

Lima, diciembre de 2021

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 37-2021

Eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en pacientes hospitalizados con COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 37: Eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en pacientes hospitalizados con COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes hospitalizados con COVID-19

TECNOLOGÍA: Casirivimab e Imdevimab

PROPÓSITO: Tratamiento

FECHA: diciembre de 2021

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud del Viceministerio de Salud Pública.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en el tratamiento de **pacientes hospitalizados** con COVID-19.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta PICO abordada

Población	Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, incluye: <ul style="list-style-type: none">- COVID-19 moderado- COVID-19 severo- COVID-19 crítico
Exposición	- Casirivimab e Imdevimab (REGEN-COV)
Comparación	- Placebo o no administrarlo
Desenlaces	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">- Mortalidad- Necesidad de ventilación mecánica Seguridad: <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos- Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- 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.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados a partir de :

- Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos, búsqueda al 20 de noviembre de 2021
- Revisión Rápida viva de la Organización Panamericana de la Salud(1), versión del 11 de noviembre de 2021, disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
- Revisión sistemática de COVID-NMA Consortium disponible en <https://covid-nma.com/>

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor y se consideró la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios realizada por la revisión sistemática del Consorcio COVID-NMA(2).

Las revisiones consideradas para la identificación de la evidencia, si bien realizaron un meta-análisis de los estudios para algunos desenlaces previstos, éstos incorporaron ensayos clínicos realizados en pacientes ambulatorios. Por lo que se decidió efectuar una síntesis cuantitativa de los estudios que incluyeran únicamente pacientes hospitalizados con COVID-19. Para cada comparación con al menos

dos estudios que proporcionan datos, se realizó las estimaciones del efecto con IC del 95%. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para incorporar la heterogeneidad clínica y metodológica anticipada entre los estudios. El meta-análisis fue realizado mediante el programa Review Manager 5.4 de la Colaboración Cochrane.

Para el desenlace de mortalidad, se consideró realizar un análisis de subgrupo según estado serológico frente a SARS-CoV-2 al ingreso (seronegativos, seropositivos), soporte oxigenatorio al ingreso (sin oxigenoterapia, con oxigenoterapia) y para la dosis de 2.4g utilizada en uno de los estudios identificados. Para los desenlaces de eficacia restantes, únicamente se realizó un análisis de subgrupo según estado serológico frente a SARS-CoV-2 al ingreso.

La certeza de la evidencia fue valorada según la metodología GRADE y la Tabla de Resumen de Hallazgos fue elaborada a través de GRADEpro. Para la identificación del umbral considerado como diferencia importante, se seleccionó el efecto en términos absolutos, para la comparación de Tocilizumab versus tratamiento estándar, reporta por la revisión sistemática del Consorcio COVID-NMA, con actualización al 8 de noviembre de 2021.

RESULTADOS

Casirivimab más Imdevimab, combinación también denominada REGN-COV, corresponden a dos anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana tipo IgG1 anti SARS-CoV-2 que actúan uniéndose específicamente al dominio de unión al receptor (RBD) de la glicoproteína pico o espiga (S) del SARS-CoV-2 en 2 sitios diferentes de forma simultánea, bloquean la unión al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en la célula humana y por tanto bloquean la entrada del virus en las células huésped. Ambos productos han sido desarrollados por Regeneron Pharmaceuticals, Inc. y F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche) y se han evaluando para tratamiento y profilaxis de COVID-19. Casirivimab (REGN10933) e Imdevimab (REGN10987) están destinados a ser utilizados como tratamiento combinado y no deben usarse individualmente como monoterapia.

1. Estudios identificados

Se identificaron 2 artículos disponibles como pre-print (manuscritos sin revisión por pares) que reportan los resultados de eficacia (2 ensayos clínicos) y seguridad (1 ensayo clínico) de la administración de REGN-COV versus No administrarlo y donde ambos brazo recibieron el tratamiento estándar disponible.

Horby et al.(3) reportó los resultados del estudio RECOVERY, ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, donde 9785 participantes de Reino Unido (127 hospitales) fueron aleatorizados a 1) casirivimab + imdevimab, una sola infusión intravenosa de 8000 mg (4000 mg de casirivimab / 4000 mg de imdevimab) durante 60 ± 15 minutos, en adición a tratamiento estándar (n=4839) ó 2) tratamiento estándar solo (n=4946). Los pacientes fueron elegibles si estaban hospitalizados, tenían COVID-19 clínicamente sospechado o confirmado por laboratorio, edad ≥ 12 años, ≥ 40 kg de peso y, a juicio del médico tratante, no tenían una contraindicación para casirivimab + imdevimab.

El enrolamiento se realizó entre septiembre de 2020 y mayo de 2021. Las características basales fueron similares entre ambos grupos, con una edad promedio de 62 años, y una mediana de 9 días desde el inicio de los síntomas. Al momento de la aleatorización el 61% recibía oxigenoterapia convencional (bajo flujo), el 26% recibía ventilación no invasiva y el 7% no requirió oxigenoterapia y casi todos los pacientes aleatorizados estaban recibiendo corticoides (94%). Otros tratamientos recibidos durante el estudio incluyeron: remdesivir (24%) y tocilizumab o sarilumab (15%). El estudio incluyó a 11 adolescentes y 25 gestantes, pero no se reportaron resultados para estos subgrupos.

El estudio realizó una medición de anticuerpos IgG contra la proteína S mediante mediante el método de ELISA validado de alto rendimiento (Inmunoensayo de Oxford), donde los participantes se clasificaron como seropositivos o seronegativos utilizando un umbral de ensayo predefinido con una sensibilidad y especificidad del 99% o más para detectar individuos con infección por SARS-CoV-2 al menos 20 días antes. De acuerdo a esta prueba, el 54% de los pacientes tenían anticuerpos contra el SARS-CoV-2 iniciales (pacientes seropositivos) y el 32% eran anticuerpos negativos (pacientes seronegativos), con un 14% de participantes con datos faltantes. La prueba de anticuerpos no se utilizó para la estratificación de la aleatorización.

Somersan-Karakaya et al.(4) reportó los resultados de un segundo ensayo clínico aleatorizado, que a diferencia del RECOVERY, se trató de un estudio doble ciego, controlado con placebo de fase 1/2/3, financiado por la industria farmacéutica. En este artículo se reportan los datos de la fase 3, donde se incluyó a 1364 pacientes hospitalizados que al momento de la aleatorización recibían oxígeno de bajo flujo o no recibían oxígeno y que fueron asignados a uno de los siguientes tres brazos: 1) casirivimab + imdevimab por vía intravenosa en dosis de 2400 mg (n=457) ó 2) en dosis de 8000 mg (n=455) ó 3) placebo (n=452). Todos los grupos recibieron el tratamiento estándar disponible. Los pacientes fueron elegibles si tenían COVID-19 clínicamente sospechado o confirmado por laboratorio, hospitalizado por ≤ 72 horas previas a la aleatorización, ≤ 10 días desde el inicio de síntomas, edad ≥ 18 años y, a criterio del médico tratante, no tenían una contraindicación para casirivimab + imdevimab. Los pacientes debían mantener una saturación de oxígeno $> 93\%$ con aire ambiental u oxígeno de bajo flujo a través de una cánula nasal, una mascarilla facial simple u otro dispositivo similar. Se excluyeron a gestantes y mujeres en período de lactancia. Todos los pacientes fueron evaluados para determinar la carga viral basal y la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2: IgA anti-spike (S1), IgG anti-spike (S1) e IgG anti-nucleocápside. La prueba de anticuerpos no se utilizó para la estratificación de la aleatorización.

Este estudio inicialmente había previsto enrolar también a pacientes en ventilación mecánica o con oxígeno de alto flujo, sin embargo en octubre de 2020, en vista de una recomendación del comité de monitoreo de datos, se decidió suspender el enrolamiento de participantes con éstas condiciones. Esta recomendación surgió debido una señal de seguridad potencial en 196 pacientes con ventilación mecánica o alto flujo de oxígeno, en quienes se observó una mayor mortalidad con REGEN-COV versus placebo (56/113 (42%) vs 20/63(32%)), un hallazgo que no fue observado en el ensayo RECOVERY.

Los participantes fueron enrolados entre el 10 de junio de 2020 y el 9 de abril de 2021 en 103 sitios en los Estados Unidos, Brasil, Chile, México, Moldavia y Rumania. El ensayo se interrumpió prematuramente debido al bajo enrolamiento. La descripción de las características basales y el análisis de la eficacia fue realizado en el 90% de los participantes aleatorizados, ya que se excluyeron a aquellos sin confirmación laboratorial de la infección por SARS-CoV-2.

Las características basales fueron similares entre los grupos, la mediana de edad fue de 62 años, el 56% de los pacientes estaba recibiendo oxigenoterapia de bajo flujo y el 44% estaba sin oxígeno. La mayoría de los pacientes del ensayo recibieron corticoides (75%) y remdesivir (55%) y no hay información de otras co-intervenciones. Respecto al estado serológico, el 43% de los pacientes eran seropositivos para SARS-CoV-2 y el 48% eran seronegativos, con un 14% de datos de anticuerpos faltantes, no determinados o borderline. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas fue de 6 días para todos los participantes.

Ambos estudios fueron realizados en gran parte antes de la vacunación generalizada o la aparición de variantes del SARS-CoV-2 como la delta. Las características de ambos estudios se resumen en la Tabla 01.

Tabla 01. Características de los estudios identificados

Autor	Horby 2021(3)	Somersan-Karakaya 2021(4)
Tipo	Pre-print	Pre-print
Diseño / Registro	ECA, etiqueta abierta / NCT04381936	ECA doble ciego (fase 2/3) / NCT04426695
Lugar y periodo de enrolamiento	Reino Unido 18 setiembre 2020 al 22 mayo 2021	Estados Unidos, Brasil, Chile, México, Moldavia y Rumania Hasta 9 abril 2021
Población	N=9785 Pacientes hospitalizados con COVID-19 - Edad: 61.9 ± 14.5 años - Tiempo desde el inicio de síntomas, mediana (RIC): 9 días (6-12) - Resultado de ELISA, inmunoensayo de Oxford para detección Ac IgG contra SARS-CoV-2 en el basal: ○ Seropositivos: 54% ○ Seronegativos: 32 % ○ dato faltante: 14% - Recibiendo corticoides: 94% - Soporte respiratorio: ○ Sin oxígeno: 7% ○ Oxígeno convencional: 61% ○ VNI: 26% ○ VMI: 6%	N=1364, analizados para eficacia n=1197 (88%) Adultos hospitalizados con COVID-19 - Edad, mediana (rango): 62 años (20 a 100); ≥65: 44% - Tiempo desde el inicio de síntomas, mediana (RIC): 6 días (4-8) - Serología para SARS-CoV-2, basal: ○ Seropositivos: 48% ○ Seronegativos: 43 % ○ No determinado/borderline: 9% - Soporte respiratorio: ○ Sin oxígeno: 43.9% ○ Oxígeno convencional: 56.1%
Intervención	REGEN-COV + cuidado estándar (n=4839) Dosis única de 8g (Casirivimab 4g e Imdevimab 4g) en 250 ml de ClNa 0.9%, infusión de 60 min ±15 min	- REGEN-COV 2.4 g (Casirivimab 1.2g e Imdevimab 1.2g) (n=457, analizados: 406) - REGEN-COV 8 g (Casirivimab 4g e Imdevimab 4g) (n=455, analizados: 398) Administrado como dosis única EV , infusión de 60 min ±15 min
Comparador	No administrarlo más tratamiento estándar (n=4946)	Placebo más tratamiento estándar (n=452, analizados: 393)
Co-intervenciones	Corticoides: 87% Aspirina: 35% Azitromicina u otros macrólidos: 25% Remdesivir: 24% Colchicina: 21% Tocilizumab o Sarilumab: 15%	- Recibiendo corticoides: 75% - Recibiendo Remdesivir: 55% - Otras: no especificado
Desenlaces reportados	Seguimiento de 28 días - Mortalidad por cualquier causa (28 días) - Necesidad de ventilación mecánica invasiva - Alta hospitalaria	Seguimiento de 29 días - Mortalidad por cualquier causa (28 días) - Muerte o necesidad de ventilación mecánica - Alta hospitalaria - Eventos adversos serios - Eventos adversos de especial interés
Financiamiento	UK Research and Innovation (Medical Research Council) and National Institute of Health Research	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Department of Health and Human Services (USA)

2. Eficacia y seguridad

a. Mortalidad por todas las causas (28 días)

Para valorar la imprecisión, se consideró 32 eventos por 1000 personas como umbral para determinar una diferencia importante entre los grupos, y estuvo basado en la diferencia encontrada para Tocilizumab versus tratamiento estándar en el meta-análisis realizado por la iniciativa COVID-NMA(5).

Dos estudios reportan resultados para este desenlace. Se consideró los datos combinados de ambas dosis de REGEN-COV versus placebo del reporte de Somersan-Karakaya et al.

Es incierto si Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, tiene un efecto en la mortalidad por todas las causas al día 28 en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 162 por 1000 participantes murieron en comparación con 201 por 1000; RR 0.81; IC 95%: 0.56 a 1.17; 2 ECA, 10982 participantes; evidencia de certeza muy baja. Se

disminuyó un nivel debido a inconsistencia y dos niveles por imprecisión muy seria, dado el amplio intervalo de confianza que iba desde un beneficio importante hasta daño importante.

En el análisis de subgrupos:

- Es incierto si Casirivimab más imdevimab tiene un efecto en la mortalidad en comparación con No administrarlo en pacientes seronegativos al ingreso (RR 0.64; IC 95%: 0.36 a 1.15; 2 ECA, 3673 participantes, evidencia de certeza muy baja).
- Casirivimab más imdevimab no reduce la mortalidad en pacientes seropositivos al ingreso en comparación a No administrarlo (RR 1.05; 0.89 a 1.23; 2 ECA, 5842 participantes, evidencia de certeza alta).
- En pacientes con soporte oxigenatorio, es incierto si Casirivimab más imdevimab reduce la mortalidad en comparación a no administrarlo (RR 0.88; IC95%: 0.68 a 1.14; 2 ECA, 9811 participantes, certeza de evidencia baja)
- En pacientes hospitalizados, sin soporte oxigenatorio, Casirivimab más imdevimab probablemente reduce la mortalidad en comparación a no administrarlo (RR 0.61, IC95%: 0.42 a 0.89; 2 ECA, 1171 participantes, certeza de evidencia moderada)
- Casirivimab más imdevimab a dosis de 2.4 g podría reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que cursan con oxigenoterapia de bajo flujo o sin oxígeno en comparación a no administrarlo (RR 0.47; IC95%: 0.29 a 0.77; 1 ECA, 799 participantes, certeza de evidencia baja).

b. Necesidad de ventilación mecánica invasiva

Para valorar la imprecisión, se consideró 22 eventos por 1000 personas como umbral para determinar una diferencia importante entre los grupos, y estuvo basado en la diferencia encontrada para Tocilizumab versus tratamiento estándar en el meta-análisis realizado por la iniciativa COVID-NMA (5).

Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar no reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva en comparación al tratamiento estándar solo: 105 por 1000 participantes requirieron ventilación mecánica invasiva en comparación con 105 por 1000 en el grupo tratamiento estándar; RR 1.00; IC 95%: 0.89 a 1.13; 2 ECA, 9198 participantes; evidencia de certeza alta.

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, para los subgrupos de participantes según el estado serológico al ingreso. Casirivimab más Imdevimab probablemente no disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes seronegativos: 11.8% vs 13.5%; RR: 0.88 IC 95%: 0.73 a 1.06 ni en pacientes seropositivos o con estado serológico desconocido o indeterminado: 9.8% vs 9.1%; RR: 1.08 IC95%: 0.92 a 1.26. La certeza de la evidencia fue moderada, se disminuyó 1 nivel debido a imprecisión seria.

c. Alta hospitalaria

Para este desenlace se seleccionó un umbral de 23 por 1000 pacientes como diferencia importante, en base a la diferencia encontrada para mejoría clínica en la comparación Tocilizumab versus tratamiento estándar según el meta-análisis realizado por la iniciativa COVID-NMA(5).

Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, podría no tener un efecto en la alta hospitalaria con vida en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 722 por 1000 participantes fueron dados de alta vivos en comparación con 701 por 1000; RR 1.03; IC 95%: 0.98 a 1.08; 2 ECA, 10982 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó un nivel debido a riesgo de sesgo (dominio de medición del desenlace) y un nivel por imprecisión seria, dado que uno de los límites del intervalo de confianza supera el umbral de la diferencia considerada como importante.

En pacientes seronegativos al ingreso, Casirivimab más imdevimab probablemente incrementa la proporción de pacientes dados de alta vivos en comparación al tratamiento estándar: 68.7% vs 60.0%; RR: 1.11, IC95%: 1.06 a 1.16, certeza de evidencia moderada, disminuyéndose 1 nivel debido a riesgo de sesgo).

En pacientes seropositivos al ingreso, es incierto si la intervención tiene un efecto en el alta hospitalaria en comparación al tratamiento estándar: 76.3% vs 77.6%; RR: 0.99, IC95%: 0.93 a 1.06, certeza de evidencia muy baja, debido a riesgo de sesgo serio e imprecisión muy seria ya que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio importante a un daño importante.

d. Eventos adversos serios

Únicamente uno de los ensayos clínicos reporta resultados para este desenlace. Se consideró los datos combinados de ambas dosis de REGEN-COV versus placebo del reporte de Somersan-Karakaya et al, el cual incluye en el análisis de seguridad, a participantes de la fase 1/2 del estudio y por tanto, una población mayor que la considerada para los análisis de eficacia, aunque todos corresponden a pacientes hospitalizados sin oxigenoterapia o con oxigenoterapia convencional (bajo flujo). El umbral para valorar imprecisión fue establecido en 12 por 1000 pacientes(5).

Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos serios en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 214 por 1000 participantes reportaron algún evento adverso serio en comparación a 261 por 1000; RR 0.82; IC 95%: 0.69 a 0.96; 1 ECA, 2007 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a evidencia indirecta ya que la población del estudio excluyó a pacientes con requerimiento de oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica.

e. Eventos adversos de especial interés

Uno de los ensayos clínicos reporta resultados para este desenlace considerando las reacciones relacionadas con la infusión hasta el día 4 y reacciones de hipersensibilidad de grado ≥ 2 hasta el día 29, para ambas dosis administradas de Casirivimab más Imdevimab en comparación al placebo más tratamiento estándar.

Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, podría incrementar la incidencia de eventos adversos de especial interés en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 25 por 1000 participantes reportaron algún evento adverso de especial interés en comparación a 12 por 1000; RR 2.12; IC 95%: 0.98 a 4.54; 1 ECA, 2007 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó un nivel debido a evidencia indirecta y 1 nivel por imprecisión seria, dada la amplitud del intervalo de confianza.

La Tabla 2 presenta el resumen de los hallazgos y los diagramas del bosque para los meta-análisis realizados están disponibles en el Anexo 1 de este informe.

Tabla 2. Resumen de los resultados :

Casirivimab más Imdevimab comparado con placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19						
Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19						
Intervención: Casirivimab más Imdevimab en adición a tratamiento estándar						
Comparación: No administrarlo en adición a tratamiento estándar						
Duración del seguimiento: 28 días						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No administrarlo	Riesgo con Casirivimab más Imdevimab				
Mortalidad (Todos los participantes)	201 por 1,000	162 por 1,000 (112 a 235)	RR 0.81 (0.56 a 1.17)	10982 (2 ECA)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Es incierto si Casirivimab más imdevimab tiene un efecto en la mortalidad en comparación con No administrarlo

Tabla 2. Resumen de los resultados :

Casirivimab más Imdevimab comparado con placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19

Intervención: Casirivimab más Imdevimab en adición a tratamiento estándar

Comparación: No administrarlo en adición a tratamiento estándar

Duración del seguimiento: 28 días

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No administrarlo	Riesgo con Casirivimab más Imdevimab				
Mortalidad (Seronegativos)	283 por 1,000	181 por 1,000 (102 a 325)	RR 0.64 (0.36 a 1.15)	3673 (2 ECA)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	Es incierto si Casirivimab más imdevimab tiene un efecto en la mortalidad en comparación con No administrarlo en pacientes seronegativos al ingreso
Mortalidad (Seropositivos)	141 por 1,000	148 por 1,000 (126 a 174)	RR 1.05 (0.89 a 1.23)	5842 (2 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^d	Casirivimab más imdevimab no reduce la mortalidad en pacientes seropositivos al ingreso en comparación a no administrarlo
Mortalidad (Con oxígeno)	209 por 1,000	184 por 1,000 (142 a 238)	RR 0.88 (0.68 a 1.14)	9811 (2 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{e,d}	En pacientes con soporte oxigenatorio, es incierto si Casirivimab más imdevimab reduce la mortalidad en comparación a no administrarlo
Mortalidad (Sin oxígeno)	115 por 1,000	70 por 1,000 (48 a 102)	RR 0.61 (0.42 a 0.89)	1171 (2 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^e	En pacientes hospitalizados, sin soporte oxigenatorio, Casirivimab más imdevimab probablemente reduce la mortalidad en comparación a no administrarlo
Mortalidad Dosis 2.4g	115 por 1,000	54 por 1,000 (33 a 88)	RR 0.47 (0.29 a 0.77)	799 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{e,f}	Casirivimab más imdevimab a dosis de 2.4 g podría reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que cursan con oxigenoterapia de bajo flujo o sin oxígeno en comparación a no administrarlo
Necesidad de ventilación mecánica (todos los participantes)	105 por 1,000	105 por 1,000 (93 a 119)	RR 1.00 (0.89 a 1.13)	9198 (1 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar no reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva en comparación al tratamiento estándar solo
Necesidad de Ventilación mecánica invasiva - Seronegativos	135 por 1,000	119 por 1,000 (98 a 143)	RR 0.88 (0.73 a 1.06)	3083 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^d	Casirivimab más Imdevimab probablemente no disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes seronegativos en comparación a No administrarlo
Necesidad de Ventilación mecánica invasiva - Seropositivos o Desconocido	91 por 1,000	98 por 1,000 (84 a 115)	RR 1.08 (0.92 a 1.26)	6115 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^d	Casirivimab más Imdevimab probablemente no disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes seropositivos en comparación a no administrarlo
Alta hospitalaria (todos los participantes)	701 por 1,000	722 por 1,000 (687 a 757)	RR 1.03 (0.98 a 1.08)	10982 (2 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{d,g}	Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, podría no tener un efecto en el alta hospitalaria con vida en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar

Tabla 2. Resumen de los resultados :

Casirivimab más Imdevimab comparado con placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19

Intervención: Casirivimab más Imdevimab en adición a tratamiento estándar

Comparación: No administrarlo en adición a tratamiento estándar

Duración del seguimiento: 28 días

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No administrarlo	Riesgo con Casirivimab más Imdevimab				
Alta hospitalaria - Seronegativos	600 por 1,000	666 por 1,000 (636 a 696)	RR 1.11 (1.06 a 1.16)	3673 (2 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^g	En pacientes seronegativos al ingreso, Casirivimab más imdevimab probablemente incrementa la proporción de pacientes dados de alta vivos en comparación al tratamiento estándar solo
Alta hospitalaria - Seropositivos	776 por 1,000	768 por 1,000 (722 a 822)	RR 0.99 (0.93 a 1.06)	5842 (2 ECA)	⊕○○○ Muy baja ^{d,g}	En pacientes seropositivos al ingreso, es incierto si la intervención tiene un efecto en el alta hospitalaria en comparación al tratamiento estándar solo
Eventos adversos serios	261 por 1,000	214 por 1,000 (180 a 250)	RR 0.82 (0.69 a 0.96)	2007 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^f	Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos serios en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar
Eventos adversos de especial interés	12 por 1,000	25 por 1,000 (12 a 54)	RR 2.12 (0.98 a 4.54)	2007 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{e,f}	Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, podría incrementar la incidencia de eventos adversos de especial interés en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de 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 efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Intervalos de confianza no se superponen en su totalidad, Heterogenidad clínica y estadística I²=75%

b. IC 95% amplio, límites van desde el beneficio importante hasta incremento de mortalidad

c. Intervalos de confianza no se superponen en su totalidad

d. IC 95% amplio desde beneficio hasta daño

e. Limitado número de eventos, IC 95% amplio

f. Incluyen pacientes que no recibían oxígeno al momento de la randomización

g. El 61% de la información proviene de un ensayo de etiqueta abierta, riesgo de sesgo en la medición del desenlace

CONCLUSIONES

- Casirivimab más Imdevimab, también conocido como REGN-COV2, es una combinación de dos anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 que se dirigen específicamente contra la proteína espiga o pico del SARS-CoV-2, diseñados para bloquear la unión del virus y su entrada en las células humanas.
- El objetivo del informe fue sintetizar la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de Casirivimab e Imdevimab en el tratamiento de **pacientes hospitalizados** con COVID-19.
- Se seleccionaron 2 ensayos clínicos aleatorios, con reportes **aún no revisados por pares**, realizados en gran parte, antes de la vacunación generalizada o la aparición de variantes del SARS-CoV-2 como la delta. Se incluyó principalmente a población adulta, con una mediana de 6 a 9 días desde el inicio de síntomas. La mayoría recibía oxigenoterapia convencional o de bajo flujo (56% a 61%) mientras que la participación de pacientes hospitalizados pero sin oxígeno, osciló entre el 7% al 44%. Las dosis de Casirivimab más Imdevimab evaluadas fueron 8g (2 estudios) y 2.4g (1 estudio), administradas como una única infusión endovenosa durante 60 minutos. Otras co-intervenciones incluyeron corticoides (75% al 94%), remdesivir (24% a 55%) y tocilizumab o sarilumab (15%, reportada por 1 solo estudio).
- Es incierto si Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, tiene un efecto en la **mortalidad por todas las causas** al día 28 en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 162 por 1000 participantes murieron en comparación con 201 por 1000; RR 0.81; IC 95%: 0.56 a 1.17; 2 ECA, 10982 participantes; evidencia de **certeza muy baja**. Respecto a los subgrupos:
 - Es incierto si Casirivimab más imdevimab tiene un efecto en la **mortalidad** en comparación con No administrarlo en pacientes **seronegativos** al ingreso (RR 0.64; IC 95%: 0.36 a 1.15; 2 ECA, 3673 participantes, evidencia de certeza muy baja).
 - Casirivimab más imdevimab no reduce la **mortalidad** en pacientes **seropositivos** al ingreso en comparación a No administrarlo (RR 1.05; 0.89 a 1.23; 2 ECA, 5842 participantes, evidencia de certeza alta).
 - En pacientes con soporte oxigenatorio, es incierto si Casirivimab más imdevimab reduce la mortalidad en comparación a no administrarlo (RR 0.88; IC95%: 0.68 a 1.14; 2 ECA, 9811 participantes, certeza de evidencia baja)
 - En pacientes **hospitalizados, sin soporte oxigenatorio**, Casirivimab más imdevimab probablemente reduce la **mortalidad** en comparación a no administrarlo (RR 0.61, IC95%: 0.42 a 0.89; 2 ECA, 1171 participantes, certeza de evidencia moderada).
 - Casirivimab más imdevimab a dosis de **2.4 g** podría reducir la **mortalidad** en pacientes hospitalizados con COVID-19 que cursan con **oxigenoterapia de bajo flujo o sin oxígeno** en comparación a no administrarlo (RR 0.47; IC95%: 0.29 a 0.77; 1 ECA, 799 participantes, certeza de evidencia baja).
- Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar no reduce la **necesidad de ventilación mecánica invasiva** en comparación al tratamiento estándar solo: 105 por 1000 participantes requirieron ventilación mecánica invasiva en comparación con 105 por 1000 en el grupo tratamiento estándar; RR 1.00; IC 95%: 0.89 a 1.13; 2 ECA, 9198 participantes; **evidencia de certeza alta**. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, para los subgrupos de participantes según el estado serológico al ingreso.
- Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, probablemente no incrementa la incidencia de **eventos adversos serios** en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 214 por 1000 participantes reportaron algún evento adverso serio en comparación a 261 por 1000; RR 0.82; IC 95%: 0.69 a 0.96; 1 ECA, 2007 participantes; evidencia de **certeza moderada**.
- Casirivimab más imdevimab en adición al tratamiento estándar, podría incrementar la incidencia de **eventos adversos de especial interés (reacciones relacionadas a la infusión y reacciones de hipersensibilidad de intensidad moderada o mayor)** en comparación con No administrarlo más tratamiento estándar: 25 por 1000 participantes reportaron algún evento adverso de especial interés

en comparación a 12 por 1000; RR 2.12; IC 95%: 0.98 a 4.54; 1 ECA, 2007 participantes; **evidencia de certeza baja**.

- Hasta la fecha de este informe, la indicación de uso de Casirivimab más imdevimab en pacientes hospitalizados con COVID-19, no está incluida dentro de las autorizaciones de uso de emergencia emitidas por agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria como la FDA de Estados Unidos ó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

REFERENCIAS

- Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. 2021 [citado el 29 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
- Casirivimab and imdevimab (REGEN-COV) for the treatment of patients with COVID-19 [Internet]. Epistemonikos. [citado el 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/864dab4b99659477ce9d48088ad33be448d12ba1>
- Group RECOVERY Collaborative, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. 2021 jun [citado el 22 de noviembre de 2021] p. 2021.06.15.21258542. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>
- Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19 [Internet]. 2021 nov [citado el 22 de noviembre de 2021] p. 2021.11.05.21265656. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.05.21265656v3>
- COVID-NMA Consortium. Tocilizumab vs Standard care/Placebo [Internet]. Disponible en: https://covid-nma.com/living_data/index.php?allcomp#comparisons_div

Autora

Fabiola Huaroto Ramírez¹

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

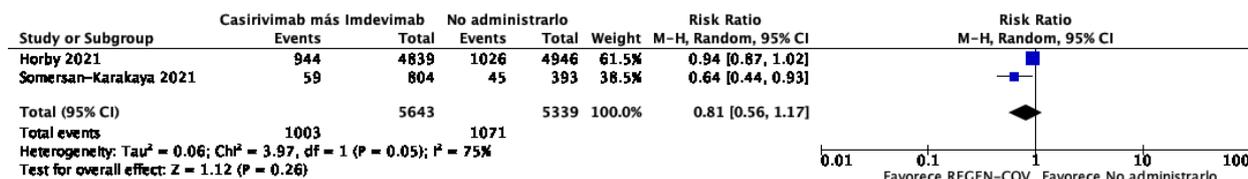
Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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

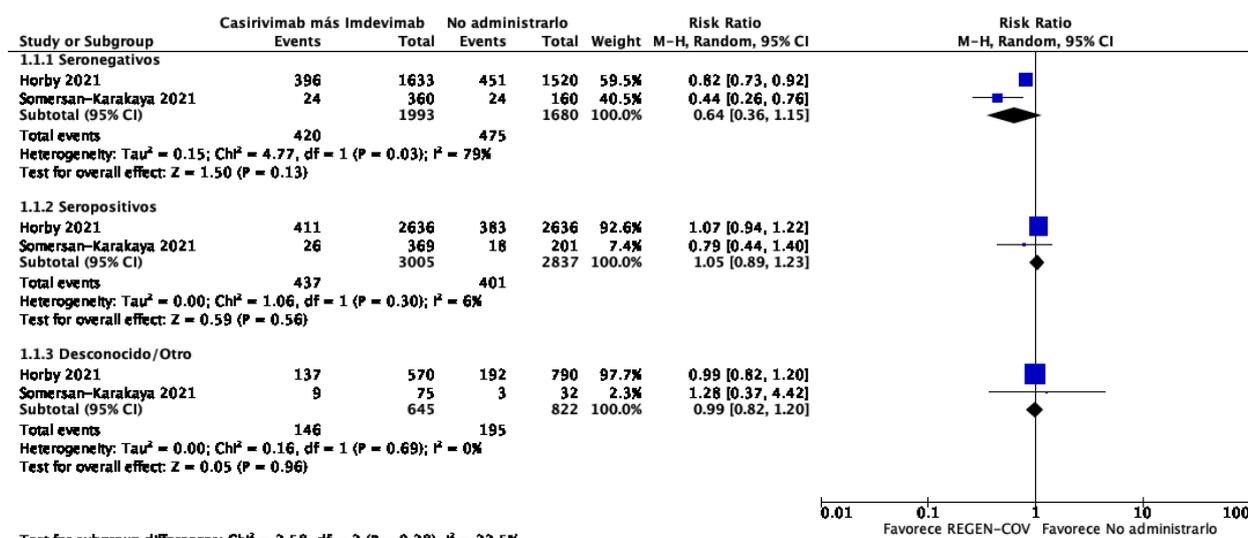
NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar 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.

Anexo 1

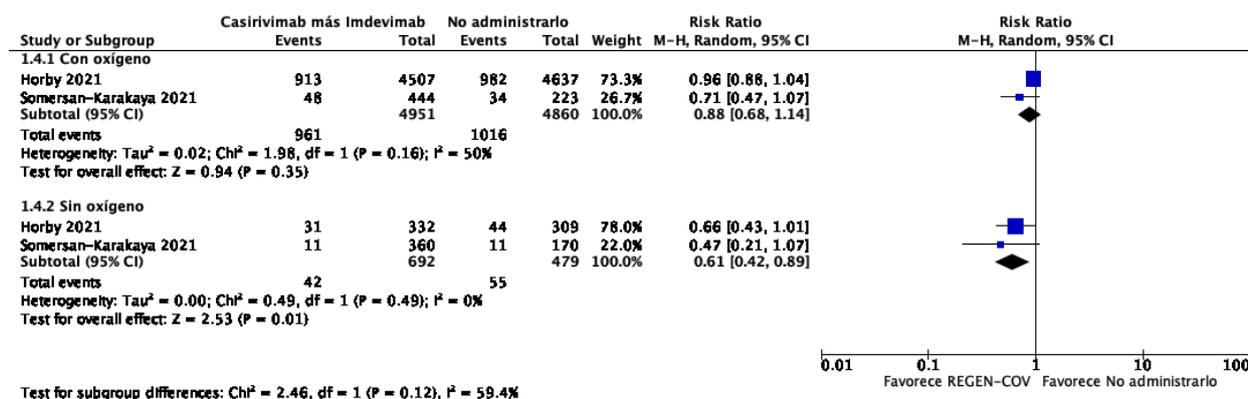
1. Mortalidad (todos los participantes)



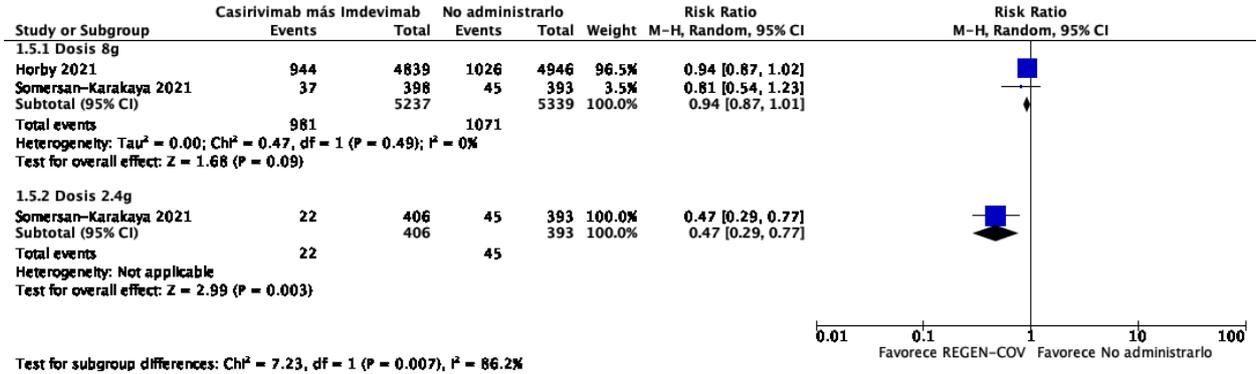
1.1. Mortalidad según estado serológico



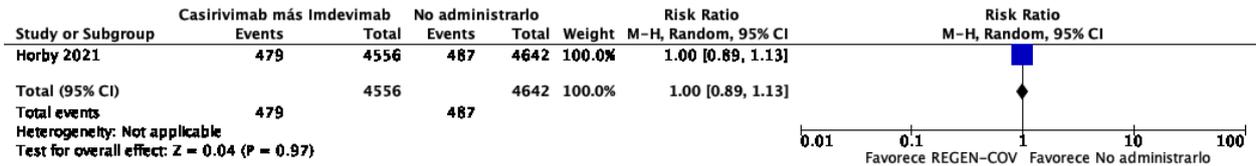
1.2. Mortalidad según soporte oxigenatorio



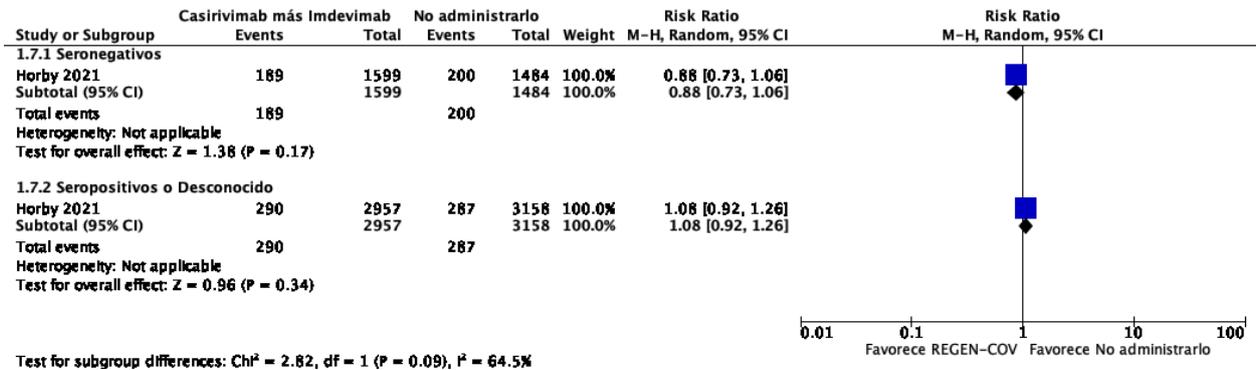
1.3. Mortalidad, dosis 2.4g



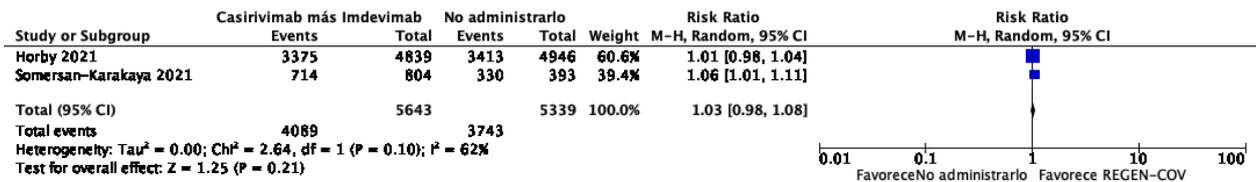
2. Necesidad de ventilación mecánica invasiva



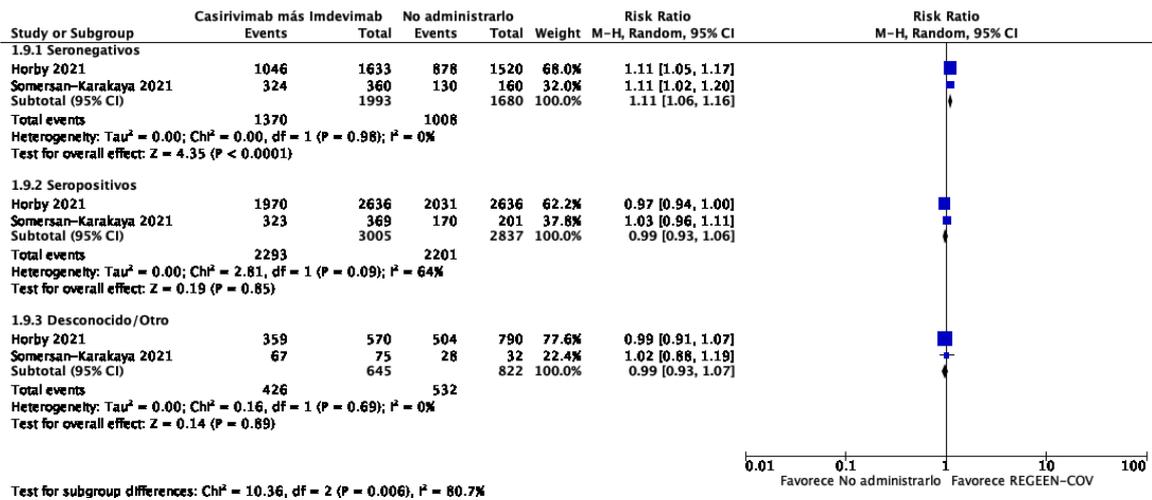
2.1. Necesidad de ventilación mecánica invasiva según estado serológico



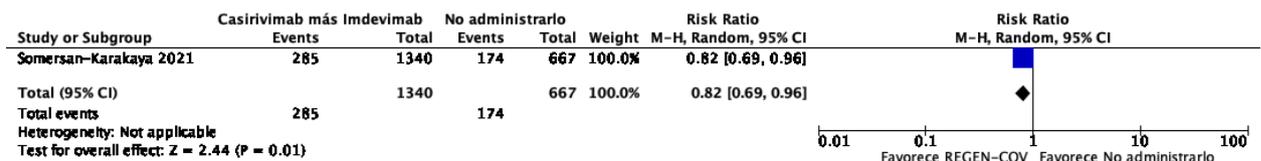
3. Alta hospitalaria



3.1. Alta hospitalaria según estado serológico



4. Eventos adversos serios



5. Eventos adversos de especial interés

