

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Casirivimab e imdevimab (REGEN- COV) para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°13

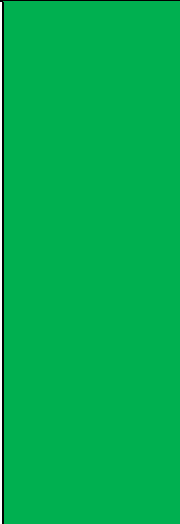
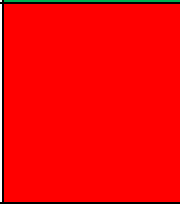

Fecha de realización: 12 Octubre de 2021

Fecha de última actualización: 12 Octubre de 2021

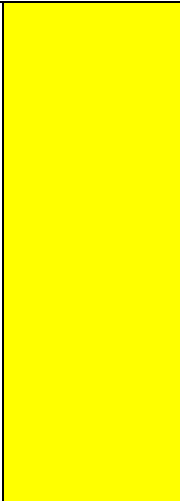


Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	<p>En pacientes con COVID-19 grave o crítica y anticuerpos negativos, la combinación casirivimab + imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas (certeza moderada ⊕⊕⊕○).</p> <p>En pacientes con COVID-19 leve o de comienzo reciente, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves (certeza moderada ⊕⊕⊕○); en personas asintomáticas y expuestas a SARS-CoV-2 podría reducir las infecciones sintomáticas (certeza baja ⊕⊕○○).</p>	
Implementación: barreras y costo comparativo	<p>Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países.</p>	
Recomendaciones	<p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave, con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave) y en pacientes con COVID-19 severo o crítico con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).</p>	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

<p>En pacientes con COVID-19 leve de comienzo reciente, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves (certeza moderada ⊕⊕⊕○).</p> <p>Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países. Estas barreras podrían ser aún mayores en una población objetivo más elevada.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave, pero con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave).</p>	
---	---

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

En pacientes con COVID-19 grave o crítica y anticuerpos negativos, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 severa o crítica con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).

PERSONAS EXPUESTAS A SARS-COV-2

En personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, la combinación de casirivimab e imdevimab reduce las infecciones sintomáticas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).

Se identificaron barreras mayores para su implementación y existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países. Estas barreras podrían ser aún mayores en una población objetivo tan amplia.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas no abordan el uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en este escenario clínico.

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 9 Octubre del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 5.270.000 casos confirmados y 115.000 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones o adecuar dosis a potenciales complicaciones.³

El presente informe pretende evaluar si el uso de la combinación de casirivimab + imdevimab es eficaz, segura y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

REGEN-COV (anteriormente conocido como REGN-COV2), una combinación de dos anticuerpos monoclonales neutralizantes que se administran juntos (casirivimab e imdevimab), que se unen a los epítomos no competidores del dominio de unión al receptor de la proteína pico del SARS-CoV-2. Esta terapia de combinación conserva la potencia de neutralización contra las variantes de riesgo actualmente circulantes del SARS-CoV-2, que incluyen B.1.1.7 (o alfa), B.1.351 (o beta), B.1.617.2 (o delta), B.1.429 (o epsilon) y P.1 (o gamma), in vitro e in vivo, y puede proteger contra variantes resistentes.⁴⁻⁶ En pacientes ambulatorios con COVID-19, se ha demostrado que el uso de REGEN-COV reduce la incidencia de hospitalización o muerte por cualquier causa en aproximadamente un 70%, reduce rápidamente la carga viral y acorta la duración de los síntomas.^{7,8}

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos emitió en Noviembre de 2020 una autorización de uso de emergencia para permitir el uso en forma transitoria del producto no aprobado, REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) producto co-formulado y suministrados en viales individuales para administrar juntos, para el tratamiento de adultos y pediátricos (12 años y mayores que pesen al menos 40 kg) con enfermedad leve a moderada con COVID-19 con resultados positivos de la prueba viral directa del SARS-CoV-2, y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte.⁹

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de la combinación de casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.¹⁰ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.¹¹⁻¹⁵ Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “tiempo de hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.¹⁶

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹⁷

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología

	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión del presente informe y/o reportaran resultados.¹⁸⁻²⁰

	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹⁹	PAHO ²⁰	BMJ ¹⁸
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
Última actualización	01/10/21	01/10/2021	24/09/21
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis en red
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Se identificaron cinco ECA que incluyeron 17.609 pacientes en los que REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 de aparición reciente.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Weinreich y cols 2020 ²¹	Pacientes con enfermedad leve de reciente inicio asociado con factores de riesgo para COVID19. N= 2.091 asignados a REGEN-COV (casirivimab y imdevimab) en infusión única de 2,4 g y N=2.089 asignados a cuidados estándar.	Edad media 50 ± 21 años, masculino 48,7%, obesidad 58%, comorbilidades 100%	NR	BMJ: bajo PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado
Horby y cols 2021 ²²	Pacientes con COVID-19 severo a crítico. N=4.839 asignado a REGEN-COV (Regeneron) en infusión única de 8 g y N=4.946 asignado a cuidados estándar.	Edad media 61,9 ± 14,4 años, masculino 63%, DBT 26,5%, EPOC%, CC 21%, ERC 5%	Corticosteroides 94%, azitromicina 3%	BMJ: bajo PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado

O'Brien y cols. 2021 ²³	Pacientes con enfermedad por coronavirus precoz y asintomática. N=100 asignados a REGEN-COV (Regeneron) en infusión única de 1,2 g y N=104 asignados a cuidados estándar.	Edad media 40,9 ± 18 años, masculino 45,4%, DBT 7,8%, ERC 2,5%, Obesidad 13,2%	NR	BMJ: bajo PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado
O'Brien y cols. 2021 ²⁴	Pacientes expuestos a la infección por SARS-COV-2. N=753 asignados a REGN-CoV2 (Regeneron) en infusión única de 1,2 g y N= 752 asignados a cuidados estándar.	Edad promedio 42,9 años, masculino 45,9%, DBT 6,8%, ERC 1,9%, obesidad 13,5%.	NR	BMJ: bajo PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado
McCreary y cols 2020 ²⁵	Pacientes con COVID-19 leve y presencia de factores de riesgo para enfermedad severa. N=922 asignado a REGN-CoV2 (Regeneron) y N=1.013 asignados a bamlanivimab +/- etesevimab.	Edad media 56 ± 16 años , hombre 46%, HTA 53%, DBT 25%, EPOC 19%, asma%, cardiopatía coronaria 18%, ERC 6,5%, inmunosupresores 27%, obesidad 48%.	NR	BMJ: bajo PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado

ACE=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB=bloqueantes de los receptores de la angiotensina; NR=no reporta; ATB=antibióticos, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC=enfermedad renal crónica, HBPM=heparina de bajo peso molecular, HTA=hipertensión arterial, DBT=diabetes, PC=plasma de convalescientes.

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de REGEN-COV (casirivimab y imdevimab) para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

	BMJ ¹⁸	PAHO ²⁰	COVID-NMA Consortium ¹⁹	Conclusión	
Mortalidad al día 28	0,1% menos (desde 0,3% menos hasta 0,1% más)	1% menos (desde 2,1% menos hasta 0,3% más)	0% menos (desde 0,1% menos hasta 1,5% más)	Casirivimab e imdevimab probablemente no tenga efecto sobre la mortalidad.	
	Moderada ⊕⊕⊕○	Moderada ⊕⊕⊕○	Muy baja ⊕○○○		
Mortalidad al día 28 (seronegativos)		3,2% menos (desde 4,8% menos hasta 1,4% menos)		Casirivimab e imdevimab probablemente disminuye la mortalidad en pacientes seronegativos.	
		Moderada ⊕⊕⊕○			
Ventilación Mecánica al día 28	0,4% menos (desde 0,6% menos hasta 0,2% más)	0,7% menos (desde 1,9% menos hasta 0,5% más)		Casirivimab e imdevimab podría no tener efecto sobre la ventilación mecánica invasiva.	
	Baja ⊕⊕○○	Moderada ⊕⊕⊕○			
Ventilación Mecánica al día 28 (seronegativos)		2,9% menos (desde 4,3% menos hasta 1,4% menos)		Casirivimab e imdevimab podría disminuir la ventilación mecánica invasiva en pacientes seronegativos.	
		Baja ⊕⊕○○			
Admisión hospitalaria (pacientes con COVID-19 no severa)	4,2% menos (desde 5% menos hasta 3% menos)	5,3% menos (desde 6,1% menos hasta 4,1% menos)		Casirivimab e imdevimab probablemente disminuye la admisión hospitalaria en pacientes con COVID-19 no severa.	
	Alta ⊕⊕⊕⊕	Moderada ⊕⊕⊕○			
Mejoría clínica al día 7-28 (resolución de síntomas)	2 días menos (desde 4 días menos hasta 1 día menos)	3,6% más (desde 2,4% menos hasta 9,7% más)		Casirivimab e imdevimab probablemente disminuye el tiempo a la mejoría clínica.	
	Alta ⊕⊕⊕⊕	Moderada ⊕⊕⊕○			

Mejoría clínica al día 7-28 (seronegativos)		7,3% más (desde 0,6% más hasta 15,2% más)		Casirivimab e imdevimab probablemente disminuye el tiempo a la mejoría clínica en pacientes seronegativos.	
		Moderada ⊕⊕⊕○			
Infección sintomática (pacientes expuestos a SARS-COV-2)		3,8% menos (desde 4,8% menos hasta 2,4% menos)		Casirivimab e imdevimab reduce infección sintomática en pacientes expuestos a SARS-COV-2.	
		Alta ⊕⊕⊕⊕			
Eventos adversos graves	0,2% menos (desde 1,2% menos hasta 0,9% más)	6,8% menos (desde 7,9% menos hasta 5,4% menos)	1,8% menos (desde 2,1% más hasta 4,2% más)	Casirivimab e imdevimab probablemente no tenga efecto sobre los eventos adversos graves.	
	Baja ⊕⊕○○	Moderada ⊕⊕⊕○	Moderada ⊕⊕⊕○		

Consideraciones de subgrupo

De acuerdo con la revisión sistemática viva de PAHO, se identificaron cinco ECA que incluyeron 17.609 pacientes en los que REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 de aparición reciente. El ensayo RECOVERY fue el más grande, incluyó pacientes graves a críticos y reportó diferencias efecto en pacientes seronegativos al inicio del estudio. Los otros tres estudios que incluyeron pacientes leves con enfermedad de aparición reciente y personas expuestas con PCR negativa.

En pacientes seronegativos con enfermedad grave a crítica, REGEN-COV probablemente reduce la mortalidad y aumenta la resolución de los síntomas y el tiempo para la mejoría clínica. En pacientes con enfermedad leve de inicio reciente, REGEN-COV probablemente reduce las hospitalizaciones y el tiempo hasta la aparición de síntomas y la resolución de los mismos sin aumentar los eventos adversos graves, y en individuos expuestos asintomáticos REGEN-COV reduce la incidencia de infecciones sintomáticas. La certeza de la evidencia fue alta para infecciones sintomáticas y de baja a moderada, debido a la imprecisión y evidencia indirecta, para los resultados restantes.

En pacientes con enfermedad leve de comienzo reciente, REGEN-COV probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves, y en personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, reduce las infecciones sintomáticas. La certeza en la evidencia es alta para infecciones sintomáticas y de baja a moderada por información indirecta e imprecisión para los restantes desenlaces.

Un estudio que comparó REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) con bamlanivimab con o sin etesevimab en pacientes con diagnóstico leve y factores de riesgo para enfermedad grave notificó ausencia de diferencias importantes en las hospitalizaciones.

En pacientes con enfermedad grave o crítica y anticuerpos negativos, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas. (certeza moderada ⊕⊕⊕○)

En pacientes con enfermedad leve de comienzo reciente, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves (certeza moderada ⊕⊕⊕○), y en personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, reduce las infecciones sintomáticas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología no se encuentra disponible en Argentina y no se ha solicitado su inscripción en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al momento de la fecha de realización del presente informe.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en un comunicado emitido en septiembre de 2021, agradece la adición de otra terapia al arsenal mundial contra COVID-19, pero insta a las empresas productoras y a los gobiernos a abordar el alto precio y la producción limitada de la combinación de anticuerpos Regeneron y garantizar un manejo seguro y adecuado del medicamento. El comunicado continúa “dado el alto costo y la baja disponibilidad de la terapia combinada, UNITAID está negociando con Roche Pharmaceutical, que actualmente fabrica el medicamento a precios más bajos y una distribución equitativa en todas las regiones, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. La OMS también está en conversaciones con la empresa para la donación y distribución del medicamento a través de UNICEF, siguiendo un criterio de asignación establecido por la OMS”. La OMS también pide “que se comparta tecnología para permitir la fabricación de versiones biosimilares para que todos los pacientes que puedan necesitar este tratamiento tengan acceso a él”. Además existen “desafíos de viabilidad relacionados con los anticuerpos, como en la administración intravenosa; basado en los ensayos con pacientes no graves y graves/críticos. En el ámbito ambulatorio, esto puede ser un desafío y, por tanto, la administración subcutánea puede ser una opción a la dosis más baja. La administración requiere clínicas especializadas y necesitará cantidades adecuadas de anticuerpos, así como personal capacitado para garantizar la administración segura y eficaz del fármaco”.²⁶

La OMS también advierte que para no exacerbar la inequidad en salud y la disponibilidad limitada de la terapia, los pacientes que no son graves y tienen un mayor riesgo de hospitalización deben ser tratados y aquellos que son graves o críticos con estado seronegativo (aquellos que no han desarrollado anticuerpos naturales contra COVID-19 determinado a través de pruebas rápidas precisas) también deben serlo; ya que estos dos grupos de pacientes son los que más se beneficiarán del tratamiento.²⁶

El casirivimab e imdevimab no se encuentra disponible en Argentina o aprobado por ANMAT para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ni para otras afecciones distintas. Existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia en nuestro contexto, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países.

RECOMENDACIONES

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
WHO ¹⁴	<p>Para pacientes con COVID-19 no grave (que no cumplen los criterios de infección grave o crítica) sugerimos el tratamiento con casirivimab e imdevimab, condicionado a aquellos con mayor riesgo de hospitalización.*</p> <p>Para pacientes con COVID-19 grave o crítica sugerimos tratamiento con casirivimab e imdevimab, con la condición de que el paciente tenga estado seronegativo.**</p>	Condicional	
IDSA ¹³	Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave , el panel de directrices de la IDSA sugiere bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab o sotrovimab en lugar de ningún tratamiento con anticuerpos neutralizantes.	Condicional	
Guías Australianas ¹¹	Considere el uso de casirivimab más imdevimab en pacientes seronegativos hospitalizados con COVID-19 de moderado a crítico.	Condicional	

*Mientras que casirivimab e imdevimab logran una reducción sustancial del riesgo relativo de hospitalización, el beneficio absoluto será trivial o sin importancia en términos absolutos para todos, excepto para aquellos con mayor riesgo para los que la intervención debe reservarse. El panel identificó un riesgo superior al 10% de ser hospitalizado por COVID-19 para representar un umbral en el que la mayoría de las personas quiere ser tratado con casirivimab e imdevimab. En ausencia de herramientas creíbles para predecir el riesgo de hospitalización en personas infectadas con COVID-19, las características típicas de las personas con mayor riesgo incluyen la falta de vacunación, las personas mayores o aquellas con inmunodeficiencias y/o enfermedades crónicas (p. ej. diabetes).

** Con los beneficios de casirivimab e imdevimab observados sólo en pacientes con estado seronegativo, los médicos deberán identificar estos pacientes mediante pruebas confiables disponibles en el punto de atención para aplicar adecuadamente esta recomendación. El tratamiento con casirivimab e imdevimab se suma al tratamiento estándar actual (incluye corticosteroides y bloqueantes de receptores de IL-6).

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave) y en pacientes con COVID-19 severo o crítico con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).

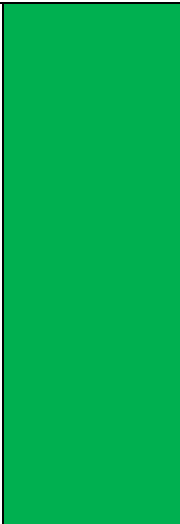
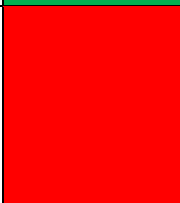

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible muestra en pacientes con enfermedad moderada a crítica con anticuerpos negativos, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas. En pacientes con enfermedad leve de comienzo reciente por su parte, casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves. En personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, casirivimab e imdevimab reduce las infecciones sintomáticas.

El casirivimab e imdevimab no se encuentra disponible en Argentina o aprobado por ANMAT para el tratamiento de pacientes con COVID-19 ni para otras afecciones distintas. Se identificaron barreras mayores para su implementación en el contexto de nuestro país, que implicarían tanto la dificultad en la provisión y distribución en un contexto de alta demanda, como así también un costo comparativo muy elevado. Existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave) y en pacientes con COVID-19 severo o crítico con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	<p>En pacientes con COVID-19 grave o crítica y anticuerpos negativos, la combinación casirivimab + imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas (certeza moderada ⊕⊕⊕○).</p> <p>En pacientes con COVID-19 leve o de comienzo reciente, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves (certeza moderada ⊕⊕⊕○); en personas asintomáticas y expuestas a SARS-CoV-2 podría reducir las infecciones sintomáticas (certeza baja ⊕⊕○○).</p>	
Implementación: barreras y costo comparativo	<p>Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países.</p>	
Recomendaciones	<p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave, con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave) y en pacientes con COVID-19 severo o crítico con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).</p>	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

En pacientes con COVID-19 leve de comienzo reciente, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduce las hospitalizaciones y mejora el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar el riesgo de eventos adversos graves (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países. Estas barreras podrían ser aún mayores en una población objetivo más elevada.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 no grave, pero con alto riesgo de hospitalización (riesgo de progresión a enfermedad grave).

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

En pacientes con COVID-19 grave o crítica y anticuerpos negativos, la combinación de casirivimab e imdevimab probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

Se identificaron barreras mayores para su implementación, existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones uniformemente a favor y de forma condicional en cuanto al uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en pacientes con COVID-19 severa o crítica con la condición de estado de ausencia de anticuerpos (seronegatividad).

PERSONAS EXPUESTAS A SARS-COV-2

En personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, la combinación de casirivimab e imdevimab reduce las infecciones sintomáticas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).

Se identificaron barreras mayores para su implementación y existen dudas acerca del impacto en la equidad y la disponibilidad de esta terapia, debido a su alto precio y su limitada producción en otros países. Estas barreras podrían ser aún mayores en una población objetivo tan amplia.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas no abordan el uso de la combinación de casirivimab e imdevimab en este escenario clínico.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.
3. Pan, H. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;384(6):497-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
4. Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369:1014-1018.
5. Copin R, Baum A, Wloga E, et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021 June 5 (Epub ahead of print).
6. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 2021;593:130-135.
7. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-251.
8. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV antibody cocktail in outpatients with Covid-19. June 12, 2021 Disponible en :<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21257915v1>. Accessed October 9, 2021.
9. Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). Tarrytown, NY: Regeneron, 2021 Disponible en: <https://www.regeneron.com/downloads/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>. Accessed October 9, 2021.
10. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
11. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.
12. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso colchicina como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/material-de-descarga/>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.
13. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
14. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.

15. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
16. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://www.iclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.iclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext).
17. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
18. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Martinez JPD, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021;374:n2231.
19. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
20. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed October 9, 2021.
21. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 May [cited 2021 May 24]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.19.21257469>. Accessed October 9, 2021.
22. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Jun [cited 2021 Jun 21]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.15.21258542>. Accessed October 9, 2021.
23. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Jun [cited 2021 Jun 21]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.14.21258569>. Accessed October 9, 2021.
24. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 4;NEJMoa2109682.
25. McCreary EK, Bariola JR, Minnier T, Wadas RJ, Shovel JA, Albin D, et al. A Learning Health System Randomized Trial of Monoclonal Antibodies for Covid-19 [Internet]. *Pharmacology and Therapeutics*; 2021 Sep [cited 2021 Sep 13]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.09.03.21262551>. Accessed October 9, 2021.

26. On new recommendation for treatment of COVID-19 patients: WHO calls for equitable access to casirivimab and imdevimab for COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Oct 4]. Available from: <https://www.who.int/news/item/24-09-2021-on-new-recommendation-for-treatment-of-covid-19-patients-who-calls-for-equitable-access-to-casirivimab-and-imdevimab-for-covid-19>. Accessed October 9, 2021.

argentina.gob.ar/salud