

Eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab para el manejo ambulatorio de pacientes con COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 36: Eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes ambulatorios con COVID-19.

TECNOLOGÍA: Combinación de anticuerpos monoclonales REGEN-COV: Casirivimab (REGN 10933) y Imdevimab (REGN 10987) de los laboratorios Roche y Regeneron.

PROPÓSITO: Tratamiento.

FECHA: 13 de diciembre de 2021

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en el tratamiento de pacientes ambulatorios con COVID-19.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha publicado una Autorización de uso de emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia de productos no aprobados, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte (1).
- En febrero de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA de sus siglas en inglés European Medicine Agency) emitió una opinión favorable a nivel de la Unión Europea en la que concluye que Casirivimab / Imdevimab podría considerarse como una opción para el tratamiento del COVID-19 confirmado en pacientes mayores de 12 años que no requieren oxígeno suplementario debido al COVID-19 y que tienen alto riesgo de progresión a enfermedad grave(2).
- En esta revisión se toma en consideración la Revisión Rápida N°04-2021: "Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19" reportado por UNAGESP- CNSP – Instituto Nacional de Salud (3).

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab para el tratamiento ambulatorio de pacientes con COVID-19 ?

Formato PICO

Población	Pacientes con enfermedad de COVID-19 leve ambulatorio* : - sintomáticos con PCR positivo - sintomático que realizan actividades comunes - sintomáticos con asistencia mínima
Intervención	- Casirivimab e Imdevimab (combinación fija (REGEN-COV®))
Comparación	- Placebo/ no administración
Desenlaces	Eficacia: - Progresión de enfermedad asintomática a sintomática por SARS-CoV-2 a COVID-19 - Reducción de carga viral - Hospitalización - Mortalidad Seguridad: - Eventos adversos

	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos serios - Número de muertes asociadas al tratamiento
Diseño**	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos aleatorizados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. - Evaluación de Tecnologías Sanitarias. - Guías de Práctica Clínicas - Estudios publicados en idioma inglés y español.

* Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

** Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), artículos de opinión y manuscritos no revisados por pares.

2. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados a partir de:

- Pubmed via Medline.
- Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos, búsqueda al 13 de diciembre de 2021.
- Revisión Rápida viva de la Organización Panamericana de la Salud, versión del 13 de diciembre de 2021(4), disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
- Revisión sistemática de COVID-NMA Consortium disponible en <https://covid-nma.com/>

La presente nota técnica describe de forma rápida la búsqueda sistemática, selección y extracción de los datos de la evidencia disponible que responden a la pregunta de investigación. La extracción de los datos fue realizada por un solo revisor. Por lo que se decidió efectuar una síntesis cuantitativa de los estudios que incluyeran únicamente pacientes ambulatorios con COVID-19. Para cada comparación con al menos dos estudios que proporcionan datos, se realizó las estimaciones del efecto con IC del 95%.

RESULTADOS

1. TECNOLOGÍA

La combinación de Casirivimab e Imdevimab (conocido como Ronapreve, REGEN-COV® o REGEN-COV®2, fabricado por Regeneron Pharmaceuticals) está constituido por una combinación de anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana tipo G-1 kappa (IgG1κ) (casirivimab) y lambda (IgG1λ) (imdevimab) obtenidos a través de ADN recombinante en cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino (5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que el uso de Casirivimab e Imdevimab podría ser útil solo en pacientes con comorbilidades catalogados como de alto riesgo que no estén vacunados(4) .

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 (6–8)

La combinación de anticuerpos monoclonales Casirivimab e Imdevimab (REGEN-COV®) redujo la carga viral, la hospitalización o la muerte cuando se administró 1: 1 como una dosis intravenosa ≥ 1200 mg en un estudio de Fase 3 que incluyó pacientes ambulatorios COVID-19(9).

2. ESTUDIOS IDENTIFICADOS

Se seleccionaron ocho documentos: dos ensayos clínicos aleatorizados (NTC0445629)(10), tres estudios disponibles como pre-print (manuscrito sin revisión por pares) (NTC0445629, NTC04452318, NTC0466441) que reportan los resultados de eficacia y seguridad de la administración de REGEN-COV® versus placebo o tratamiento estándar disponible (9,11,12). Así mismo, se identificaron dos informes de Evaluación de Tecnología Sanitaria (13,14) y dos guía de práctica clínica de la Organización Panamericana de la Salud (4,15).

Weinreich et al., del estudio de Regeneron® reportaron publicaron 4 documentos (dos estudios publicados y dos estudios pre-print):

Weinreich et al.,2021(9) reportaron los resultados del ensayo clínico aleatorizado de Fase 3 (NCT04425629), que proviene del protocolo del ECA principal que tuvo por objetivo evaluar la eficacia de 1 200 y 4 200 mg de REGEN-COV intravenoso y evaluar la seguridad, para ello se asignaron aleatoriamente pacientes ambulatorios con COVID-19 y factores de riesgo de enfermedad grave.

Desenlaces:

Principales:

- Tiempo hasta la resolución de los síntomas,
- Hospitalización o muerte
- Seguimiento hasta el día 29

Desenlace de seguridad:

- Eventos adversos o complicaciones del cuadro clínico durante el período de seguimiento.

El estudio incluyó a 4 057 pacientes ambulatorios con COVID-19 con uno o más factores de riesgo de enfermedad grave. Los pacientes fueron asignados al azar a un único tratamiento de placebo intravenoso, o varias dosis (1 200 y 4 200 mg de REGEN-COV), y se les dio seguimiento durante 28 días.

Eficacia

Cambio en la carga viral

Ambas dosis (1 200mg, 4 200 mg) REGEN-COV redujeron la carga viral comparado con placebo; la diferencia de medias de mínimos cuadrados de la carga viral desde el inicio hasta el día 7 fue $-0,71 \log_{10}$ copias por mililitro (IC:95%: $-0,90$ a $-0,53$) en el grupo de 1 200 mg y $-0,86 \log_{10}$ copias por mililitro (IC95%: $-1,00$ a $-0,72$) en el grupo de 2 400 mg.

El cambio en el logaritmo de la carga viral del día 1 al día 7, comparando el medicamento versus placebo fue: en toda la muestra (424): $-0,36 \log_{10}$ copias/ml (95%CI: $-0,56$, $-0,16$): con anticuerpos negativos (250): $-0,73 \log_{10}$ copias/ml (95%CI: $-0,97$, $-0,48$) y con carga viral inicial $>10^7$ copias/ml (180): $-0,68 \log_{10}$ copias/ml (95%CI: $-0,94$, $-0,41$) Ver tabla 1.

Tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue 4 días más corta en ambas dosis de REGEN-COV vs el placebo (10 días frente a 14 días; $p < 0,001$ para ambas comparaciones). REGEN-COV fue eficaz en varios subgrupos, incluidos los pacientes que tenían anticuerpos séricos contra el SARS-CoV-2 al inicio del estudio.

Atención médica hasta día 29

Analiza la muestra completa, y encuentra que si hay diferencias significativas en la proporción de personas atendidas medicamente hasta el día 29, en toda la muestra: 2.8% intervención vs 6.5% en placebo, reducción relativa 57%; en aquellos con anticuerpos negativos basales: 3.4% intervención vs 9.7% en placebo, reducción relativa 65%; y en aquellos con al menos un factor de riesgo: 2.6% intervención vs 9.2% en placebo, reducción del riesgo relativo RRR 71%. Ver tabla 1, tabla 3.

Hospitalización

REGEN-COV de 2 400 mg como 1 200 mg redujeron significativamente la hospitalización relacionada con COVID-19 o la muerte por cualquier causa en comparación con el placebo (reducción del 71,3% [1,3% frente al 4,6%; $p < 0,0001$] y reducción del 70,4% [1,0% frente al 3,2%; $p = 0,0024$], respectivamente).

Seguridad

Los eventos adversos graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo (4,0%) comparados con los grupos: 1,1% en el grupo de 1200 mg, 1,3% en el grupo de 2 400 mg. Las reacciones relacionadas con la aplicación fueron de grado 2 o superior en menos del 0,3% en todos los grupos.

Weinreich et al.,2021 (10) en base a los resultados del ECA Fase 1 -2, el análisis de la Fase 3 (NCT04425629) incluyó pacientes ambulatorios con COVID-19 y con factores de riesgo de enfermedad grave para recibir varias dosis de REGEN-COV (2 400 mg, 4 200 mg, 8 000 mg) intravenoso o placebo.

Para el análisis de Fase 3 se considero 3 cohortes: Cohorte 1: Pacientes ≥ 18 años), Cohorte 2: Pacientes < 18 años de edad) y la cohorte 3: Embarazadas en la aleatorización. Inicialmente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1: 1 para recibir REGEN-COV intravenoso a una dosis de 2 400 mg (1 200 mg de Casirivimab e Imdevimab) u 8 000 mg (4 000 mg de cada anticuerpo). o placebo intravenoso.

Los resultados de una parte de la Fase 1-2 del ECA, mostró que las dosis de 2 400 mg y 8 000 mg tenían una eficacia antiviral y clínica similar y la mayoría de los eventos clínicos ocurrieron en pacientes de alto riesgo. Los pacientes que se inscribieron posteriormente tenían al menos un factor de riesgo de COVID-19 grave y se asignaron al azar en una proporción de 1: 1: 1 para recibir REGEN-COV intravenoso en una dosis de 1200 mg (600 mg de cada anticuerpo) o 2 400 mg (1 200 mg de cada anticuerpo) o placebo intravenoso. El primer análisis de eficacia de Fase 3 involucró a pacientes en 3 cohortes: Cohorte 1, asignados para recibir 2 400 mg o 1 200 mg de REGEN-COV, con sus grupos de placebo sirviendo como control; las Cohortes 2 y 3 aún está en curso. Ver tabla 1.

Desenlaces:

Principales:

- Tiempo hasta la resolución de los síntomas
- Hospitalización o muerte
- Seguimiento hasta el día 29

Desenlace de seguridad:

- Eventos adversos o complicaciones del cuadro clínico durante el período de seguimiento.

Eficacia

Cambio en la carga viral

Hospitalización

La hospitalización relacionada con COVID-19 o la muerte por cualquier causa se produjeron en 18 de 1 355 pacientes en el grupo de REGEN-COV 2 400 mg (1,3%) y en 62 de 1 341 pacientes en el grupo de placebo que se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo (4,6%). (reducción del riesgo relativo [1 menos el riesgo relativo], 71,3%; $p < 0,001$); Estos resultados ocurrieron en 7 de 736 pacientes en el grupo de REGEN-COV 1200 mg (1.0%) y en 24 de 748 pacientes en el grupo de placebo que se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo (3.2%) (reducción del riesgo relativo, 70.4%; $p = 0,002$).

Tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue 4 días más corta con cada dosis de REGEN-COV que con el placebo (10 días frente a 14 días; $p < 0,001$ para ambas comparaciones).

REGEN-COV fue eficaz en varios subgrupos, incluidos los pacientes que tenían anticuerpos séricos contra el SARS-CoV-2 positivos al inicio del estudio.

Seguridad

Los eventos adversos graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo (4.0%) que en el grupo de 1 200 mg (1.1%) y el grupo de 2 400 mg (1.3%); Las reacciones relacionadas con la infusión de grado 2 o superior se produjeron en menos del 0,3% de los pacientes en todos los grupos. Ver Tabla 1.

Los pacientes tuvieron eventos adversos que resultaron en muerte en el grupo de placebo (5 de 1 843 pacientes [0.3%]) vs de los grupos de REGEN-COV: 1 de 827 pacientes (0.1%) en el grupo de 1200 mg, 1 de 1 849 pacientes ($< 0,1\%$) en el grupo de 2 400 mg y ninguno de los 1 012 pacientes en el grupo de 8 000 mg. La mayoría de los eventos adversos fueron compatibles con las complicaciones de COVID-19, y los investigadores no consideraron que la mayoría estuvieran relacionados con el medicamento del ECA. Pocos pacientes tuvieron reacciones relacionadas con la aplicación de grado 2 o superior (ningún paciente en el grupo de placebo; 2 pacientes en el grupo de 1 200 mg, 1 paciente en el grupo de 2 400 mg y 3 pacientes en el grupo de 8 000 mg) o reacciones de hipersensibilidad (1 paciente en el grupo de placebo y 1 paciente en el grupo de 2 400 mg). Se observó un perfil de seguridad similar entre las dosis de REGEN-COV, sin un desequilibrio apreciable en los eventos de seguridad.

El estudio de **O Brien M P** et al., 2021 (pre-print) (11) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de anticuerpos Casirivimab e Imdevimab (REGEN-COV®) vía subcutánea para prevenir la progresión de la infección asintomática por SARS-CoV-2. En este ensayo de Fase 3 doble

ciego aleatorizado controlado con placebo (NCT04452318), fue realizado en 112 sitios en los Estados Unidos, Rumania y Moldavia, la intervención fue la administración de 1 200 mg de REGEN-COV vía subcutánea.

Los participantes elegibles fueron personas asintomáticas de 12 años a más que fueron identificados dentro de las 96 horas posteriores a la recolección de muestra como positivos para SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR.

Desenlaces:

Principal: Proporción de participantes que desarrollaron COVID-19 sintomático durante el período de evaluación de eficacia hasta el día 28.

Secundarios:

- a) Número de semanas de infección sintomática por SARS-CoV-2.
- b) Número de semanas de carga viral alta (> 4 log₁₀ copias/mL).

La seguridad se evaluó en todos los participantes tratados.

Un total de 314 personas asintomáticas fueron incluidas en este análisis, quienes reportaron que vivían con un contacto familiar infectado. Los participantes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir una dosis única de 1 200 mg de REGEN-COV subcutáneo (n = 158) o placebo (n = 156).

Eficacia

Progresión de enfermedad asintomática a sintomática por SARS-CoV-2 a COVID-19

El estudio **O'Brien M P, et al., 2021** en sus resultados preliminares reportan que la administración de 1 200 mg de REGEN-COV subcutáneo evitó significativamente la progresión de enfermedad asintomática a sintomática por SARS-CoV-2 a COVID-19, en comparación con placebo. Ver tabla 1:

Resolución de los síntomas

- REGEN-COV de 1200 mg de administración subcutánea redujo significativamente la progresión de enfermedad asintomática a sintomática (es decir, COVID-19) en comparación con placebo (reducción del riesgo relativo fue 31,5%; 29/100 [29,0%] frente a 44/104 [42,3%], respectivamente; $p = 0,0380$) en comparación con placebo.
- REGEN-COV también redujo en general la carga poblacional de la carga viral alta semanal (reducción del 39,7% frente a placebo; 48 frente a 82 semanas totales; $p = 0,0010$) y de semanas sintomáticas (45,3% de reducción frente a placebo; 89,6 frente a 170,3 semanas totales; $p = 0,0273$), este último corresponde a una reducción de aproximadamente 5,6 días en la duración de los síntomas por participante sintomático.

Carga viral

- REGEN-COV® redujo la duración de la carga viral alta (reducción del riesgo relativo de 31,5%; 29/100 [29,0%] frente a 44/104 [42,3%], respectivamente; $p = 0,0380$).
- REGEN-COV® redujo la carga viral alta en semanas en poblacional general (reducción del 39,7% vs. placebo; 48 vs 82 semanas totales; $p = 0,0010$) y de semanas sintomáticas (45,3% de reducción frente a placebo; 89,6 frente a 170,3 semanas totales; $p = 0,0273$), correspondiendo esta última a una reducción de aproximadamente 5,6 días en la duración de los síntomas por participante sintomático.

Hospitalización

- 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®.

Eventos adversos

- La proporción de participantes que recibieron placebo y que presentaron ≥ 1 evento adverso emergente del tratamiento fue 48,1% en comparación con 33,5% de los que recibieron REGEN-COV®. Los eventos relacionados (39,7% frente a 25,8%, respectivamente) y los no relacionados (16,0% frente a 11,0%, respectivamente) a COVID-19.

El estudio **Portal-Celhay C et al.,2021** (pre-print) (NTC0466441) (12) tuvo por objetivo evaluar la eficacia virológica y la seguridad con dosis intravenosa (IV) y subcutánea (SC) de REGEN-COV a diferentes dosis. Este estudio Fase 2 doble ciego controlado por placebo incluyó pacientes ambulatorios infectados con SARS-CoV-2 que fueron asintomáticos o sintomáticos, sin tener factores

de riesgo de COVID-19 grave. Los pacientes fueron asignados al azar a una sola dosis intravenosa de REGEN-COV 300, 600, 1 200 o 2 400 mg o placebo (517 pacientes); o una sola dosis subcutánea (286 pacientes) de REGEN-COV 600 o 1 200 mg o placebo.

Desenlaces:

Principal: Cambio medio ponderado en el tiempo desde el inicio en la carga viral desde el día 1 hasta el día 7 (siglas en inglés, Time-Weighted Average Reduction in Viral Load, TWACB) en pacientes seronegativos a SARS-CoV-2 (12).

Eficacia

Todos los tratamientos REGEN-COV mostraron una reducción virológica significativa ($p < 0,001$ versus placebo) hasta el día 7. Las diferencias de medias de mínimos cuadrados de TWACB para los tratamientos versus placebo variaron de $-0,56$ a $-0,71$ log₁₀ copias/mL. Cada tratamiento con REGEN-COV mostró una reducción virológica significativa ($p < 0,001$ versus placebo) y se mantuvo igual hasta el día 7.

En este análisis preliminar se concluye que el cóctel de anticuerpos REGN-COV2 redujo la carga viral, con un efecto mayor en pacientes cuya respuesta inmune aún no se había iniciado o que tenían una carga viral alta al inicio del estudio. Ver tabla 1.

Seguridad

No hubo problemas de seguridad, hallazgos de seguridad relacionados con la dosis, reacciones de hipersensibilidad / relacionadas con la infusión de grado ≥ 2 , inyección de grado ≥ 3 reacciones en la zona de inyección, ni complicaciones. Se reportaron dos eventos adversos graves no relacionados con COVID-19 ni con el fármaco en estudio (12).

La combinación de anticuerpos monoclonales Casirivimab e Imdevimab (REGEN-COV®) redujo la carga viral, la hospitalización o la muerte cuando se administró 1: 1 como una dosis intravenosa (IV) ≥ 1 200 mg en un estudio ambulatorio de fase 3 COVID-19 (12).

Weinreich et al., 2021(16) en los primeros resultados de este ensayo de Fase 1-3, doble ciego (NCT04425629) aún en curso, incluyó pacientes no hospitalizados con COVID-19, que tuvo por objetivo conocer la eficacia y seguridad del cóctel de REGEN-COV2 para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la aparición de virus mutantes resistentes al tratamiento. Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) para recibir placebo, 2 400 mg de REGN-COV2 o 8 000 mg de REGN-COV2 y se caracterizaron prospectivamente al inicio del estudio para determinar la respuesta inmune endógena contra el SARS-CoV-2 (anticuerpos séricos positivos o anticuerpos séricos negativos).

Desenlaces:

Principal: Cambio medio ponderado en el tiempo desde el inicio en la carga viral (en log₁₀ copias por mililitro, mediante la prueba RT-qPCR desde el día 1 (inicio) hasta el día 7 y el porcentaje de pacientes con al menos una visita médica relacionada con COVID-19 con seguimiento hasta el día 29.

- Cambio de la carga viral absoluta, medida en copias por mililitro.

Desenlace clínico: Porcentaje de pacientes con al menos una visita médica relacionada con COVID-19 hasta el día 29, tanto en el subgrupo de anticuerpos séricos negativos como en la población general.

- Visitas médicas pudieron ser mediante telemedicina,
- Visitas al médico en persona, atención de urgencia o
- Visitas al departamento de emergencias y hospitalización.

Desenlace de seguridad:

- Eventos adversos o complicaciones del cuadro clínico durante el período de observación (grado 3 y 4; Fase 1 solamente),
- Eventos adversos graves que ocurrieron o se complicaron durante el período de observación (Fases 1 y 2), y
- Eventos adversos de especial interés (Fases 1 y 2): hipersensibilidad de grado 2 o superior o reacciones relacionadas con la infusión.

Las variables farmacocinéticas fueron las concentraciones de Casirivimab e Imdevimab en suero a lo largo del tiempo.

Eficacia

Cambio en la carga viral

En el análisis de los primeros pacientes ($n=275$) se reportó que la diferencia de media de mínimos cuadrados (grupos de dosis combinada de REGN-COV2 frente al grupo de placebo) cambio medio ponderado en el tiempo desde el inicio en la carga viral desde el día 1 (inicio) hasta el día 7 comparando REGN-COV2 versus placebo:

En una muestra (221): $-0,41 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-0,71 -0,10$) en la población general; con anticuerpos negativos al inicio (97): $-0,56 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-1,02 -0,11$). Ver tabla 1.

Atención médica (seguimiento hasta el día 29)

En una muestra (275): 3% (6) en el grupo de dosis combinada de REGN-COV2 versus 6% (6) con placebo. Reducción absoluta de 3% (IC95%: $-16, 9$); con anticuerpos negativos (113): 6% (5) en grupo tratamiento, 15% (5) en placebo. Los pacientes con anticuerpos séricos negativos al inicio del estudio fueron 15% y 6% (reducción absoluta fue 9%; IC:95%: $-29 - 11$).

No se muestra diferencias significativas en la proporción de personas que tuvieron que ser atendidas medicamente por COVID-19 hasta el día 29 para toda la muestra.

Seguridad

En el análisis preliminar del desenlace de eventos adversos para ambas dosis 2 400 mg y 8 000 mg de REGN-COV2 se asociaron pocos efectos tóxicos de bajo grado. Entre los 269 pacientes de la población de seguridad, se equilibró la incidencia de eventos adversos graves y eventos adversos de especial interés que ocurrieron o se complicaron durante el período de observación (reacciones relacionadas con la infusión de grado 2 o superior y reacciones de hipersensibilidad) entre los grupos de dosis combinada de REGN-COV2 y el grupo de placebo. En ese sentido, se reportó evento adverso de especial interés en 2 de 93 pacientes (2%) en el grupo de placebo y 2 de 176 pacientes (1%) en los grupos de dosis combinada de REGN-COV2.

Los porcentajes de pacientes con reacciones de hipersensibilidad, reacciones relacionadas con la infusión y otros eventos adversos fueron similares en los grupos (2/176 [1%] en tratamiento, y 2/93 [2%]; ni en eventos serios 1/176 [1%] en tratamiento, y 2/93 [2%]).

Weinreich et al., 2021 (17) realizaron el análisis final del estudio de Fase 1/2/3 (NCT04425629) que incluyó 799 pacientes ambulatorios: 275 (Grupo 1) y 524 (Grupo2). Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1: 1) con placebo, se utilizó la dosis del cóctel de 2 400 mg REGEN-COV (1 200mg/1 200mg) vía intravenosa IV o a una dosis más alta de 8 000 mg de REGEN-COV (4 000mg/4 000mg) vía intravenosa. El objetivo del análisis fue determinar la respuesta inmune endógena contra el SARS-CoV-2 (anticuerpos séricos positivos y anticuerpos séricos negativos). Los participantes fueron ≥ 18 años no hospitalizados con confirmación de SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR resultados ≤ 72 horas e inicio de síntomas ≤ 7 días antes de la aleatorización

Desenlaces

Carga viral: Criterios de valoración virológica en el grupo 2 para confirmar los análisis descriptivos informados previamente del grupo 1.

Desenlace clínico: Porcentaje de pacientes con al menos una visita médica relacionada con COVID-19 hasta el día 29

- Proporción de pacientes con ≥ 1 visita asistida por un médico (VAM) relacionada con Covid-19 hasta el día 29 se evaluó en el grupo 1 + 2.

Eficacia

Cambio en la carga viral

La reducción del porcentaje del tiempo ponderado de la carga viral (\log_{10} copias/mL) hasta el día 7 fue significativamente mayor con REGEN-COV (grupos de dosis combinados de 2 400 mg + 8 000 mg) que con placebo en pacientes con carga viral basal $> 10^7$ copias/mL (desenlace principal): $-0,68$ (IC 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. Ver tabla 1.

Atención médica (seguimiento hasta el día 29)

Las proporciones de pacientes con ≥ 1 VAM relacionado con COVID-19 fueron del 2,8% (12/434) con REGEN-COV frente al 6,5% (15/231) con placebo ($p = 0,024$) La reducción del riesgo relativo RRR: 57%, con mayores reducciones del riesgo de VAM en pacientes con ≥ 1 factor de riesgo de hospitalización (71%).

Hospitalización hasta el día 29

La hospitalización relacionada con COVID-19 o la muerte por cualquier causa se produjeron en 18 de 1355 pacientes en el grupo de REGEN-COV 2400 mg (1,3%) y en 62 de 1341 pacientes en el grupo de placebo que se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo (4,6%) (reducción del riesgo relativo [1 menos el riesgo relativo], 71,3%; $p < 0,001$); estos resultados ocurrieron en 7 de 736 pacientes en el grupo de REGEN-COV 1200 mg (1.0%) y en 24 de 748 pacientes en el

grupo de placebo que se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo (3.2%) (reducción del riesgo relativo (RR), 70.4%; $p = 0.002$).

Seguridad

Los eventos adversos serios (EAS) se presentaron en 4 de 258 pacientes (1,6%) en el grupo de REGEN-COV 2400 mg, 2 de 260 pacientes (0,8%) en el grupo de REGEN-COV 8000 mg y un mayor número de pacientes (es decir, 6 de 262 pacientes [2,3%]) en el grupo de placebo. Se consideró que todos los eventos adversos de interés especial (EAIE) se debían a enfermedad COVID-19 avanzada o progresiva y/o afecciones clínicas concomitantes asociadas y no se evaluó su relación con el tratamiento farmacológico del estudio. Los eventos adversos fueron similares en todos los grupos.

Agencias y Sociedades Internacionales

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA del inglés Infectious Diseases Society of America) en sus guías recomiendan el uso de Casirivimab / Imdevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave y en pacientes con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión a una enfermedad grave ingresados en el hospital por razones distintas a COVID-19 (18).

Los financiadores de salud de Estados Unidos (Medicare, Cigna) y Francia dan cobertura según las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias.(19,20). El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda ofrecer la combinación de Casirivimab e Imdevimab a los pacientes con COVID-19 de 12 años o más que estén hospitalizados y sean seronegativos, lo que significa que no tienen niveles existentes de anticuerpos contra el SARS- CoV-2. Si los pacientes ya tienen anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (seropositivos) o no se puede determinar su estado de anticuerpos, no se les debe ofrecer terapia con anticuerpos monoclonales, ya que no recibirán ningún beneficio del tratamiento (21) .Ver tabla 1.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina reportaron que los 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. Ver tabla 2.

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).

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia incluida en esta ETS 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)(14).

El CONETEC en su evaluación de la combinación de Casirivimab e Imdevimab para tratamiento de diferentes estadios de la infección por SARS-2-CoV2 no recomienda su incorporación por no estar disponible en Argentina, ni estar aprobado por agencia regulatoria local. También informa que 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(22). Ver tabla 2.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en el Documento de Evaluación de Tecnología Sanitaria (aún en consulta pública) menciona que Casirivimab e Imdevimab que en pacientes con PCR positivo asintomáticos leves o moderados con factores de riesgo, o en contacto estrecho con una persona PCR positiva, muestra un beneficio neto considerable, sin embargo, en un estudio proveniente de costo-efectividad e impacto presupuestario resultado no favorable. Ver tabla 2.

Guías de Práctica Clínicas

La Guía de Práctica Clínica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)(4) considerando los resultados de siete ECA se menciona que 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, REGEN-COV reduce las infecciones sintomáticas. La certeza en la evidencia es alta para infecciones sintomáticas y de baja a moderada (debido a la información indirecta e imprecisión para los restantes desenlaces). Ver tabla 2.

Así mismo, en un análisis de subgrupo de uno de los estudios mostró un efecto diferencial en pacientes

con anticuerpos negativos, en este subgrupo, REGEN-COV probablemente reduzca la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica e incremente la resolución de síntomas (certeza de la evidencia moderada). Otro estudio que comparó REGEN-COV (Casirivimab e Imdevimab) contra Bamlanivimab con o sin Etesevimab en pacientes leves con factores de riesgo para enfermedad severa se notificó ausencia de diferencias importantes en las hospitalizaciones. Ver tabla 2.

Las Guías de Práctica Clínica de Australia sobre el manejo de pacientes con COVID-19, sugieren el uso de esta tecnología en pacientes seronegativos hospitalizados con COVID-19 de moderado a crítico. No lo recomienda REGEN-COV en pacientes seropositivos hospitalizados con COVID-19 de moderado a crítico. En las guías se hace referencia que falta de disponibilidad de Casirivimab más Imdevimab, así como el alto costo del tratamiento, como factores limitantes que impiden el uso generalizado de este tratamiento. Desde el 24 de junio de 2021, REGEN-COV® no figura en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos y no está disponible para su uso en Australia. Los autores concluyen que se debe tener en cuenta el estado serológico de las personas vacunadas, ya que la presencia de anticuerpos de la vacunación frente a los de la infección natural puede afectar la validez de la recomendación dentro de esta población (15). Ver tabla 2.

Tabla N°1 Características y resultados de los estudios incluidos sobre tratamiento en pacientes ambulatorios.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	Desenlaces/resultados
Weinreich 2021 (9)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase 3 (REGN-COV2) Análisis Final (NCT04425629)	Pre-publicación	1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV 2. Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV	Casos ambulatorios sintomáticos positivos para RT-PCR de SARS- CoV-2, edad ≥ 18 años, sin requerir oxígeno. Brazo 1: 266 Brazo 2: 267 Placebo: 266	Cambio en el logaritmo de la carga viral del día 1 al día 7, comparando medicamento versus placebo: Toda la muestra (424): $-0.36 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-0.56, -0.16$) Con anticuerpos negativos (250): $-0.73 \log_{10}$ copias/ml (95%CI: $-0.97, -0.48$) Con carga viral inicial $>10^7$ copias/mL (180): $-0.68 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-0.94, -0.41$) Ser atendidos medicamente hasta día 29: Toda la muestra (665): 2.8% (12/434) en grupo tratamiento, 6.5% (15/231) en placebo. Reducción -3.7% (IC95%: $-7.9, -0.3$) RRR 57%. ≥ 1 Factor de riesgo (408): 2.6% (7/266) en grupo tratamiento, 9.2% (13/142) en placebo. Reducción -6.5% (IC95%: $-12.7, -1.6$) RRR 71%. Tabla Ver 3.
Weinreich 2021 (10)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase 3 (REGN-COV2) Análisis Final (NCT04425629)	Revista Científica	1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg 2. Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg Placebo Administración: intravenosa (IV).	Casos ambulatorios sintomáticos positivos para RT-PCR de SARS- CoV-2, edad ≥ 18 años, no hospitalizado.	Cohorte 1 (pacientes que tenían ≥ 18 años de edad) Cohorte 2 (pacientes que tenían <18 años de edad) y Cohorte 3 (embarazadas en la aleatorización). Inicialmente, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1: 1. Jerarquía y comparación de pruebas de hipótesis * Pacientes con ≥ 1 hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 29: 2400 mg vs. placebo: 18/1355 (1.3) vs. 62/1341 (4.6); RRR: 71.3 (51.7–82.9) $p < 0.001$. 1200 mg vs. placebo: 7/736 (1.0) vs. 24/748 (3.2); RRR: 70.4 (31.6–87.1) $p = 0.002$.



						<p>En pacientes con carga viral basal: Efecto del tratamiento :> 10⁶ copias / ml, 2400 mg frente a placebo. 13/924 (1.4) vs. 55/876 (6.3); RRR: 77.6 (59.3–87.7) <i>p</i> <0.001.</p> <p>En pacientes con anticuerpos séricos negativos al inicio del estudio: 2400 mg frente a placebo: Efecto del tratamiento :12/940 (1.3) vs. 49/930 (5.3); RRR: 75.8 (54.7–87.0) <i>p</i><0.001.</p> <p>En pacientes con carga viral basal> 10⁶ copias / ml, 1 200 mg frente a placebo, 6/482 (1,2) frente a 20/471 (4,2), 70,7 (27,6-88,1) <i>p</i> = 0,005.</p> <p>En pacientes con anticuerpos séricos negativos al inicio del estudio: 1200 mg frente a placebo. Efecto del tratamiento :3/500 (0,6) frente a 18/519 (3,5); RRR: 82,7 (41,6-94,9) <i>p</i> = 0,001.</p> <p>Pacientes con ≥1 hospitalización relacionada con Covid-19 o muerte por cualquier causa, del día 4 al día 29 - n. ° / n. ° total (%) 2400 mg vs. placebo Efecto del tratamiento :5/1351 (0.4) vs. 46/1340 (3.4); RRR: 89.2 (73.0–95.7) <i>p</i><0.00. 1200 mg vs. placebo Efecto del tratamiento: 5/735 (0.7) vs. 18/748 (2.4); RRR: 71.7 (24.3–89.4) <i>p</i>= 0.010.</p> <p>Tiempo medio hasta la resolución de los síntomas de Covid-19: días 2400 mg vs. placebo Efecto del tratamiento: 10 contra 14; Resolución 4 días más rápida: <i>p</i> <0.001.</p> <p>1200 mg vs. placebo Efecto del tratamiento: 10 contra 14; Resolución 4 días más rápida: <i>p</i> <0.001.</p>
--	--	--	--	--	--	---



							<p>Seguridad Eventos adversos graves y eventos adversos de especial interés en la población de seguridad. ** 1200 mg :827 pacientes; 2400 mg: 1849; 8000:1012; placebo: 1843; total:5331.</p> <p><i>Evento adverso grave que ocurrió o empeoró durante el período de observación:</i> Algún evento adverso grave: 1200: 9 (1,1); 4200: 24 (1,3);8000: 17 (1.7); Placebo: 74 (4,0); Total: 124(2,2) Algún evento adverso grave de especial interés† 1200: 1 (0,1); 4200: 1 (<0,1);8000: 1 (0,1); Placebo: 6 (0,3);Total: 9 (0,2).</p> <p><i>Eventos adversos que ocurrieron o empeoraron durante el período de observación:</i> Algún evento: 1200: 59 (7,1); 2400: 142 (7,7); 8000: 85 (8,4); Placebo: 189 (10,3); Total: 475 (8,6). <i>Evento de grado 3 o grado 4:</i> 1200: 11 (1,3); 2400: 18 (1,0); 8000: 15 (1,5); Placebo: 62 (3,4); Total: 106 (1,9). <i>Evento que lleva a la muerte:</i> 1200: 1 (0,1); 2400: 1 (<0,1); 8000: 0; Placebo: 5 (0,3); Total: 7 (0,1). <i>Evento que llevó a la retirada del ensayo:</i> 1200: 0; 2400: 1 (<0,1); 8000: 2 (0,2); Placebo: 1 (<0,1); Total: 4 (<0,1). <i>Evento que conduce a la interrupción de la aplicación:</i> 1200: 1 (0,1); 2400: 0; 8000: 1 (0,1); Placebo: 0; Total: 2 (<0,1).</p>
O'Brien M P et al., 2021 (11)	2021	EEUU, Rumania, Moldavia	Ensayo Clínico Fase 3 aleatorizado (REGN- COV2) (NCT04452318)	Pre-publicación	Dosis única de Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg (120 mg/ml) Placebo Administración: inyección subcutánea (SC).	Casos ambulatorios: Asintomáticos Individuos ≥12 años positivos a SARS-COV-2 y que dentro de las 96 horas ha tenido un contacto domiciliario; 314 fueron aleatorizados 1: 1.	Desarrollo de infección sintomática por SARS-Cov-2 Durante los 28 días luego de la intervención: Intervención 29.0% (29/100) vs placebo 42.3% (44/104). 31.5% reducción de riesgo. OR 0,54 (0.30–0.97) Hospitalización: 0/100 intervención vs 6/104 placebo. No muertes en ningún grupo.



							<p>Total de semanas sintomáticas: 89,6 intervención vs 170.3 placebo. Reducción 45,3% ($p=0,027$). Semanas por paciente: 0.90 (+/-2.6) vs 1.64 (+/- 3,5). Aproximadamente 5,6 días por paciente.</p> <p>El desenlace primario fue la proporción de participantes infectados sin evidencia de inmunidad previa (es decir, SARS-COV-2-RT-qPCR-positivo/seronegativo) que posteriormente desarrollaron COVID-19-19, durante un período de evaluación de eficacia de 28 días.</p> <p>Los desenlaces secundarios de la eficacia fueron:</p> <p>Número de semanas de infección sintomática por SARS-CoV-2 y número de semanas de carga viral alta (>4 log₁₀ copias/mL). La seguridad se evaluó en todos los participantes tratados.</p> <p>Eventos adversos fueron 52/155 (33,5%) del grupo intervención, y 75/156 (48,1%) placebos. Eventos adversos serios: 0/155 (0%) en intervención, 4/156 (2,6%) en placebo.</p>
Portal-Celhay C et al.,2021 (12)	2021	EEUU 41 sitios de estudio	Fase 2, doble ciego controlado con placebo (NTC0466441)	Pre-publicación	<p>1: Casirivimab/ Imdevimab vía IV: 300 mg (150 de cada Ab), 600 mg (300 de cada Ab), 1200 mg (600 de cada Ab).</p> <p>2: Casirivimab/ Imdevimab vía SC: 600mg (dos inyecciones de 300 mg de cada Ab), 1200 mg (cuatro inyecciones de 600 mg de cada Ab)</p>	<p>Pacientes ambulatorios ≥ 18 años positivos detectable para SARS-CoV-2 (antígeno local de SARS-CoV-2, RT-qPCR u otro ensayo de diagnóstico molecular) recolectados 72 h antes de la asignación al azar.</p> <p>Pacientes asintomáticos o sintomáticos 7 días antes de la aleatorización. Se requería que los pacientes sintomáticos elegibles tuvieran un riesgo bajo de desarrollar COVID-19 grave.</p> <p>Pacientes asintomáticos elegibles, con o sin factores de riesgo, no pueden presentar síntomas.</p>	<p>Desenlace principal: promedio ponderado del tiempo en la carga viral (TWACB), (log₁₀ copias/ml) desde el día 1 hasta el día 7, medido por RT-qPCR, y seronegativos (negativos para IgA anti-spike [S1], IgG anti- spike [S1] e IgG anti-nucleocápsida).</p> <p>Desenlaces secundarios: eficacia virológica, seguridad y tolerabilidad; y concentraciones de REGEN-COV en suero a lo largo del tiempo.</p> <p>Seguridad: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (EAET) hasta el día 29, EAET de grado 3 desde el día 30 hasta el final del estudio, Eventos Adversos Graves (EAG) hasta el final del estudio (EOS), y eventos adversos de especial interés (EAEI). Los EAET incluyeron todas las reacciones relacionadas con la infusión de grado 2 hasta el día 4, las reacciones en el lugar de la inyección de grado 3 hasta el día 4,</p>



							las reacciones de hipersensibilidad de grado 2 hasta el día 29 y cualquier EAET que condujo a una hospitalización o una visita a la sala de emergencias durante todo el estudio, independientemente de relación con COVID-19.
Weinreich 2021 (16)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase 1-3 (REGN-COV2) Análisis preliminar (NCT04425629)	Revista Científica	1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV 2. Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV	Casos ambulatorios sintomáticos positivos para RT-PCR de SARS- CoV-2, edad ≥ 18 años, sin requerir oxígeno. Brazo 1: 92 Brazo 2: 90 Placebo: 93	Cambio en el logaritmo de la carga viral del día 1 al día 7, comparando medicamento versus placebo: Toda la muestra (221): $-0.41 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-0.71, -0.10$) Con anticuerpos negativos (97): $-0.56 \log_{10}$ copias/ml (IC95%: $-1.02, -0.11$) Ser atendidos medicamente hasta día 29: Toda la muestra (275): 3% (6) en grupo tratamiento, 6% (6) en placebo. Diferencia -3 (IC95%: $-16, 9$). Con anticuerpos negativos (113): 6% (5) en grupo tratamiento, 15% (5) en placebo. Diferencia -9 (IC95%: $-29, 11$). No diferencias en Eventos adversos: 2/176 (1%) en tratamiento, y 2/93 (2%); ni en eventos serios 1/176 (1%) en tratamiento, y 2/93 (2%).
Weinreich 2021 (17)	2021	EEUU, Chile, México	Ensayo Clínico Fase I-3 (REGN-COV2) Análisis Final (NCT04425629)	Pre-publicación	1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV 2. Casirivimab/ Imdevimab 600 mg/600 mg IV	Casos ambulatorios: - Sintomáticos positivos para RT-PCR de SARS- CoV-2, edad ≥ 18 años, con al menos 1 factor de progresión, sin requerir oxígeno. Brazo 1: 1 355 Placebo 1: 1 341 Brazo 2: 736 Placebo 2: 748	Hospitalización por COVID-19 o Muerte de cualquier causa hasta día 29: Brazo 1 (1.3%) vs placebo (4.6%) reducción del 71.3% (95% CI: 51.7, 82.9). Brazo 2 (1.0%) vs placebo (3.2%) reducción del 70.4% (95% CI: 31.6, 87.1). Tiempo a resolución de síntomas fue 4 días menor en ambos brazos respecto a placebo: 10 días. Brazo 1, 10 días Brazo 2, 14 días placebo, siendo significativo. Eventos adversos serios más frecuentes en : Placebo: 24/1 849 (1.3%) Brazo 1, 9/827 (1.1%) Brazo 2, 74/1843 (4.0%) placebo.

* Todos los análisis fueron conducidos en un análisis completo modificado, que incluyó a todos los pacientes que fueron confirmados mediante pruebas cuantificadas de transcriptasa inversa con reacción en cadena de la polimerasa positivos para SARS-Cov-2 al momento de la aleatorización y con al menos un factor de riesgo de COVID-19 grave. El grupo de placebo de 1 341 pacientes se sometieron a la aleatorización al mismo tiempo que el grupo que recibió 2400 mg de REGEN-COV incluyó el grupo de placebo de 748 pacientes que se sometieron a aleatorización al mismo tiempo que el grupo que recibió 1200 mg de REGEN-COV.

Tabla N°2 Características de la certeza de la evidencia de las recomendaciones sobre el tratamiento con Casirivimab/ Imdevimab en pacientes ambulatorios.

Intervención	Institución	Recomendación	Certeza de la evidencia/ Dirección de la recomendación	Observaciones
Casirivimab/ Imdevimab	Organización Mundial de la Salud (23)	Se aconseja tratar con Casirivimab e Imdevimab únicamente a los pacientes con máximo riesgo de hospitalización.	<p>El Grupo para la elaboración de las orientaciones (GEO) rebajó el grado de certeza de los datos por su carácter indirecto, debido principalmente a la falta de un instrumento desarrollado sobre una base empírica y validado en la práctica para predecir el riesgo de hospitalización.</p> <p>El carácter indirecto se debe también a la posibilidad de que aparezcan variantes frente a las cuales disminuya la eficacia de la intervención. Tales motivos llevaron al GEO a rebajar a moderada la certeza científica respecto de la hospitalización y la duración de los síntomas.</p> <p>Asimismo, el GEO rebajó a moderada la certeza científica respecto de las reacciones alérgicas a causa de la imprecisión, pero consideró alta la certeza científica acerca de la ausencia de efectos adversos graves.</p> <p>Recomendación condicional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si bien con la asociación de Casirivimab e Imdevimab se reduce notablemente el riesgo relativo de hospitalización, el beneficio absoluto será insignificante o poco importante excepto en los pacientes que presenten mayor riesgo, para los cuales debe reservarse la intervención. • El grupo de expertos determinó que el umbral a partir del cual la mayoría de las personas querrían ser tratadas con casirivimab e imdevimab corresponde a un riesgo de hospitalización por COVID-19 superior al 10%. • A falta de instrumentos fiables para predecir el riesgo de hospitalización por COVID-19, las características típicas de los pacientes con mayor riesgo son una edad avanzada, la inmunodeficiencia, no haber sido vacunado o padecer una enfermedad crónica (por ejemplo, diabetes).



Combinación de Casirivimab e Imdevimab	CONETEC (14)	La combinación de casirivimab e imdevimab (conocido como Ronapreve, REGEN-COV®) en pacientes con COVID-19 positivos, asintomáticos, o sintomáticos leves/moderados con factores de riesgo, probablemente produce un beneficio neto considerable en la reducción de las tasas de hospitalización y reducción de la carga viral, y un beneficio neto menor en las tasas de mortalidad por COVID-19, cuando se compara con placebo más estándar de cuidado.	Evidencia de moderada calidad (certeza moderada ⊕⊕⊕○)	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
		En personas con antecedente de contacto estrecho con pacientes COVID-19, produce un beneficio neto considerable en la reducción de las tasas de infección viral por SARS CoV-2 cuando se compara con placebo más estándar de cuidado.	Evidencia de moderada calidad (certeza moderada ⊕⊕⊕○)	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
		En personas asintomáticas, expuestas a SARS-CoV-2, reduce las infecciones sintomáticas.	Evidencia de alta calidad (certeza alta ⊕⊕⊕⊕)	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología.
Combinación de Casirivimab e Imdevimab	IECS (13)	Casirivimab e Imdevimab versus estándar de cuidado para COVID-19 en pacientes con PCR positivas asintomáticos leves o moderados con factores de riesgo, o bien en contactos estrecho con PCR positiva	Evidencia moderada*, el beneficio neto es considerable y el costo-efectividad e impacto presupuestario es No favorable**.	* La calidad de la evidencia se considero moderada por tratarse de estudios con imprecisión (IC95% <i>s</i>), patrocinados por la industria y con tiempos de seguimiento cortos. Asimismo, estos estudios no incluyeron pacientes vacunados. ** El impacto presupuestario se consideró no favorable por el alto impacto presupuestario encontrado en un estudio proveniente de Brasil.



Combinación de Casirivimab e Imdevimab	Guías de práctica clínica. Estados Unidos	Sugirieren su uso en casos sospechosos y en seropositivos para SARS-CoV- 2 leves a moderadas con comorbilidades. Los financiadores de salud de Estados Unidos (Medicare, Cigna) da cobertura según las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias.		
Combinación de Casirivimab e Imdevimab	Guías de práctica clínica. Australia (15)	Las Guías de Práctica Clínica de Australia sobre el manejo de pacientes con COVID-19, sugieren el uso de esta tecnología en pacientes seronegativos hospitalizados con COVID-19 de moderado a crítico. No lo recomienda en pacientes seropositivos hospitalizados con COVID-19 de moderado a crítico. En las guías se hace referencia que falta de disponibilidad de casirivimab más imdevimab, así como el alto costo del tratamiento, como factores limitantes que impiden el uso generalizado de este tratamiento. Desde el 24 de junio de 2021, REGEN-COV® no figura en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos y no está disponible para su uso en Australia. Los autores concluyen que se debe tener en cuenta el estado serológico de las personas vacunadas, ya que la presencia de anticuerpos de la vacunación frente a los de la infección natural puede afectar la validez de la recomendación dentro de esta población.	<p style="text-align: center;">>70%</p> <p style="text-align: center;">Evaluación mediante la herramienta AGREE II, evaluado en la ETS- IECS</p>	



Combinación de Casirivimab e Imdevimab	Organización Mundial de la Salud (OMS) (4)	La Organización Mundial de la Salud, aconseja su uso solo en pacientes con comorbilidades, catalogados como de alto riesgo que no estén vacunados.	>70% Evaluación mediante la herramienta AGREE II, evaluado en la ETS- IECS	
Combinación de Casirivimab e Imdevimab	NICE (21)	El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda ofrecer la combinación de casirivimab e imdevimab a los pacientes con COVID-19 de 12 años o más que estén hospitalizados y sean seronegativos, lo que significa que no tienen niveles existentes de anticuerpos contra el SARS- CoV-2. Si los pacientes ya tienen anticuerpos contra el SARS- CoV-2 (seropositivos) o no se puede determinar su estado de anticuerpos, no se les debe ofrecer terapia con anticuerpos monoclonales, ya que no recibirán ningún beneficio del tratamiento.	>70% Evaluación mediante la herramienta AGREE II, evaluado en la ETS- IECS	
Combinación de Casirivimab e Imdevimab	Agencias Financiadoras Brasil, México y Australia	Los financiadores de salud pública de Brasil, México y Australia no brindan cobertura a este tratamiento.	La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que no favorecen su incorporación. Para la decisión se deberán valorar otros factores.	
Combinación de Casirivimab e Imdevimab	Agencia Financiadora Brasil (24)	En una evaluación económica realizada en Brasil, el uso de esta tecnología en pacientes hospitalizados por COVID-19 no ha resultado costo-efectiva.		El sistema único de salud (SUS) de Brasil evaluó la incorporación de Casirivimab e Imdevimab para pacientes infectados por SARS-Cov-2 en alto riesgo de complicaciones. Con respecto a la efectividad consideran que los estudios poseen sesgos, no están realizados en grupo de pacientes



				<p>vacunados y con barreras importantes en la administración intravenosa. Además, el tiempo recomendado por los ECAs es menor a los habituales en la práctica clínica (tres días), dificultando su aplicación. En la evaluación de impacto presupuestario, los autores concluyeron que no sería una tecnología a incorporar y que dicho presupuesto puede ser utilizado para la compra de vacunas. Por otra parte, al estar gran parte de su población vacunada, solo podría ser usada en pacientes no vacunados. El costo de esta droga se estima en R\$ 7814,00, aproximadamente USD 1414 dólares estadounidenses.</p>
--	--	--	--	--

Tabla 3: Proporción de pacientes con > 1 visitas médicas relacionadas con COVID-19 hasta el día 29 (mFAS), grupo de análisis 1/2

	REGN-COV2 8000 mg (n = 219)	REGN-COV2 2400 mg (n = 215)	Placebo (n = 213)	Efecto del tratamiento, REGN-COV2 combinado frente a placebo	
	Número de pacientes / N (%)			Diferencia (IC del 95%)	<i>p</i>
General	6/219 (2,7%)	6/215 (2,8%)	15/231 (6,5%)	-3,7% (-11,7%, 4,3%)	0.0240
Seronegativo	4/115 (3,5%)	4/121 (3,3%)	12/124 (9,7%)	-6,3% (-17,1%, 4,6%)	0.0264
≥1 Factor de riesgo de hospitalización por COVID-19	4/132 (3,0%)	3/134 (2,2%)	13/142 (9,2%)	-6,5% (-16,6%, 3,7%)	0,0065

* Los factores de riesgo se definen (por protocolo) de la siguiente manera: edad > 50 años; obesidad, definida como IMC > 30; enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión; enfermedad pulmonar crónica, incluido el asma; enfermedad metabólica crónica, incluida la diabetes; enfermedad renal crónica, incluidos los que reciben diálisis; enfermedad crónica del hígado; inmunosuprimidos, según la evaluación del investigador.

CONCLUSIONES

- La combinación de Casirivimab e Imdevimab (conocido como Ronapreve, REGEN-COV® o REGEN-COV®2, fabricado por Regeneron Pharmaceuticals) está constituido por una combinación de anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana tipo G-1 kappa (IgG1κ) (casirivimab) y lambda (IgG1λ) (imdevimab) obtenidos a través de ADN recombinante en cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino.
- El objetivo del informe fue sintetizar la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en el tratamiento ambulatorios de pacientes COVID-19.
- Se seleccionaron 8 documentos que responden la pregunta de investigación [(2 ensayos clínicos aleatorios publicados en revistas científicas y 4 ensayos clínicos aleatorios pre-publicación, reportes aún no revisados por pares.), 2 evaluaciones de tecnologías sanitarias realizado en Argentina].
- Los análisis preliminares del estudio O'Brien M P et., 2021 (pre-print) reportaron que Regen-CoV subcutáneo de 1 200 mg para el tratamiento ambulatorio, redujo la progresión de la infección asintomática a la infección sintomática, redujo la duración de la carga viral alta y los síntomas virales; y fue bien tolerado por los pacientes.

El cóctel de anticuerpos REGN-COV2 (2 400 mg y 8 000 mg) administrado vía intravenosa redujo la carga viral, con un efecto mayor en pacientes cuya respuesta inmune aún no se había iniciado o que tenían una carga viral alta al inicio del estudio. Así mismo, redujo significativamente las visitas médicas relacionadas con COVID-19, la hospitalización relacionada con COVID-19 o la muerte por cualquier causa y síntomas. Los resultados de seguridad en los dos grupos de dosis y en el grupo de placebo fueron pocos o se asociaron principalmente con efectos tóxicos de bajo grado. En la población de análisis de seguridad, se mostró un equilibrio en la incidencia de eventos adversos graves y eventos adversos de especial interés durante el período de observación, que incluye eventos adversos de grado 2 o superior; y las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la aplicación de la dosis combinada de REGN-COV2 y el grupo de placebo (9,16).

El cóctel de anticuerpos REGN-COV2 con dosis 2 400 mg, 4 200 mg, y 8 000 mg administrado vía intravenosa redujo el riesgo de hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa, y resolvió los síntomas y redujo la carga viral del SARS-CoV-2 comparado con el placebo (10).

La combinación de REGN-COV2 (2 400 mg y 1 200 mg) administrado vía intravenosa en pacientes de tratamiento ambulatorio redujo el riesgo de hospitalización relacionada con COVID-19 o muerte por cualquier causa, y resolvió los síntomas y redujo la carga viral del SARS-CoV-2 más rápidamente que el placebo (17).

- El ensayo de Fase 3 aleatorizado doble ciego multicéntrico del laboratorio Regeneron® realizados en los Estados Unidos, Rumania y Moldavia, en sus análisis preliminares reportan que 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. Así mismo, 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 brindaron 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).
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que el uso de Casirivimab e Imdevimab podría ser útil solo en pacientes con comorbilidades catalogados como de alto riesgo que no se encuentren vacunados.
- La guía de recomendaciones terapéuticas de la Organización Mundial de la Salud menciona que, aunque el cóctel de Casirivimab e Imdevimab consiguen una reducción sustancial del riesgo relativo de hospitalización, el beneficio será trivial o carecerá de importancia en términos absolutos para todos los casos, excepto los de mayor riesgo, para los que debería aplicarse esta intervención.

- La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA del inglés Infectious Diseases Society of America) en sus guías recomiendan el uso de Casirivimab / Imdevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave y en pacientes con COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresión a una enfermedad grave ingresados en el hospital por razones distintas a COVID-19.
- En el Documento de Evaluación de Tecnología (IECS-Argentina) aún en consulta pública se detalla las políticas de cobertura y recomendaciones de las guías de práctica clínica basadas en evidencia de países Latinoamericanos como Brasil, Argentina Chile, Colombia, México y Uruguay. Hasta la fecha de este informe ningún país de los antes mencionado han incorporado la combinación Casirivimab e Imdevimab en su lista esencial de medicamentos para cobertura, debido que en mucho de los países aún no cuentan con costos locales. En el caso de Brasil al realizar el estudio de Impacto presupuestario concluyeron que no sería una tecnología a incorporar y su recomendación es que ese presupuesto pueda ser utilizado para la compra de vacunas. Por otra parte, al estar gran parte de su población vacunada, solo podría ser usada en pacientes no vacunados. El costo de esta droga se estima en R\$ 7.814,00, aproximadamente USD 1414 dólares estadounidenses (13).

REFERENCIAS

1. Food and Drug Administration FDA. FICHA TÉCNICA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) DE REGEN-COV® (casirivimab e imdevimab). [Internet]. 2020 [citado el 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.regencov.com/>.
2. European Medicines Agency (EMA). EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab) | European Medicines Agency. [Internet]. 2021 [citado el 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
3. Araujo-Castillo R, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2021-08-23/RR_04_Anti-monoclonal_Covid-19.pdf
4. Organización Panamericana de la salud: Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review., el 13 de diciembre de 2021; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
5. Juárez Giménez, J.M. del Río Gutiérrez ÁAB. COVID-19, Anticuerpos monoclonales frente a la Covid-19. Published de 2021 [citado el 9 de octubre de 2021]; Disponible en: http://www.elfarmacohospitales.es/images/stories/EFH_221/EFH_221.pdf.
6. Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei Y, Atwal GS, Murphy AJ, Stahl N, Yancopoulos GD, Kyratsous CA. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020;369:1014-1018.
7. Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, Zhou A, Negron N, Lanza K, Chan N, Coppola A, Chiu J, Ni M, Wei Y, Atwal GS, Hernandez AR, Saotome K, Zhou Y, Franklin MC, Hooper AT, McCarthy S, Hamon S, Hamilton JD, Staples HM, Alfson K, Carrion R Jr, Ali S, Norton T, Somersan-Karakaya S, Sivapalasingam S, Herman GA, Weinreich DM, Lipsich L, Stahl N, Murphy AJ, Yancopoulos GD, Kyratsous CA. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell*. 2021;Jul 22(184(15)):3949-3961.
8. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, Yu J, Zhang B, Kwong PD, Graham BS, Mascola JR, Chang JY, Yin MT, Sobieszczyk M, Kyratsous CA, Shapiro L, Sheng Z, Huang Y, Ho DD. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;May;593(7857):130-5.
9. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. medRxiv. de enero de ;2021.05.19.21257469 de 2021;
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ, Rofail D, Hussein M, Im J, Atmodjo DY, Perry C, Pan C, Mahmood A, Hosain R, Davis JD, Turner KC, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Roque-Guerrero L, Acloque G, Aazami H, Cannon K, Simón-Campos JA, Bocchini JA, Kowal B, DiCioccio AT, Soo Y, Geba GP, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. el 2 de diciembre de 2021;385(23):e81.

11. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, Musser BJ, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS, Hurt CB, Burwen DR, Marovich MA, Heirman I, Davis JD, Turner KC, Ramesh D, Mahmood A, Hooper AT, Hamilton JD, Kim Y, Purcell LA, Baum A, Kyratsous CA, Krainson J, Perez-Perez R, Mohseni R, Kowal B, DiCioccio AT, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD, Weinreich DM. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. MedRxiv Prepr. el 14 de junio de 2021;
12. Cynthia Portal-Celhay, Eduardo Forleo-Neto, Will Eagan, Bret J Musser, John D Davis, Kenneth C Turner, Thomas Norton, Andrea T Hooper, Jennifer D Hamilton, Cynthia Pan, Adnan Mahmood, Alina Baum, Christos A Kyratsous, Yunji Kim, Janie Parrino, Wendy Kampman, Lilia Roque-Guerrero, Roxana Stoici, Adil Fatakia, Yuhwen Soo, Gregory P Geba, Bari Kowal, A Thomas DiCioccio, Neil Stahl, Leah Lipsich, Ned Braunstein, Gary A Herman, George D Yancopoulos, David M Weinreich, Study Investigators. Phase 2 dose-ranging study of the virologic efficacy and safety of the combination COVID-19 antibodies casirivimab and imdevimab in the outpatient setting. MedRxiv Prepr.
13. Mengarelli C, Bardach A, Colaci C, Alfie V, Ciapponi A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. Casirivimab e imdevimab para COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 848, [Internet]. 2021. Disponible en: Disponible en www.iecs.org.ar.
14. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) Argentina. Casirivimab e imdevimab (REGEN- COV) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID No13 [Internet]. ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19; 2021. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioreff/2021/10/1342744/informe_rapido_covid-19_ndeg13_-_regen_cov.pdf
15. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines. Home - National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Published de 2021 [citado el 13 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://covid19evidence.net.au/>
16. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;Jan 21(384(3)):238-251.
17. Weinreich David M. , Sivapalasingam Sumathi, Norton Thomas , Ali Shazia, Gao Haitao , Bhore Rafia Hooper , Andrea T. , Hamilton Jennifer D. Musser , Bret J. , Soo Yuhwen, Rofail Diana , Im Joseph , Perry Christina, Pan Cynthia, Hosain Romana, Mahmood Adnan John, D. Davis, Turner Kenneth C. , Baum Alina, Kyratsous Christos A., Kim Yunji, Cook Amanda , Kampman Wendy, Graber Ximena, Acloque Gerard , Sachdeva Yessica, Bocchini Joseph A., Kohli Anita, Kowal Bari, DiCioccio Thomas, Stahl Neil , Lipsich Leah , Braunstein Ned, Herman Gary , Yancopoulos George D. , for the Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv [Internet]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21257915v1>
18. Infectious Diseases Society of America Guidelines.IDSA. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published de 2021 [citado el 12 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
19. Centers for Medicare and Medicaid Services. Centers for Medicare and Medicaid Services. Disponible en: <https://www.cms.gov/>
20. Cigna. Bloomfield. Cigna. Bloomfield. [citado el 10 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://www.cigna.com/prescription-drug-list?consumerID=cigna&indicator=nonIFP&pdYearType=CD>

21. NICE. Updates managing COVID guideline with new monoclonal antibody recommendations. [citado el 5 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-updates-managing-covid-guideline-with-new-monoclonal-antibody-recommendations>.
22. Tortosa. Casirivimab e imdevimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19. CONETEC. [Internet]. [citado el 14 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_rapido_covid-19_ndeg13_-_regen_cov.pdf.
23. Organización Mundial de la Salud. Opciones terapéuticas y COVID-19 Orientaciones evolutivas [Internet]. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349839/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-spa.pdf>
24. Tecnologías e Diretrizes para tratamento e prevenção da Covid-19. [Internet]. CONITEC; [citado el 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://conitec.gov.br/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>.

Autora

Gisely Hajar Guerra ¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

	<p>OR "SARSCoV2019"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "CoV"[All Fields] OR "nCoV"[All Fields] OR "n-CoV"[All Fields] OR "2019 cov"[All Fields] OR "2019 cov"[All Fields] OR "2019CoV"[All Fields] OR "2019 nCoV"[All Fields] OR "2019 nCoV"[All Fields] OR "cov 2019"[All Fields] OR "cov 2019"[All Fields] OR "CoV2019"[All Fields] OR "nCoV 2019"[All Fields] OR "nCoV 2019"[All Fields] OR "nCoV2019"[All Fields] OR "cov 19"[All Fields] OR "cov 19"[All Fields] OR "CoV19"[All Fields] OR "nCoV 19"[All Fields] OR "nCoV 19"[All Fields] OR "nCoV19"[All Fields] OR "ncorona*" [Title/Abstract] OR "2019 novel*" [Title/Abstract] OR (("Coronavirus Infections"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms]) OR ("Coronavirus Infections"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms])) AND (((REGN-Cov*[tiab] OR Casirivimab and Imdevimab Drug Combination[Supplementary Concept] OR Ronapreve[tiab] OR ((Casirivimab[Supplementary Concept] OR Casirivimab[tiab]) AND (Imdevimab[Supplementary Concept] OR Imdevimab[tiab]))) OR ("casirivimab"[All Fields] OR "imdevimab"[All Fields] OR "REGEN-COV"[All Fields] OR "REGN10933"[All Fields] OR "REGN10987"[All Fields])) AND (((outpatient[Title/Abstract] OR outpatient[MeSH Terms]) OR outpatient[Other Term]) OR (((ambulatory care[MeSH Terms] OR ambulatory care[Title/Abstract]) OR ambulatory care[Other Term]) OR (Ambulatory Care Facilities[MeSH Terms]))) AND (2021/01/01:2021/12/13[Date - Publication])</p>	
--	--	--

Plataforma L·OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos	
Fecha de búsqueda: 1 de enero al 13 de diciembre 2021	
Estrategia de búsqueda	Resultado
(REGN-Cov OR Ronapreve OR Casirivimab e Imdevimab OR REGEN-COV OR REGEN-COV2) AND (outpatient OR ambulatory)	38
Filtros: Classification: Primary study / Reporting data Type of publication: Journal, Thesis, Unpublished, Report, Pre-print Publication year: 2021 to Present	32

MedRxiv	
Fecha de búsqueda: 1 de enero al 13 de diciembre 2021	
Estrategia de búsqueda	Resultado
for title "outpatient* OR ambulatory" (match all words) and abstract or title "Casirivimab and Imdevimab*" (match all words) and posted between "01 Jan, 2021 and 13 Dec, 2021"	18

ANEXO 02: Flujograma PRISMA de selección de documentos científicos

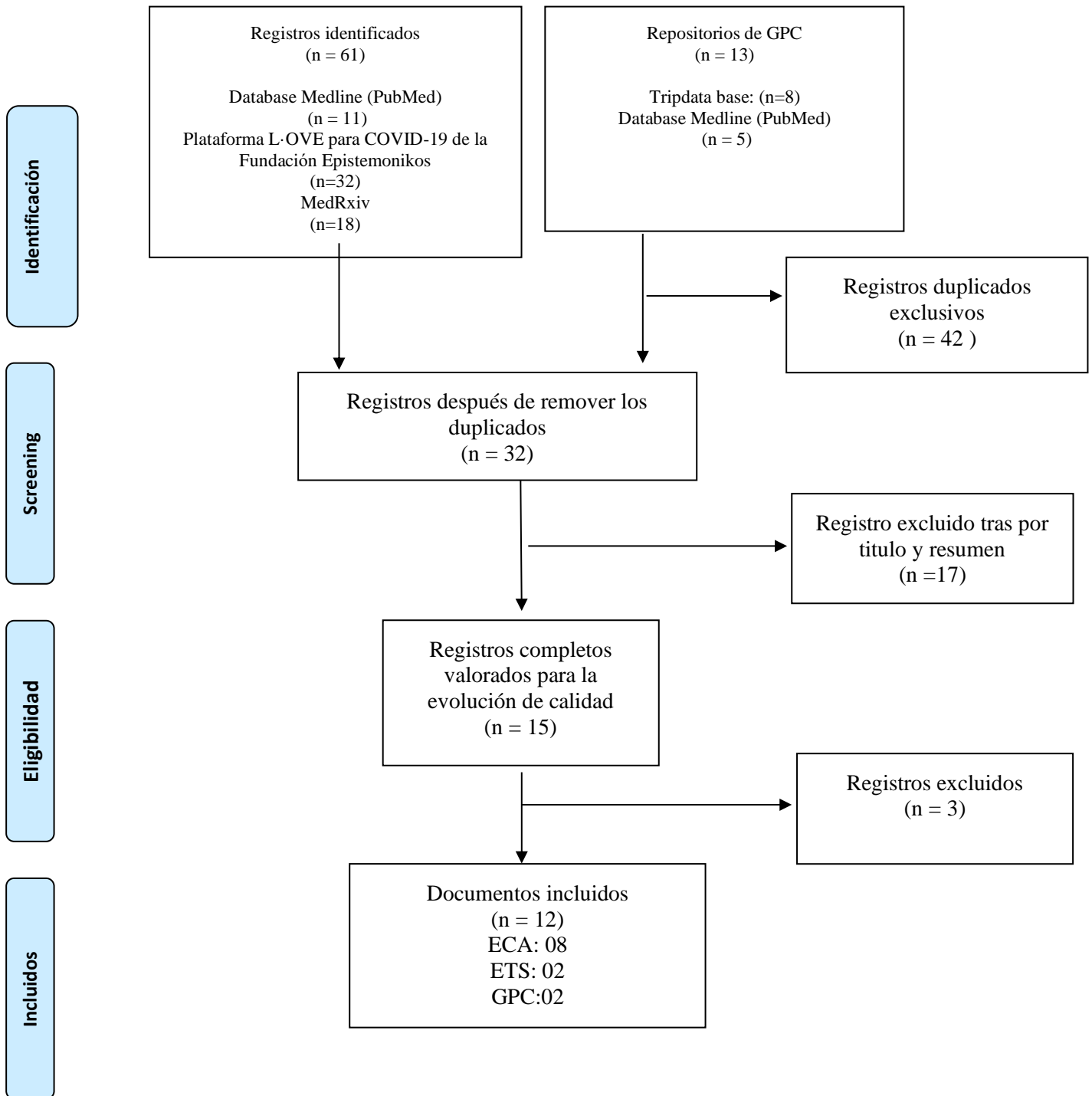


Tabla 3. Resumen de las Políticas de Cobertura y Recomendaciones reveladas

	Financiadore Institución	País	Año	Profilaxis contacto estrecho	Pacientes COVID positivos leves a moderados con comorbilidad	Pacientes Hospitalizados con COVID positivo
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	20XX	NM	NM	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁹	Brasil ⁹	2021	NO	NO	NO
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil ⁹	2021	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2021	NM	NM	NM
	POS (#)	Colombia	2021	NM	NM	NM
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2021	No	No	No
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2021	NM	NM	NM
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2021	NM	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2021	NO	NO	NO
	Provincial Funding Summary	Canadá	2021	NM	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2021	NM	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2021	SÍ	SÍ	NO
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ¹⁶	EE.UU.	2021	SÍ	SÍ	NO
	Aetna	EE.UU.	2021	NM	NM	NM
	Anthem	EE.UU.	2021	NM	NM	NM
	Cigna ¹⁷	EE.UU.	2021	SÍ	SÍ	NO
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁸	Reino Unido	2021	SÍ	SÍ	NO
Guías de práctica	Área de Farmacia Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan	Argentina	2021	NM*	NM*	NM*
	Organización mundial de la salud ⁴	EE:UU	2021	SI*	NO	NO
	Sociedad argentina de pediatría/ infectología y terapia intensiva	Argentina	2021	NM	NM	NM
	Sociedad Americana de infectología ¹⁴	EE.UU	2021	SI	SI	No
	Australian guidelines for COVID-19 ¹⁵	Australia	2021	NM	si	NO

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. NM* GPC que describen el fármaco sin dar una recomendación SI* pacientes con comorbilidades no vacunados

Nota: Tabla tomada del Documento Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 848.

Mengarelli C, Bardach A, Colaci C, Alfie V, Ciapponi A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. Casirivimab e imdevimab para COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 848, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.