían ser útiles:

1. Para evitar la progresión en pacientes leves ambulatorios que no requieran oxígeno suplementario y con factores de riesgo\* para evolucionar a enfermedad grave.

- Factores de riesgo: edad avanzada, obesidad, enfermedad cardiovascular, incluida HTA, EPOC y asma, DM, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, inmunosuprimidos (cáncer, TMO, TOS, VIH mal controlado o uso de inmunosupresores).

## 2. En pacientes hospitalizados seronegativos para SARS-CoV-2.

- Debe considerarse la actividad de cada compuesto para las variantes virales circulantes.
- En los estudios no se incluyeron pacientes vacunados. Aunque los efectos relativos sigan siendo parecidos, el número absoluto de ingresos que se puedan evitar en pacientes vacunados es incierto.

## Referencias

### Hospitalizados

- RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 5 controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021 <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. New England Journal of Medicine [Internet] 2021;2021.05.27.21257096. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934>
- Barkauskas E, Holland T L, Gottlieb R L, et al. Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19 by the ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group\*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260559>

### No hospitalizados

- Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine [Internet] 2021;385(15):1382–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102685>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021;384(3):238–51. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035002>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. New England Journal of Medicine [Internet] 2021;2021.05.27.21257096. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934>
- <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>
- [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

### Post-exposición

- Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities. JAMA 2021;326(1):46. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780870>

### Pre-exposición

- <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>