

Evidencia disponible

Durante la era pre-Omicron, anticuerpos monoclonales (mAb), únicos o en combinación, demostraron eficacia en escenarios clínicos distintos, con distintas limitaciones en cada escenario. Las distintas subvariantes Omicron han desarrollado pérdidas muy significativas de susceptibilidad a estos fármacos, lo que ha conducido a su retirada de la mayoría de escenarios clínicos por parte de las agencias reguladoras. Se están desarrollando nuevas versiones de dichos mAb con elevada especificidad para las nuevas variantes virales, pero dichos mAb de segunda generación únicamente están disponibles en el contexto de ensayos clínicos. Los 4 escenarios clínicos donde los mAb demostraron eficacia clínica en la era pre-Omicron son los siguientes:

- 1. En pacientes hospitalizados que requieren oxígeno de bajo flujo**, algunos mAb como casirivimab/imdevimab (Regeneron®) demostraron eficacia únicamente en pacientes seronegativos. En algunos estudios que terminaron el reclutamiento de forma prematura por futilidad, (bamlanivimab (Lilly®), o BR11-196 y BR11-198 (BR11 Bio®)) se observó una potencial señal de daño si se administraban en pacientes que habían desarrollado anticuerpos neutralizantes endógenos, aunque en otros estudios (sotrovimab (GSK®)) no se observó ninguna señal de estratificación de eficacia o de seguridad de acuerdo a la serología basal. En pacientes hospitalizados que recibían remdesivir y dexametasona, añadir tixagevimab/cilgavimab (AstraZeneca) se asoció a un tiempo similar hasta la recuperación clínica completa (endpoint primario) y a una reducción de la mortalidad de un 30% (endpoint secundario), en comparación a añadir placebo. Nuevamente, no se observó ninguna señal de estratificación de eficacia o de seguridad según la serología basal. La eficacia del fármaco fue numéricamente mayor en pacientes con infección por variante Delta y en aquellos que requirieron cánulas de alto flujo o ventilación no-invasiva.

Ninguno de los mAb se ha evaluado en pacientes que requieren ventilación mecánica 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 redujo significativamente dicha progresión a formas severas y previno 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*
Bamlanivimab/ Etesevimab**	e.v.	BLAZE-1	11/518 (2.1%)	36/517 (7.0%)	70.0	21
Casirivimab/ Imdevimab						
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
Sotrovimab	e.v.	COMET-ICE	3/291 (1%)	21/292 (7%)	85.0	16
Tixagevimab/ cilgavimab	i.m.	TACKLE	18/407 (4.4%)	37/415 (8.9%)	50.0	22
Regdanvimab	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

La baja o nula susceptibilidad *in vitro* de las variantes ómicron actuales a los mAb disponibles en la actualidad, hace prever que estos fármacos sean muy poco o nada eficaces en los distintos escenarios clínicos. Por ello, no se puede recomendar la utilización de mAb para tratar la infección por SARS-CoV-2 en este momento.

Existe muy poca información sobre la eficacia clínica de estos compuestos como antiviral añadido a antivirales de molécula pequeña en paciente severamente inmunodeprimidos, por lo que su utilización en este contexto clínico debe individualizarse.

Por otro lado, se está desarrollando una segunda generación de mAb adaptada a ómicron. Deberá seguir monitorizándose la susceptibilidad de las variantes que vayan emergiendo ante los distintos mAb. Hasta la fecha, se recomienda que cualquier paciente en el que se considere un mAb, lo reciba en el contexto de un ensayo clínico controlado.

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>
- Holland T, Ginde A, Paredes R. et al. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2022 Oct;10(10):972-984.doi: 10.1016/S2213-2600(22)00215-6. Epub 2022 Jul 8.

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>
- Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct;10(10):985-996. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1
- Lee JY, Lee JY, Ko JH, et al. Effectiveness of Regdanvimab Treatment in High-Risk COVID-19 Patients to Prevent Progression to Severe Disease. *Front Immunol*. 2021 Nov 23;12:772320. doi: 10.3389/fimmu.2021.772320. eCollection 2021.

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

- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. [Intramuscular AZD7442 \(Tixagevimab-Cilgavimab\) for Prevention of Covid-19.](#) *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022