



Anticuerpos Monoclonales en COVID 19
Casirivimab+Imdevimab

Centro de Evaluación de la Evidencia para las
Decisiones en Salud

Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia de Salud e Innovación
Presidencia de Operaciones y Gestión
Sanitaria



Tabla de contenido

RESUMEN EJECUTIVO	4
METODOLOGÍA	4
ANTECEDENTES	5
TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES	5
COVID-19	5
PICOTS DE LA EVALUACIÓN	7
ESTUDIOS CLÍNICOS	8
RESULTADOS	10
REACCIONES ADVERSAS	10
RESULTADOS CLÍNICOS	11
AUTORIZACION PARA USO DE EMERGENCIA (FDA, 2020):	20
ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SARS-COV-2 Y VARIANTES DE INTERÉS DEL SARS-COV-2	20
CONCLUSIONES:	20
CONSIDERACIONES ADICIONALES	21
REFERENCIAS	22
}	25
ANEXOS	26
ANEXO 1 EVALUACIÓN GRADE DE ARTÍCULOS DE WEINREICH ET AL.	26
ANEXO 2. ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	27
ANEXO 3. CATWOE	27
ANEXO 5. TOXICIDAD	28

ANEXO 6. CALIDAD DE VIDA	28
ANEXO 7. ANÁLISIS INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORTALIDAD Y MORBILIDAD	29
ANEXO 8. ANÁLISIS PESTLEE (POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO, LEGAL, ÉTICO Y ECOLÓGICO).....	29

Título	Evaluación de Tecnología en Salud: Anticuerpos Monoclonales Casirivimab e Indevimab en pacientes con diagnóstico de COVID-19
Código de identificación	03032021ELIH
Área solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de solicitud	17/02/2021
Fecha de respuesta	03/03/2021
Fecha de actualización	19/05/2021
Fecha de actualización	15/06/2021
Fecha de actualización	31/10/2021

Resumen Ejecutivo

La FDA ha aprobado el uso de emergencia en Estados Unidos de la combinación de anticuerpos monoclonales *Casirivimab+Imdevimab* en el manejo de pacientes con COVID-19 leve/moderado (1). La certeza en la evidencia para todas las personas no hospitalizadas es baja y para las personas hospitalizadas es de muy baja a moderada calidad. En consecuencia, consideramos que la evidencia actual es insuficiente para emitir conclusiones significativas con respecto al tratamiento con anticuerpos monoclonales (mAb) neutralizantes del SARS-CoV-2. Se necesitan más estudios y datos a largo plazo para confirmar o refutar estos hallazgos, y para comprender cómo la aparición de variantes del SARS-CoV-2 puede afectar la eficacia de los mAb neutralizantes del SARS-CoV-2.

Metodología

Se realiza una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud y matriz de análisis de decisión multi-criterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

Los siguientes son los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
5. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología. (Anexo)

6. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)
7. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)
11. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología (Anexo)
12. Establecer la Sobrevivencia aportada por la tecnología a los pacientes. (Anexo)
13. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)
14. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

Antecedentes

Terapia con anticuerpos monoclonales

La inmunoterapia bien sea en la forma de vacunas o anticuerpos ha sido exitosa en enfermedades virales (2). El uso de plasma convaleciente se basa en la efectividad de los anticuerpos. El usar mAb es implementar el mismo principio del plasma, sólo que de una forma más predecible en cuanto a la cantidad de anticuerpos presentes y su composición. Los anticuerpos monoclonales se empezaron a producir desde 1975, aprobándose solo para uso comercial a partir de 1986 (3). Los anticuerpos monoclonales se utilizan para unirse a una sustancia específica del organismo. Esta unión es muy versátil y puede imitar, bloquear o provocar cambios para activar mecanismos precisos, y proporcionar una intervención terapéutica eficaz con un tratamiento muy específico para las enfermedades (4). La premisa sobre la que se usan los anticuerpos monoclonales en enfermedades como el COVID-19 es que pueden detectar la región epitópica de las partículas extrañas del virus bloqueándola, y con ello pueden reducir la proliferación del virus y la gravedad de la enfermedad (4).

Existe el riesgo teórico de que la administración de anticuerpos pueda atenuar la respuesta inmunitaria endógena al SARS-CoV-2 y hacer que los pacientes sean más susceptibles a la reinfección (5,6).

COVID-19



El COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (7). El COVID-19 tiene un amplio espectro de gravedad que va desde una forma asintomática hasta un síndrome respiratorio agudo grave que requiere ventilación mecánica (8). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una escala de progresión clínica del COVID-19 que se usa de forma adicional para valorar el impacto de las estrategias terapéuticas (9).

Figura 1. Estadios de progresión de COVID-19 según OMS

Estado	Descriptor	Puntuación
No Infectado	No infectado; no se detecta ARN viral	0
Enfermedad leve ambulatoria	Asintomático; ARN viral detectado	1
	Sintomático; independiente	2
	Sintomático; necesita asistencia	3
Hospitalizado: enfermedad moderada	Hospitalizado; sin oxigenoterapia*	4
	Hospitalizado; oxígeno por máscara o cánulas nasales	5
Hospitalizados: enfermedades graves	Hospitalizado; oxígeno por VNI o alto flujo.	6
	Intubación y ventilación mecánica, pO ₂ /FiO ₂ ≥150 o SpO ₂ /FiO ₂ ≥200	7
	Ventilación mecánica pO ₂ /FiO ₂ <150 (SpO ₂ /FiO ₂ <200) o vasopresores	8
	Ventilación mecánica pO ₂ /FiO ₂ <150 y vasopresores, diálisis o ECMO	9
Muerte	Muerte	10

Fuente: WHO (2020). ECMO= oxigenación por membrana extracorpórea. FiO₂=fracción de oxígeno inspirado. VNI=ventilación no invasiva. pO₂=presión parcial de oxígeno. SpO₂=saturación de oxígeno. *Si está hospitalizado sólo para el aislamiento, registrar el estado como para un paciente ambulatorio (9).

Descripción de la tecnología.

El casirivimab (REGN 10933) junto con el imdevimab (REGN 10987) es una combinación de anticuerpos derivados de ratones humanizados VelocImmune® además de muestras de sangre de pacientes que se recuperaron de COVID-19. El casirivimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se dirige al dominio de unión al receptor de la proteína spike del SARS-CoV-2; una proteína que desempeña un papel importante en la adhesión, fusión y entrada del virus en la célula. Junto con el imdevimab, el casirivimab neutraliza la proteína spike del SARS-CoV-2. El casirivimab, un anticuerpo monoclonal

(mAb) de inmunoglobulina G-1 (IgG1) humana, es un heterotetrámero covalente formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras producido mediante tecnología de ADN recombinante en cultivos de suspensión de células de ovario chino (CHO) y tiene un peso molecular aproximado de 145,23 kDa (5,6).

El casirivimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido, en una vial monodosis para perfusión intravenosa tras dilución, disponible como solución de 300 mg/2,5 mL (120 mg/mL) o de 1.332 mg/11,1 mL (120 mg/mL) y debe administrarse con imdevimab(5,6).

Por otra parte, el Imdevimab, un mAb IgG1 humano, es un heterotetrámero covalente formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras producido por tecnología de ADN recombinante en cultivo de suspensión de células de ovario chino (CHO) y tiene un peso molecular aproximado de 144,14 kDa. El imdevimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido, en una vial monodosis para perfusión intravenosa tras dilución, disponible como solución de 300 mg/2,5 mL (120 mg/mL) o de 1.332 mg/11,1 mL (120 mg/mL) y debe administrarse con casirivimab (5,6).

El casirivimab (IgG1 κ) y el imdevimab (IgG1 λ) son dos mAbs humanos recombinantes no modificados en las regiones FC. Para lograr su efecto el casirivimab e imdevimab se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga (RBD) del SARS-CoV-2 con constantes de disociación $KD = 45,8 \text{ pM}$ y $46,7 \text{ pM}$, respectivamente. Casirivimab, imdevimab y la combinación de casirivimab + imdevimab bloquearon la unión del RBD al receptor humano ACE2 con valores de IC_{50} de $56,4 \text{ pM}$, 165 pM y $81,8 \text{ pM}$, respectivamente (5,6). Una medida de IC_{50} nos indica la concentración a la que un fármaco es capaz de inhibir un proceso biológico concreto en un 50%.

PICOTS de la Evaluación

Población: personas con enfermedad de COVID-19 diagnosticada

Intervención: uso de casirivimab e imdevimab (Regeneron)

Comparador: otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico y no hacer nada.

Outcomes: carga viral, progresión de la enfermedad, calidad de vida, toxicidad.

Tiempo: dada la naturaleza nueva del medicamento se incluyen estudios de cualquier duración.

Settings (Ambientes): se incluyen manejo ambulatorio (consultorio y casa), así como hospitalización.

Estudios Clínicos

Al revisar la evidencia sobre el casirivimab + imdevimab se encontraron 17 estudios clínicos registrados en la plataforma de Clinical Trials (Tabla 1)

Tabla 1. Estudios clínicos en proceso de ejecución registrados en Clinical Trials

Rank	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	COVID-19 Study Assessing the Virologic Efficacy of REGN10933+REGN10987 Across Different Dose Regimens in Adult Outpatients With SARS-CoV-2 Infection	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: REGN10933+REGN10987 combination therapy Drug: Placebo
2	COVID-19 Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of REGN14256+Imdevimab for the Treatment of COVID-19 Adult and Adolescent Patients Without Risk Factors for Progression to Severe Disease	Not yet recruiting	No Results Available	SARS-CoV-2	Drug: REGN14256 Drug: imdevimab Drug: casirivimab + imdevimab Drug: Placebo
3	Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for Hospitalized Adult Patients With COVID-19	Completed	No Results Available	COVID-19	Drug: REGN10933+REGN10987 combination therapy Drug: Placebo
4	Compassionate Use of REGN-COV2 for the Treatment of COVID-19	Available	No Results Available	Covid19	Drug: REGN10933+REGN10987 combination therapy
5	Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Repeated Subcutaneous Doses of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (REGN10933+REGN10987) in Adult Volunteers as Related to COVID-19	Active, not recruiting	No Results Available	Healthy Chronic Stable Illness	Drug: REGN10933+REGN10987 Drug: Placebo

6	Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: casirivimab+imdevimab combination therapy
7	COVID-19 Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults and Adolescents Who Are Household Contacts to an Individual With a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay	Completed	No Results Available	Healthy Participants	Drug: REGN10933 + REGN10987 Drug: Placebo
8	Treatment of Nosocomial COVID-19	Recruiting	No Results Available	Covid19 Nosocomial Infection SARS-CoV2 Infection	Drug: Anti-SARS-CoV-2 mAb
9	Finding Treatments for COVID-19: A Trial of Antiviral Pharmacodynamics in Early Symptomatic COVID-19 (PLATCOV)	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Favipiravir Drug: Monoclonal antibodies Drug: Ivermectin Other: No treatment Drug: Remdesivir
10	Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19	Completed	Has Results	COVID-19	Drug: Sarilumab Drug: Placebo
11	COVID-19 Administration of Single-Dose Subcutaneous or Intramuscular Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in High-Risk Pediatric Participants Under 12 Years of Age	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: casirivimab and imdevimab
12	COVID-19 Study of Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous Anti-Spike(s) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies (Casirivimab+Imdevimab) for the Treatment of Pediatric Patients Hospitalized Due to COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: casirivimab+imdevimab

13	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy	Recruiting	No Results Available	Severe Acute Respiratory Syndrome	Drug: Lopinavir-Ritonavir Drug: Corticosteroid Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Biological: Convalescent plasma Drug: Tocilizumab Biological: Immunoglobulin Drug: Synthetic neutralising antibodies Drug: Aspirin Drug: Colchicine Drug: Baricitinib Drug: Anakinra Drug: Dimethyl fumarate Drug: High Dose Corticosteroid Drug: Empagliflozin
14	Sarilumab COVID-19	Completed	Has Results	Corona Virus Infection	Drug: Sarilumab SAR153191 Drug: Placebo
15	COVID-19 Study to Assess Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Moderna mRNA-1273 Vaccine Administered With Casirivimab+Imdevimab in Healthy Adult Volunteers	Recruiting	No Results Available	Healthy Chronic Stable Illness	Drug: REGN10933+REGN10987 Biological: Moderna mRNA-1273 vaccine
16	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Casirivimab+Imdevimab (Monoclonal Antibodies) for Prevention of COVID-19 in Immunocompromised Adolescents and Adults	Not yet recruiting	No Results Available	Immunocompromised	Drug: casirivimab+imdevimab Drug: Placebo
17	ACTIV-2: A Study for Outpatients With COVID-19	Recruiting	No Results Available	Coronavirus Covid19	Biological: bamlanivimab Drug: Placebo (IV) Biological: BR11-196/BR11-198 Biological: AZD7442 (IV) Biological: AZD7442 (IM) Drug: SNG001 Drug: Camostat Drug: Placebo (IM) Drug: Placebo (Inhaled solution) Drug: Placebo (oral tablet) Biological: BMS-986414 + BMS-986413 Drug: Placebo (SC injections) Biological: SAB-185 (3,840 Units/kg) Biological: SAB-185 (10,240 Units/kg) Drug: CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB

Fuente: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=REGN&cntry=&state=&city=&dist=>

Resultados

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas no fueron peores con el uso del casirivimab más imdevimab cuando se compara con el placebo.

Eventos adversos graves y eventos adversos de especial interés en la población de seguridad.

Evento	REGN-COV2			Placebo
				(N=93)
	2.4 g	8.0 g	Combinados	
	(N=88)	(N=88)	(N=176)	

Cualquier acontecimiento adverso grave	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Cualquier evento adverso de interés especial*	0	2 (2)	2 (1)	2 (2)
Cualquier acontecimiento adverso grave de especial interés*	0	0	0	0
Reacción relacionada con la infusión de grado ≥ 2 en un plazo de 4 días	0	2 (2)	2 (1)	1 (1)
Reacción de hipersensibilidad de grado ≥ 2 en un plazo de 29 días	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Acontecimientos adversos que se produjeron o empeoraron durante el periodo de observación†				
Evento de grado 3 o 4	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
Evento que condujo a la muerte	0	0	0	0
Evento que condujo a la retirada del ensayo	0	0	0	0
Evento que condujo a la interrupción de la infusión*	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Fuente: Weinreich et al. (10)

Resultados Clínicos

Casirivimab+Imdevimab en población ambulatoria. Weinreich et al.(10), corresponde al análisis interino del ensayo doble ciego, controlado con placebo (n: 275), en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado. Corresponde a la Fase 1-2 del programa de desarrollo del medicamento. El desenlace primario definido para el estudio es el promedio ponderado en el tiempo de la carga viral en frotis nasofaríngeo. Como desenlace secundario se utiliza el número de visitas médicas relacionadas con el COVID-19.

Los resultados del estudio muestran una reducción de la carga viral hacia el día 7 en la población tratada. También se detectó una reducción en el número de visitas médicas en el grupo que recibió la combinación de anticuerpos.

Este ensayo no está diseñado para determinar la efectividad clínica del medicamento en estudio. No es claro el significado clínico de la reducción en la carga viral y la interpretación de la reducción en el número de visitas al médico es dudoso por el escaso número de estos eventos en todos los brazos del estudio(6,10) (Tabla 2).

El 09 de junio de 2021 se publicaron en preprint los resultados finales de este ensayo de la fase 1/2 que incluyeron 799 pacientes: 275 (grupo 1) y 524 (grupo 2), que ratificó los resultados reportados anteriormente. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a placebo, 2400 mg de REGEN-COV o 8000 mg de REGEN-COV. La proporción de pacientes con ≥ 1 visita asistida por un médico (MAV) relacionada con Covid-19 hasta el día 29 se evaluó en el grupo 1 + 2. La reducción media ponderada en el tiempo de la carga viral (log10 copias / ml) hasta el día 7 fue significativamente mayor con REGEN-COV (grupos de dosis combinados de 2400 mg + 8000 mg) que con placebo en pacientes con carga viral basal >

107 copias / ml (criterio de valoración primario preespecificado): -0,68 (IC del 95%, -0,94 a -0,41; $P < 0,0001$). Esta reducción fue de -0,73 ($P < 0,0001$) en los pacientes con anticuerpos séricos negativos y de -0,36 ($P = 0,0003$) en la población general. Las proporciones de pacientes con ≥ 1 MAV relacionado con Covid-19 fueron del 2,8% (12/434) con REGEN-COV frente al 6,5% (15/231) con placebo ($p = 0,024$; reducción del riesgo relativo = 57%), con mayores reducciones del riesgo de MAV en pacientes con ≥ 1 factor de riesgo de hospitalización (71%). Los eventos adversos fueron similares en todos los grupos(11) (Tabla 2).

Regeneron Pharmaceuticals (12), anunció (23 marzo 2021) los primeros resultados del ensayo que evalúa un tratamiento para pacientes con COVID-19, no hospitalizados ($n = 4.567$), resultados que posteriormente fueron publicados en preprint el 6 de junio del 2021. Este ensayo definitivo de fase 3 en pacientes con COVID-19 de alto riesgo alcanzó su criterio de desenlace principal, mostrando que el REGEN-COV™ (casirivimab con imdevimab) redujo significativamente el riesgo de hospitalización o muerte en un 70.4% (1200 mg por vía intravenosa [IV]) y el 71.3% (2400 mg IV) en comparación con el placebo. REGEN-COV también mostró capacidad de reducción de la duración de los síntomas(12,13) (Tabla 2).

Casirivimab+Imdevimab en población ambulatoria en pacientes asintomáticos con contacto de casos positivos de COVID-19: otro ensayo clínico fase III (preprint publicado 14 junio 2021) evaluó el tratamiento temprano de adultos y adolescentes asintomáticos, con SARS-CoV-2-positivo y con REGEN-COV subcutáneo. Personas de 12 años fueron elegibles si se identificaban dentro de las 96 horas posteriores al diagnóstico de un contacto en el hogar como SARS-CoV-2-positivo; 314 fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1200 mg de REGEN-COV subcutáneo o placebo. El desenlace principal fue la proporción de participantes infectados sin evidencia de inmunidad previa (es decir, SARS-CoV-2-RT-qPCR-positivo/seronegativo) que posteriormente desarrollaron Covid-19 sintomático durante un período de evaluación de eficacia de 28 días. Se evidenció que el tratamiento con 1200 mg de REGEN-COV subcutáneo evitó significativamente la progresión de enfermedad asintomática a sintomática en comparación con placebo (reducción del riesgo relativo del 31,5%; 29/100 [29,0%] frente a 44/104 [42,3%], respectivamente; $P = 0,0380$). REGEN-COV también redujo la carga poblacional general de semanas de carga viral alta (reducción del 39,7% frente a placebo; 48 frente a 82 semanas totales; $P = 0,0010$) y de

semanas sintomáticas (reducción del 45,3% frente a placebo; 89,6 frente a 170,3 totales semanas; $P = 0,0273$), este último corresponde a una reducción de aproximadamente 5,6 días por participante sintomático. Seis participantes tratados con placebo tuvieron una hospitalización relacionada con Covid-19 o una visita a la sala de emergencias versus ninguna para los que recibieron REGEN-COV. La proporción de participantes que recibieron placebo y que tuvieron ≥ 1 eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 48,1% en comparación con el 33,5% de los que recibieron REGEN-COV, incluidos los relacionados con Covid-19 (39,7% frente a 25,8%, respectivamente) o no relacionados con Covid-19 (16,0% frente a 11,0%, respectivamente) (14).

Tabla 2. Resumen de estudios Clínicos

Diseño	Métodos	Resultados	Conclusiones
REGN10933 (Casirivimab) más REGN10987 (Imdevimab) versus placebo en pacientes ambulatorios con COVID-19 (R10933-10987-COV-2067 Análisis intermedio) (9)			
ECA doble ciego de fase 1 y 2 en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado (n = 275 Grupo 1) Weinreich et al.(9)	<p>Crterios clave de inclusión: Inicio de los síntomas del COVID-19 ≤ 7 días antes de la aleatorización SpO2 $\geq 93\%$ en aire ambiente Crterios de exclusión clave: Hospitalización antes o en la aleatorización por COVID-19 Uso previo, actual o futuro planificado de cualquiera de los tratamientos especificados en el protocolo (por ejemplo, COVID-19 CP, IVIG para cualquier indicación) Intervenciones: Infusión intravenosa única de: CAS más 2.400 mg de IMD (1.200 mg de CAS y 1.200 mg de IMD), CAS más 8.000 mg de IMD (4.000 mg de CAS y 4.000 mg de IMD), o Placebo Administrado ≤ 3 días después de recibir un resultado positivo en una prueba virológica de SARS-CoV-2 Variable principal: Cambio de TWA en NP VL desde el inicio hasta el día 7 en participantes con estado de anticuerpos séricos negativo al inicio</p>	<p>Número de participantes: Todas las dosis de CAS más EMI (n = 182): CAS más IMD 2.400 mg (n = 92) CAS más IMD 8.000 mg (n = 90) Placebo (n = 93) Características de los participantes: La mediana de edad fue de 44 años (rango 35-52 años). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 3 días. Estado basal de anticuerpos séricos: Positivo: 45% de los participantes Negativo: 41% de los participantes Desconocido: 14% de los participantes Resultados primarios: Criterio de valoración principal evaluado en un conjunto de análisis completo modificado de participantes con virus detectable al inicio del estudio (n = 221). El cambio de TWA en NP VL en el día 7 fue mayor entre los participantes que recibieron CAS más IMD (-1,74 \pm 0,11 log10 copias / ml; IC del 95%, -1,95 a -1,53) que entre los que recibieron placebo (-1,34 \pm 0,13 log10 copias / ml; IC del 95%, -1,60 a -1,08). Entre los participantes con un estado de anticuerpos sérico negativo al inicio del estudio, el cambio de TWA en VL fue mayor entre los que recibieron CAS más IMD (-1,94 \pm 0,13 log10 copias / ml; IC del 95%, -2,20 a -1,67) que entre los que recibieron placebo (-1,37 \pm 0,20 log10 copias / ml; IC del 95%, -1,76 a -0,98). Resultados secundarios: El porcentaje de participantes que tuvieron visitas médicas relacionadas con COVID-19 dentro de los 28 días de tratamiento</p>	<p>Limitaciones: Sin pruebas formales de hipótesis Análisis intermedio Número relativamente pequeño de participantes en cada brazo Estos datos representan solo un subconjunto de participantes descritos en CAS más IMD Escaso número de visitas médicas. Interpretación: En comparación con el placebo, una sola infusión de CAS más IMD mostró una reducción de la VL en el día 7 entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve o moderado. El porcentaje de participantes con visitas médicas fue menor en los brazos de CAS más IMD que en el brazo de placebo, pero el número de eventos en cada brazo fue pequeño. CAS más IMD puede tener un efecto mayor en pacientes que son negativos a anticuerpos séricos, pero se necesita más investigación. Debido al pequeño número de eventos clínicos, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio clínico de CAS más IMD de este estudio.</p>

	<p>Criterios de valoración secundarios:</p> <p>Visitas médicas relacionadas con COVID-19, incluida la hospitalización o el servicio de urgencias, atención de urgencia o visita al consultorio médico / telemedicina dentro de los 28 días posteriores al tratamiento</p> <p>Seguridad</p> <p>Mejoría de los síntomas</p>	<p>fue menor en los brazos de CAS más EMI que en el brazo de placebo: Todas las dosis de CAS más IMD: 6 de 182 (3%) Placebo: 6 de 93 (6%) Entre los participantes con un estado de anticuerpos sérico negativo al inicio del estudio, el porcentaje de los que tuvieron visitas médicas relacionadas con COVID-19 dentro de los 28 días de tratamiento fue menor en los brazos de CAS más IMD: Todas las dosis de CAS más IMD: 5 de 80 (6%) Placebo: 5 de 33 (15%) El perfil de seguridad de CAS más IMD fue similar al perfil del placebo; Se notificaron 2 reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión de gravedad de grado 2 o superior tanto en el grupo de CAS más IMD de 8.000 mg como en el grupo de placebo. La semivida media de los anticuerpos CAS e IMD osciló entre 25 y 37 días.</p>	
<p>REGN10933 and REGN10987 (Casirivimab Plus Imdevimab) Versus Placebo in Outpatients With COVID-19 (R10933-10987-COV-2067 Trial)</p>			
<p>ECA doble ciego de fase 1 y 2 en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado (n = 799)</p> <p>Preprint ECA doble ciego de fase 1 y 2 en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado (n = 275 Grupo 1) +(n = 524 Grupo 2) Weinreich et al(11).</p>	<p>Criterios clave de inclusión:</p> <p>Inicio de los síntomas del COVID-19 ≤ 7 días antes de la aleatorización</p> <p>SpO2 $\geq 93\%$ en aire ambiente</p> <p>Criterios de exclusión clave:</p> <p>Hospitalización antes o en la aleatorización por COVID-19</p> <p>Uso previo, actual o futuro planificado de cualquiera de los tratamientos especificados en el protocolo (por ejemplo, COVID-19 CP, IVIG para cualquier indicación)</p> <p>Intervenciones:</p> <p>Infusión intravenosa única de:</p> <p>CAS más 2.400 mg de IMD (1.200 mg de CAS y 1.200 mg de IMD),</p> <p>CAS más 8.000 mg de IMD (4.000 mg de CAS y 4.000 mg de IMD), o</p> <p>Placebo</p> <p>Administrado ≤ 3 días después de recibir un resultado positivo en una prueba virológica de SARS-CoV-2</p> <p>Variable principal:</p> <p>Cambio de TWA en NP VL desde el inicio hasta el día 7</p> <p>Criterios de valoración secundarios:</p>	<p>Número de participantes:</p> <p>CAS más IMD (n = 533):</p> <p>CAS más IMD 2.400 mg (n = 266)</p> <p>CAS más IMD 8.000 mg (n = 267)</p> <p>Placebo (n = 266)</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>De los 799 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 42,0 años, el 47,1% eran hombres, cuatrocientos ochenta y tres (60,5%) pacientes tenían ≥ 1 factor de riesgo para hospitalización por Covid-19, incluida la obesidad (IMC > 30; 37,3%), edad > 50 años (29,3%), enfermedad cardiovascular (20,5%) o enfermedad metabólica crónica (13,1%).</p> <p>Las características basales fueron similares entre el grupo 1 de 275 pacientes y el grupo de 524 pacientes grupo-2</p> <p>La mediana de duración de los síntomas fue de 3 días.</p> <p>Resultados primarios:</p> <p>El criterio de valoración principal se evaluó en el conjunto de análisis completo modificado de participantes con virus detectable al inicio del estudio (n = 665).</p> <p>La reducción media ponderada en el tiempo de la carga viral (log10 copias / ml) hasta el día 7 fue significativamente mayor con REGN-COV (grupos de dosis combinados de 2400 mg + 8000 mg) que con placebo en pacientes con carga viral basal > 107 copias / ml (criterio de valoración primario preespecificado): -0,68 (IC del 95%, -0,94 a -0,41; P $< 0,0001$).</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>Número relativamente pequeño de participantes en cada brazo</p> <p>Bajo número de hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencias</p> <p>Interpretación:</p> <p>En comparación con el placebo, una sola infusión de CAS más IMD mostró una reducción en NP VL en el día 7 entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve o moderado.</p> <p>La tasa combinada de hospitalización o visita al servicio de urgencias fue menor en los brazos de CAS más IMD que en el brazo de placebo, pero el número de eventos en cada brazo fue pequeño.</p> <p>Debido al pequeño número de eventos clínicos, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio clínico de CAS más IMD de este estudio. Se han informado datos adicionales de un ensayo de seguimiento, pero siguen sin publicarse.</p> <p>No han sido revisado por pares.</p>

	<p>Visitas médicas relacionadas con COVID-19, incluida la hospitalización o el servicio de urgencias, atención de urgencia o visita al consultorio médico / telemedicina dentro de los 28 días posteriores al tratamiento</p> <p>Seguridad</p> <p>Mejoría de los síntomas</p>	<p>Esta reducción fue de -0,73 (P <0,0001) en los pacientes con anticuerpos séricos negativos y de -0,36 (P = 0,0003) en la población general.</p> <p>Las proporciones de pacientes con ≥ 1 MAV relacionado con Covid-19 fueron del 2,8% (12/434) con REGEN-COV frente al 6,5% (15/231) con placebo (p = 0,024; reducción del riesgo relativo = 57%), con mayores reducciones del riesgo de MAV en pacientes con ≥ 1 factor de riesgo de hospitalización (71%). Los eventos adversos fueron similares en todos los grupos.</p> <p>En un análisis post hoc, el porcentaje de participantes que fueron hospitalizados o tuvieron una visita médica dentro de los 28 días posteriores al tratamiento:</p> <p>Todas las dosis de CAS más IMD: 8 de 434 (2%) CAS más IMD 2,400 mg: 4 de 215 (2%) CAS más IMD 8.000 mg: 4 de 219 (2%) Placebo: 10 de 231 (4%)</p> <p>En un análisis post hoc, el porcentaje de participantes con alto riesgo de progresión a COVID-19 grave y/u hospitalización que requirieron hospitalización o visita al servicio de urgencias:</p> <p>Todas las dosis de CAS más IMD: 4 de 151 (3%) Placebo: 7 de 78 (9%)</p> <p>Tiempo medio hasta la mejoría de los síntomas:</p> <p>Brazos combinados CAS más IMD: 5 días Brazo de placebo: 6 días</p> <p>El perfil de seguridad de CAS más IMD fue similar al perfil del placebo. Se informaron 4 reacciones relacionadas con la infusión de gravedad de grado 2 o superior en el brazo de CAS más IMD de 8.000 mg que dieron lugar a la interrupción permanente de la infusión en 2 participantes; Un participante tuvo una reacción anafiláctica que se resolvió con tratamiento.</p>	
<p>REGN10933 y REGN10987 (Casirivimab más imdevimab) versus placebo en pacientes ambulatorios con COVID-19 (análisis completo modificado del ensayo R10933-10987-COV-2067)</p>			
<p>Preprint ECA de fase 3, doble ciego en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado (n = 4,180 para el subconjunto de análisis completo modificado del ensayo de fase 3)</p> <p>Regeneron Pharmaceuticals,</p>	<p>Criterios clave de inclusión:</p> <p>Inicio de los síntomas del COVID-19 ≤ 7 días antes de la aleatorización</p> <p>PCR para SARS-CoV-2 positivo al inicio</p> <p>Criterios solo para el análisis completo modificado:</p> <p>≥ 18 años</p> <p>≥ 1 factor de riesgo de COVID-19 grave</p> <p>Intervenciones:</p>	<p>Número de participantes:</p> <p>CAS 600 mg más IMD 600 mg (n = 736) frente a placebo (n = 748). CAS 1200 mg más IMD 1200 mg (n = 1355) frente a placebo (n = 1341)</p> <p>Características de los participantes:</p> <p>La mediana de edad fue de 50 años. El 35% de los participantes eran hispanos/ latinos y el 5% eran negros o afroamericanos.</p> <p>La mediana de duración de los síntomas antes de la inscripción fue de 3 días (IQR 2-5 días) .4</p> <p>Resultados:</p>	<p>Hubo una reducción absoluta del 2,2% y una reducción del riesgo relativo del 70% en las hospitalizaciones o muertes por todas las causas relacionadas con COVID-19 en los participantes que recibieron 600 mg de CAS más 600 mg de IMD en comparación con los que recibieron placebo.</p>

<p>Weinreich et al (11,12)</p>	<p>Infusión intravenosa única de: CAS 600 mg más IMD 600 mg, CAS 1200 mg más IMD 1200 mg, o Placebo Desenlace: Proporción de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 29</p>	<p>Porcentaje de participantes con hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 29 (según los participantes de la cohorte modificada): 7 de 736 (1,0%) en el brazo de CAS 600 mg más IMD 600 mg frente a 24 de 748 (3,2%) en el brazo de placebo (P = 0,0024) 18 de 1355 (1,3%) en el grupo de 1200 mg de CAS más DIM 1200 mg frente a 62 de 1341 (4,6%) en el grupo de placebo (P <0,0001) Porcentaje de participantes que murieron (basado en todos los participantes del estudio): 1 de 827 (0,1%) en el brazo de 600 mg de CAS más 600 mg de IMD 1 de 1.849 (0,05%) en el brazo de 1200 mg de CAS más 1200 mg de IMD 5 de 1.843 (0,3%) en el brazo de placebo</p>	<p>Hubo una reducción absoluta del 3.3% y una reducción del riesgo relativo del 71% en las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 y las muertes por todas las causas en los participantes que recibieron CAS 1200 mg más IMD 1200 mg en comparación con los que recibieron placebo.</p> <p>Los datos de análisis completos modificados no han sido revisados por pares ni publicados. Los detalles del diseño del estudio, el seguimiento y los métodos completos son limitados.</p>
<p>Combinación subcutánea de anticuerpos REGEN-COV en la infección temprana por SARS-CoV-2</p>			
<p>ECA fase III doble ciego en pacientes ambulatorios asintomáticos con contacto de casos positivos</p> <p>Meagan et al (14)</p>	<p>Criterios de inclusión: 1. Participantes adultos de 18 años (independientemente del peso) participantes adolescentes ≥12 a <18 años, o participantes pediátricos <12 años al momento de la firma del asentimiento (el padre / tutor firma el consentimiento informado)</p> <p>2. Contacto doméstico asintomático con exposición a una persona con diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (caso índice). Para ser incluidos en el estudio, los participantes debe ser aleatorizado dentro de las 96 horas posteriores a la recopilación de los casos índice positivos Muestra de prueba de diagnóstico SARS-COV-2</p> <p>3. El participante prevé vivir en el mismo hogar con el caso índice hasta día de estudio 29</p> <p>Intervención: Al inicio del estudio (día 1), los participantes recibieron una dosis única de REGEN-COV 1200 mg o placebo mediante inyección subcutánea (SC)</p> <p>Desenlace</p>	<p>Completaron periodo de seguimiento 28 días: Placebo:105 y 44 de estos fueron seronegativos Intervención: 101 y de estos 29 fueron seronegativos</p> <p>Tratamiento con 1200 mg de REGEN-COV subcutáneo evitó significativamente la progresión de enfermedad asintomática a sintomática en comparación con placebo (reducción del riesgo relativo del 31,5%; 29/100 [29,0%] frente a 44/104 [42,3%], respectivamente; P = 0,0380).</p> <p>REGEN-COV también redujo la carga poblacional general de semanas de carga viral alta (reducción del 39,7% frente a placebo; 48 frente a 82 semanas totales; P = 0,0010) y de semanas sintomáticas (reducción del 45,3% frente a placebo; 89,6 frente a 170,3 totales semanas; P = 0,0273), este último corresponde a una reducción de aproximadamente 5,6 días por participante sintomático. Seis participantes tratados con placebo tuvieron una hospitalización relacionada con Covid-19 o una visita a la sala de emergencias versus ninguna para los que recibieron REGEN-COV.</p> <p>La proporción de participantes que recibieron placebo y que tuvieron ≥1 eventos adversos emergentes del tratamiento fue del 48,1% en comparación con el 33,5% de los que recibieron REGEN-COV, incluidos los relacionados con Covid-19 (39,7% frente a 25,8%, respectivamente) o no</p>	<p>1200 mg de REGEN-COV subcutáneo evitó la progresión de infección asintomática a sintomática, redujo la duración de la carga viral alta y síntomas, y fue bien tolerado</p> <p>Limitaciones</p> <p>No es claro como fue realizado el proceso de aleatorización. Múltiples modificaciones al registro del ECA. No publicaron el protocolo Número relativamente pequeño de participantes en cada brazo</p> <p>Los detalles del diseño del estudio, el seguimiento y los métodos completos son limitados. Análisis por protocolo</p> <p>No ha sido evaluado por pares</p>

	Eficacia: proporción de participantes que posteriormente desarrolló signos y síntomas de Covid-19 dentro de los 14 días de una RT-qPCR positiva en la línea de base o durante el período de evaluación de la eficacia	relacionados con Covid- 19 (16,0% frente a 11,0%, respectivamente).	
Influence of Social and Cultural Factors on the Decision to Consent for Monoclonal Antibody Treatment among High-Risk Patients with Mild-Moderate COVID-19.(15)			
CH retrospectiva	Incluyó 2820 pacientes adultos a los que se les ofrecieron terapias con anticuerpos monoclonales, bamlanivimab y casirivimab-imdevimab, para COVID-19 en Mayo Clinic en el Medio Oeste entre el 19/11/2020 y el 31/12/2020. Todos los pacientes con COVID-19 leve a moderado que eran elegibles para recibir terapias con anticuerpos monoclonales y fueron contactados por el equipo MATRx para educación y consentimiento durante los primeros 45 días desde el inicio del programa el 19 de noviembre de 2020. Según la decisión del paciente sobre las terapias con anticuerpos monoclonales, la población de estudio se dividió en 2 grupos: las poblaciones de aceptación y la de disminución. En virtud de la estricta guía EUA de la FDA, todos los pacientes de ambos grupos tenían al menos una afección o característica que los identificaba como de alto riesgo de progresión a COVID-19 grave y crítico.	El 59,1% (n = 1669) eligió aceptar la terapia con anticuerpos monoclonales y el 40,9% (n = 1151) eligió rechazar la oferta de tratamiento. Los pacientes eran más propensos a aceptar el tratamiento si eran blancos no hispanos, hablaban inglés, identificaban a un cónyuge o compañero de vida, tenían una afiliación religiosa y poseían más comorbilidades médicas. En general, la tasa de hospitalización de 28 días fue del 2,6% (n = 72/2820) y fue más alta entre los que declinaron (3,3%) que entre los que aceptaron la terapia con anticuerpos monoclonales (2,0%; índice de tasas = 0,62, intervalo de confianza del 95%, 0,39 -0,98).	A pesar de tener más comorbilidades, los pacientes que aceptaron tratamientos con anticuerpos monoclonales tuvieron una menor tasa de hospitalización en comparación con los pacientes que rechazaron el tratamiento. Varios factores sociales y culturales se asociaron con la decisión de rechazar la terapia, incluida la raza, el idioma, la etnia y la falta de apoyo social. Estos hallazgos pueden informar los esfuerzos de salud pública para reducir las disparidades sociales en el tratamiento de COVID-19 y aumentar la utilización de terapias con anticuerpos monoclonales en poblaciones de alto riesgo.
Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience (16)			
Carta al editor	25 pacientes trasplantados (órgano solido) recibieron Casirivimab-imdevimab vs Bamlanivimab (11). Todos COVID-10 [+]	Todos presentaron síntomas leves de COVID-19, ninguno necesito manejo hospitalario después de 15 días de seguimiento tras la infusión de C-I	Los resultados deben ser validados con RCT
Efficacy of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern (17)			
CH prospectiva	165 pacientes, Casirivimab/ imdevimab, n1= 92 vs. Balmanivimab/ etesevimab (n2= 73)	En general, el modelo multivariado de Cox revelo que la variante Gamma y los días con sintomatología fueron factores independientes asociados con mayor riesgo de hospitalización o muerte. El grupo casirivimab/imdevimab presento mejor protección en el desenlace compuesto (hospitalización o muerte a	En pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (variante Gamma), la combinación bamlanivimab/etesevimab debe ser usada con precaución porque presento mayor riesgo de progresión que la

		30 días) (HR 0.33, 95% CI 0.13–0.83, p = 0.019).	combinación Casirivimab/imdevimab.
A Comparison of SARS-COV-2 Neutralizing Antibody Therapies in High-Risk Patients with Mild to Moderate COVID-19 Disease at a Single Academic Hospital (18)			
RCT con grupos paralelos y etiqueta abierta	Bamlanivimab (n = 201) vs. Casirivimab/Imdevimab (n = 120). Desenlace principal fue hospitalización a 30 días de infusión de aMb. Los pacientes eran COVID-19[+] con PCR o prueba de anticuerpos y síntomas leves. El desenlace principal fue hospitalización a 30 días post infusión de aMb.	No se encontraron diferencias entre los dos grupos: (bamlanivimab: n = 18 of 201 [8.9%] and casirivimab/imdevimab: n = 13 de 120 [10.8%]; p = 0.57).	No hubo diferencias entre los grupos con ambos tratamientos. Los eventos adversos fueron poco frecuentes
Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab among High- Risk Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (19)			
CH prospectiva	Pacientes COVID-19 [+] (PCR o Ac) recibieron Bamlanivimab (N=2747) vs Casirivimab-Imdevimab (N=849). El desenlace principal fue hospitalización o visitas al servicio de urgencias a 30 días post infusión de aMb.	Después de ajustar por comorbilidades, no hubo diferencias por todas las causas de hospitalización atribuidas a COVID-19 [+] HR 1,4 (IC95% 0,9-2,2)	No hubo diferencias entre los dos tratamientos en pacientes con síntomas leves/moderados de COVID-19
Use of monoclonal antibody therapy for nosocomial SARS-CoV-2 infection in patients at high risk for severe COVID-19: experience from a tertiary-care hospital in Germany (20)			
Observacional de corte transversal	43 pacientes con formas agudas de COVID-19 recibieron tratamiento convencional (n=32) vs aMb (n= 11) bamlanivimab o casirivimab/imdevimab	No hubo diferencias en la duración de la hospitalización entre los dos grupos (17,3 ± 3,7 vs 13,7 ± 9,7 días, p = 0.24). No se reportaron ingresos a UCI ni muerte en los pacientes con aMb	El tratamiento con aMb presenta menos progresión de la enfermedad o muerte cuando se administra de forma temprana a pacientes con formas leves de la enfermedad
SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 (21)			
Revisión sistemática de Cochrane	Se identificaron seis RCTs que suministraron resultados para 17495 participantes	Los estudios con Casirivimab/imdevimab reportan que existe una potencial reducción en la admisión hospitalaria o muerte (4,0 gr: RR 0,43, IC95% 0,08 a 2,19; 8,0 gr: RR 0,21, IC95% 0,02 a 1,79) en formas leves de COVID-19. No hay certeza en los desenlaces para los grados 3-4. Mortalidad a 30 días o progresión clínica no fue reportada	La certeza en la evidencia de pacientes no hospitalizados es baja y para individuos hospitalizados es muy baja a moderada. Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para presentar recomendaciones significativas en el tratamiento de COVID-19 usando AmBs.
Monoclonal antibodies for treating COVID-19 (22)			
Revisión narrativa	21 estudios	NA	Las características de la población que mejor se beneficia de la terapia con aMb no están bien definidas aún.
Effectiveness of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Monoclonal Antibody Infusions in High- Risk Outpatients (23)			
CH retrospectiva	Incluyó pacientes confirmados COVID-19 con síntomas leves/moderados mínimo de 10 días de evolución. Los pacientes con aMb (n = 200) recibieron bamlanivimab o	Los pacientes tratados con mAb fueron significativamente menos propensos a ser hospitalizados o acudir al servicio de urgencias en comparación con los pacientes que no fueron tratados con mAb (13,5% frente a 40,5%; OR, 0,23 [IC95% 0,14 a 0,38]; p = <0,001). La tasa de	Entre los pacientes ambulatorios de COVID-19 de alto riesgo con síntomas leves / moderados, la administración temprana de mAbs puede reducir potencialmente la tensión

	casirivimab/imdevima fueron comparados con pacientes similares que recibieron tratamiento convencional. El resultado primario fue una combinación de hospitalizaciones y / o visitas al servicio de urgencias relacionadas con COVID-19 durante 29 días.	mortalidad fue del 0% en el grupo de mAb en comparación con el 3,5% en el grupo de control (p = 0,02). Solo 2 pacientes que recibieron mAb experimentaron un evento adverso grave que requirió tratamiento	en el sistema de atención médica durante la pandemia actual
Casirivimab/Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19 (24)			
CH retrospectiva	Se comparó una cohorte retrospectiva de 696 pacientes que recibieron casirivimab/Imdevimab con un control de propensión emparejada de 696 pacientes con manejo estándar con COVID-19 leve a moderado. El resultado primario fue la tasa de hospitalización los días 14, 21 y 28 después de la infusión.	En comparación con el control no tratado emparejado por propensión, los pacientes que recibieron casirivimab/Imdevimab tuvieron tasas de hospitalización por todas las causas significativamente más bajas el día 14 (1,3% frente a 3,3%; diferencia absoluta: 2,0%; IC95%: 0,5 a 3,7 %, día 21 (1,3% frente a 4,2%; diferencia absoluta: 2,9%; IC95%: 1,2 a 4,7%) y día 28 (1,6% frente a 4,8%; diferencia absoluta: 3,2%; IC95%: 1,4 a 5,1%). Las tasas de admisión y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en los días 14, 21 y 28 fueron igualmente bajas para los grupos tratados con anticuerpos y no tratados	Entre los pacientes de alto riesgo con COVID-19 leve a moderado, el tratamiento con casirivimab/Imdevimab se asoció con una tasa de hospitalización significativamente menor.
Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis (25)			
Revisión sistemática y meta-análisis en red	Se identificaron 4 RCTs evaluando casirivimab/imdevimab	Casirivimab/imdevimab (OR = 0,29 (IC95% 0,17 a 0,47); Diferencia de riesgo -4,2%. (Evidencia de moderada certeza)	En pacientes con COVID-19 no severo, casirivimab/imdevimab probablemente reduce la tasa de hospitalización
Monoclonal Antibody Therapy for COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients (26)			
Observacional retrospectivo	73 pacientes con trasplante de órgano sólido COVID-19 [+] recibieron terapia con aMb. Los resultados incluyeron la visita al departamento de emergencias, la hospitalización, la mortalidad y el rechazo del aoinjerto. El tipo de trasplante incluyó 41 riñón (56,2%), 13 hígado (17,8%), 11 corazón (15,1%), 4 riñón-páncreas (5,5%), 2 pulmón (2,7%), 1 corazón-hígado y 1 páncreas	Once (15,1%) pacientes tuvieron una visita al departamento de emergencias dentro de los 28 días de la infusión, incluidos 9 (12,3%) que fueron hospitalizados durante una mediana de 4 días. Un paciente requirió ingreso en la UCI por una complicación no respiratoria. Ningún paciente requirió ventilación mecánica, murió o experimentó rechazo. Ocurrieron diez eventos adversos, uno de los cuales solicitó una evaluación médica. La hipertensión se asoció con el ingreso hospitalario (p <0,05), mientras que otras características basales fueron similares. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración de anticuerpos fue de 4 días en los pacientes no hospitalizados en comparación con 6 días entre los pacientes hospitalizados (p <0,05).	El tratamiento con aMb en este estudio observacional mostro resultados favorables con efectos adversos mínimos en receptores de trasplante de órganos sólidos con COVID-19 leve a moderado. La administración más temprana de la terapia con aMb parece ser más eficaz.

Casirivimab+Imdevimab en población hospitalaria. Mediante un comunicado de prensa divulgado el 30 de octubre de 2020, Regeneron manifiesta que un comité independiente de seguimiento de datos (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) recomendó detener



un estudio que examinaba el uso de REGN-CoV (Casirivimab+Imdevimab) en pacientes hospitalizados que necesitaban oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica, debido a una posible señal de seguridad y un perfil de riesgo / beneficio desfavorable. El IDMC recomienda que se suspenda la inscripción adicional de pacientes con estos requerimientos en espera de la recopilación y análisis de más datos sobre los pacientes ya inscritos.

Autorización para Uso de Emergencia (FDA, 2020):

El 21 de noviembre de 2020, la FDA autorizó el uso de emergencia de la combinación de anticuerpos monoclonales casirivimab e imdevimab para el tratamiento del COVID-19, con base en los resultados del estudio publicado, Weinreich, et al (1,10). La EMA se encuentra revisando los datos de los pacientes reclutados en el programa de desarrollo del producto.

Anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 y variantes de interés del SARS-CoV-2

Variante B.1.1.7, según estudios de laboratorio conserva la susceptibilidad in vitro a los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 que están actualmente disponibles a través de autorización de uso de emergencia (5)

Variante B.1.351: los estudios in vitro también sugieren que la mutación K417N, que está presente en esta variante junto con la mutación E484K, reduce la actividad de casirivimab, aunque la combinación de casirivimab e imdevimab parece mantener la actividad (5)

Variante P.1: los estudios in vitro sugieren que la mutación K417T, que está presente en esta variante junto con la mutación E484K, reduce la actividad de casirivimab, aunque la combinación de casirivimab e imdevimab parece mantener la actividad(5).

Variante B.1.526, tiene la mutación E484K, los estudios in vitro sugieren que dicha mutación puede reducir la actividad de casirivimab, aunque la combinación de casirivimab e imdevimab parece mantener la actividad (5)

Conclusiones:

1. Hay poca información de desenlaces clínicos revisada por pares disponible para la evaluación de eficacia clínica de la combinación Casirivimab+Imdevimab. Sólo está disponible una publicación que incluye los resultados del análisis interino en un subgrupo de pacientes reclutados para el estudio Fase II. Se cita también la información divulgada mediante comunicado de prensa del patrocinador sobre la suspensión del tratamiento con estos anticuerpos monoclonales a pacientes hospitalizados por COVID-19.
2. El análisis interino utiliza como objetivo primario los cambios en la carga viral, pero estos cambios no son predictivos de la progresión o recuperación de la enfermedad.

El objetivo secundario del análisis interino evalúa la tasa combinada de hospitalizaciones y visitas a urgencias. Aunque esta es más baja en el grupo expuesto al Casirivimab+Imdevimab, los pocos eventos registrados en cada uno de los brazos no permiten sacar conclusiones sobre el beneficio clínico que puede brindar este tratamiento.

3. Regeneron publicó los primeros resultados del ensayo que evalúa un tratamiento para pacientes con COVID-19, no hospitalizados. Este ensayo definitivo de fase 3 en pacientes con COVID-19 de alto riesgo alcanzó su criterio de valoración principal, mostrando que el REGEN-COV™ (casirivimab con imdevimab) redujo significativamente el riesgo de hospitalización o muerte en un 70%. Sin embargo, estos datos de análisis completos modificados no han sido revisados por pares ni publicados. Los detalles del diseño del estudio, el seguimiento y los métodos completos son limitados.
4. La información disponible en este momento no permite dar recomendaciones fiables sobre el uso que se debe dar a la combinación casirivimab/imdevimab.

Consideraciones adicionales

De acuerdo con la declaración del panel de pautas de tratamiento de COVID-19 del NIH sobre la autorización de uso de emergencia de anticuerpos monoclonales Anti-SARS-CoV-2 para el Tratamiento de COVID-19 que se publicó el 8 de abril de 2021 y la más reciente actualización del 19 de octubre de 2021 (27,28), el panel recomienda el uso de la siguiente combinación de anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad, donde las terapias basadas en anticuerpos anti-SARS-CoV-2 pueden tener el mayor potencial de beneficio clínico durante las primeras etapas de la infección:

Casirivimab 1200 mg más imdevimab 1200 mg (AIIa: recomendación fuerte; evidencia: de otros ensayos aleatorizados o análisis de subgrupos de ensayos aleatorizados).

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible después de que el paciente reciba un resultado positivo en una prueba de amplificación de ácido nucleico o antígeno del SARS-CoV-2 (NAAT) y dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas.

En las regiones donde son comunes las variantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad in vitro reducida a bamlanivimab más etesevimab, algunos miembros del panel preferirían

usar casirivimab más imdevimab, aunque reconocen que no se sabe si los datos de susceptibilidad in vitro se correlacionan con los resultados clínicos.

El panel no recomienda el uso de anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 para pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Sin embargo, se debe considerar su uso para personas con COVID-19 leve a moderado que están hospitalizadas por un motivo diferente al COVID-19 pero que, por lo demás, cumplen con los criterios de la autorización de Uso de emergencia en Estados Unidos (27,28)

Citar: Low E. Evaluación de Tecnología en Salud. Anticuerpos Monoclonales Casirivimab e Imdevimab en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Instituto Global de Excelencia Clínica, Octubre 2021

Referencias

1. The U.S. Foods and Drugs Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab [Internet]. FDA. 2020 [cited 2021 Oct 7]. p. 1–84. Available from: <https://www.fda.gov/media/144468/download>
2. Deb P, Molla MMA, Saif-Ur-Rahman KM. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. *Biosaf Heal*. 2021 Apr;3(2):87-91. doi: 10.1016/j.bsheal.2021.02.001.
3. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg*. 2014 Dec;3(4):113-116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
4. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020 Sep;129:110337. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110337.
5. FDA. U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab). 2020;564(1):1–36.
6. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. 2020. p. 1–27.



7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
8. Macera M, De Angelis G, Sagnelli C, Coppola N, Covid-Group V. Clinical Presentation of COVID-19: Case Series and Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul;17(14):1-11. doi: 10.3390/ijerph17145062.
9. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):e192–7.
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan;384(3):238–51.
11. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.06.09.21257915.
12. Regeneron. COV-2067 Phase 3 trial in high-risk outpatients shows that REGEN-COV (2400 mg and 1200 mg IV doses) significantly reduces risk of hospitalization or death while also shortening symptom duration. 2021.
13. 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. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.05.19.21257469.
14. P MPO, 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. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.06.14.21258569.
15. Bierle DM, Ganesh R, Wilker CG, Hanson SN, Moehnke DE, Jackson TA, et al. Influence of Social and Cultural Factors on the Decision to Consent for Monoclonal Antibody Treatment among High-Risk Patients with Mild-Moderate COVID-19. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:doi: 10.1177/21501327211019282.
16. Dhand A, Lobo SA, Wolfe K, Feola N, Lee L, Nog R, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*. 2021 Jul;105(7):e68-e69. doi: 10.1097/TP.0000000000003737.
17. Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, Barbieri C, Occhineri S, Mazzetti P, et al. Efficacy



- of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern. *Infect Dis Ther.* 2021 Aug;1-10. doi: 10.1007/s40121-021-00525-4.
18. Farcy DA, Dalley MT, Miro G, Swalley P, Sherman D, Nash J, et al. A Comparison of SARS-COV-2 Neutralizing Antibody Therapies in High-Risk Patients with Mild to Moderate COVID-19 Disease at a Single Academic Hospital. *J Emerg Med.* 2021 Jul;doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.025.
 19. Ganesh R, Philpot LM, Bierle DM, Anderson RJ, Arndt LL, Arndt RF, et al. Real-World Clinical Outcomes of Bamlanivimab and Casirivimab-Imdevimab among High-Risk Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jul;doi: 10.1093/infdis/jiab377.
 20. Koehler J, Ritzer B, Weidlich S, Gebhardt F, Kirchhoff C, Gempt J, et al. Use of monoclonal antibody therapy for nosocomial SARS-CoV-2 infection in patients at high risk for severe COVID-19: experience from a tertiary-care hospital in Germany. *Infection.* 2021 Jul;1-6. doi: 10.1007/s15010-021-01657-y.
 21. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane database Syst Rev.* 2021 Sep;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.
 22. Pallotta AM, Kim C, Gordon SM, Kim A. Monoclonal antibodies for treating COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2021 Feb;doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc074.
 23. Piccicacco N, Zeitler K, Montero J, Kumar A, Lakshmi S, Kim K, et al. Effectiveness of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Monoclonal Antibody Infusions in High-Risk Outpatients. *Open forum Infect Dis.* 2021 Jul;8(7):ofab292. doi: 10.1093/ofid/ofab292.
 24. Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bierle DM, et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine.* 2021 Oct;40:101102. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101102.
 25. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Sep;374:n2231. doi: 10.1136/bmj.n2231.

26. Yetmar ZA, Beam E, O'Horo JC, Ganesh R, Bierle DM, Brumble L, et al. Monoclonal Antibody Therapy for COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Open forum Infect Dis.* 2021 Jun;8(6):ofab255. doi: 10.1093/ofid/ofab255.
27. NIH National Institutes of Health. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. 2021.
28. The National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies [Internet]. NIH. 2021 [cited 2021 Oct 21]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/clinical-data/>

}

ANEXOS
Anexo 1 Evaluación Grade de artículos de Weinreich et al.

Evaluación de Certidumbre							Nº de pacientes		Efecto	Certidumbre	
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Regenero n-2	Placebo	Relativo (95% CI)	Certeza	
Incidencia de la conversión viral negativa D3 - no se ha informado											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Incidencia de la conversión viral negativa D7											
1 ^b	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios ^c	muy serios ^d	ninguno			la diferencia media por mínimos cuadrados (grupos de dosis combinadas de REGN-COV2 frente al grupo de placebo) en el cambio medio ponderado en el tiempo de la carga viral desde el día 1 hasta el día 7 fue de -0,56 copias log10 por mililitro (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,02 a -0,11) entre los pacientes que eran negativos a los anticuerpos séricos al inicio del ensayo y de -0,41 copias log10 por mililitro (IC del 95%, -0,71 a -0,10) en la población general del ensayo.	⊕⊕ ⊙⊙	MUY BAJA
Mejora clínica D7											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mejora clínica D14-D28 - no se ha informado											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D7											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Puntuación de progresión de la OMS (nivel 6 o superior) D14-D28 - no se informa											
-	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios ^c	muy serios ^d	ninguno	0/182	0/93	-	⊕⊕ ⊙⊙	BAJO
Mortalidad por todas las causas D7											

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mortalidad por todas las causas D14-D28											
											⊕⊕ ○○
2 ^b	estudios aleatorizados	no serios	no serios	serios ^c	muy serios ^d	ninguno	0/182	0/93	-		BAJO
Eventos adversos											
											RR 0.2 6 ⊕⊕ ○○
1 ^b	estudios aleatorizados	no serios	no serios	no serios ^j	muy serios ^g	ninguno	1/182	dos/93	0.02-2.78		BAJO
CI: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo											

a. Last update: Febrero 28, 2021

b. Weinreich et al. REGN-CoV-2

c. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

d. Imprecisión rebajada en 2 niveles: debido al amplio intervalo de confianza consistente con la posibilidad de beneficio y la posibilidad de daño y el bajo número de participantes

f. Indirectness rebajado en 1 nivel: a pesar del diseño multicéntrico, se trata de un único estudio de un solo país, por lo que los resultados en esta población podrían no ser generalizables a otros entornos.

g. Imprecisión rebajada en 1 nivel: debido al bajo número de eventos y/o participantes

i. Imprecisión rebajada en 2 niveles: ausencia de eventos en ambos grupos y bajo número de participantes

j. Suponemos que las tasas de eventos adversos y los correspondientes riesgos relativos son similares en los distintos entornos; por lo tanto, no se ha rebajado la calificación de indirecta.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Anexo 2. Ecuación de búsqueda

Estrategia de búsqueda	Search: "Casirivimab+Imdevimab" AND "Covid-19" Filters: in the last 1 year ("Casirivimab+Imdevimab"[All Fields] AND "Covid-19"[All Fields]) AND (y_1[Filter])
------------------------	---

Anexo 3. CATWOE

¿Cuál es la tecnología objeto de análisis?	Anticuerpos monoclonales: Casirivimab más Imdevimab
¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?	Pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve/moderado en fases iniciales de la enfermedad
¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?	Disminución teórica en progresión de la enfermedad y muerte por COVID-19
¿Quiénes implementarán la tecnología?	Médicos

¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?	Disponer de mayor evidencia de eficacia y seguridad clínica y correlacionar los resultados in vitro con el comportamiento clínico
¿Cuál es el propósito de la tecnología?	Modificar la tasa de progresión de la enfermedad, hospitalización y muerte
¿Cuál es la visión global de usar o no la tecnología	Proponer una alternativa de abordaje terapéutico temprano en formas leves de COVID-19
¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?	Incrementar el desarrollo de alternativas terapéuticas para enfermedades infecciosas basados en aMb
¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada?	Regeneron®, pero hay más competidores en el mercado
¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?	Promocionar su uso, seguimiento de casos y gestionar la autorización de uso por la entidad regulatoria fuera del escenario de emergencia
¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al sistema en que se desplegará la tecnología?	Validación de las indicaciones definidas en la autorización de uso de emergencia. Seguimiento durante la infusión. El producto es pago por el sistema de salud estadounidense y requiere evaluación y autorización de uso de emergencia por la autoridad local de medicamentos.

Anexo 5. TOXICIDAD

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	casirivimab más imdevimab
¿Cuál es la indicación para la que se está evaluando la tecnología?	COVID-19 al comienzo de la enfermedad en personas con comorbilidades
¿Cuál es tratamiento (tecnología actual) que se usa actualmente?	Plasma convaleciente, tratamiento sintomático y vacunación
¿En comparación con la tecnología actual (tratamiento de hoy día) cómo son los efectos colaterales de la nueva tecnología propuesta o en evaluación?	Incertidumbre en eficacia y seguridad junto a la posibilidad de correlacionar los datos in vitro (replicación viral) con el curso clínico

Anexo 6. CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	casirivimab más imdevimab
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	Placebo
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología?	Desconocida
¿Cuál escala se usó para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	no hay una escala, no hay medición
¿Cuál es la supervivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	No diferencia estadística con los escasos artículos publicados
¿Cuál es la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o supervivencia libre de la enfermedad?	No hay evidencia

¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	No hay evidencia
--	------------------

Anexo 7. Análisis incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad

¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?	COVID-19
¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	casirivimab más imdevimab
¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Datos ampliamente variables entre el 1 - 20%
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Varía entre el 1 - 20%
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	entre el 0,1 al 10%
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	Variable

Anexo 8. Análisis PESTLEE (Político, Económico, Social, Tecnológico, Legal, Ético y Ecológico)

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	Casirivimab e imdevimab
¿Es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	Vacunación - Corticoides
¿El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología?	Desconocido
¿El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	No
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	Desconocido
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	Únicamente existe la autorización de uso de emergencia en EEUU
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	No
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	Casirivimab e imdevimab son reembolsables hasta el 95% dentro del sistema de salud de los USA. Ninguna evaluación existe para el SGSSS
¿La adopción de las tecnologías implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas?	Sí
¿El uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre?	No
¿El uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí

¿El uso de la tecnología es aceptable por los grupos no pertenecientes a las élites locales?	Desconocido
¿La tecnología de interés reemplaza a una existente?	No
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	
¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	Vacunación contra COVID-19 y manejo sintomático
¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes? Escriba su concepto.	Ninguna. No hay terapia específica efectiva, salvo la vacunación
¿El uso de la tecnología implica un cambio en la legislación?	Sí. Requiere la aprobación por la autoridad regulatoria nacional en medicamentos
¿El uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa?	No
¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	Sí. Aprobación de la autoridad regulatoria nacional de medicamentos
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No es totalmente clara la evidencia de seguridad
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	No
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Es reutilizable la tecnología?	No
Si la tecnología es reutilizable, ¿cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	Cero
Estime ¿qué materiales componen la tecnología? Puede escoger más de una	Es un medicamento
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	No
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor compasión?	No