

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Tixagevimab e cilgavimab (Evusheld) para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID-19
N°17

Fecha de realización: 1 de abril de 2022

Fecha de última actualización: 1 de abril de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Hasta el momento, no se encuentra publicada evidencia en seres humanos que permita evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de tixagevimab y cilgavimab. Podría ser una combinación menos activa frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2.	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración dificultaría su implementación. Su costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas no tienen una dirección clara en cuanto a la utilización rutinaria del tratamiento. Sugieren utilizar el tratamiento en casos especiales y en personas de alto riesgo muy seleccionadas para profilaxis previa a la exposición.	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2 factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

No se cuenta con información suficiente para valorar el beneficio clínico del uso de tixagevimab y cilgavimab para prevenir la infección sintomática en personas expuestas al SARS-CoV-2. La evidencia sobre actividad IN VITRO sugiere menor eficacia frente a la variante Omicron.	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2. (1) El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta Marzo del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 9.400.000 casos confirmados y 127.997 muertes. (2,3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta aproximadamente con un 90,4% de la población con al menos una dosis, siendo del 82,2% (n=36.941.952) los que cuentan con esquema completo y el 35% (n=16.099.116) con una dosis de refuerzo.(3)

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones. (4) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.(5) Por el contrario la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>).(6) COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.(6) Este sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos ≥ 18 años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa.(7) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia más efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(8–11) De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.(12)

Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo, que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La clasificación se realizó en función de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(12)

Los grupos se enumeran por nivel en orden descendente de riesgo y prioridad para recibir tratamientos:

Nivel	Grupo de riesgo
1	<ul style="list-style-type: none"> ● No se espera que las personas inmunocomprometidas desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna contra el COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 debido a sus afecciones subyacentes, independientemente del estado de la vacuna (consulte Condiciones inmunocomprometidas a continuación); o ● Individuos no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo adicionales).
2	<ul style="list-style-type: none"> ● Individuos no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el Nivel 1 (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínicos)
3	<ul style="list-style-type: none"> ● Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo clínicos) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>
4	<ul style="list-style-type: none"> ● Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínico) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>

El presente informe pretende evaluar si el uso de tixagevimab en combinación con cilgavimab, es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

Desarrollado por AstraZeneca, Evusheld es una combinación de dos anticuerpos monoclonales de acción prolongada que funcionan uniéndose a la proteína de pico en el exterior del virus SARS-CoV-2, el virus que causa el COVID-19. Esto, a su vez, evita que el virus se adhiera a las células humanas y entre en ellas. Evusheld se utiliza en pacientes antes de estar expuesto a la infección por COVID-19 para prevenir la enfermedad (lo que se conoce como "profilaxis previa a la exposición"), especialmente en adultos en quienes se considera poco probable que generen una respuesta inmunitaria a partir de la vacunación contra el COVID-19 o para quienes no se recomienda la vacunación.(13) Evusheld es una combinación de tixagevimab (AZD8895) y cilgavimab (AZD1061), derivados de células B donadas por pacientes convalecientes después del virus SARS-CoV-2. Los anticuerpos monoclonales humanos se unen a sitios distintos en la proteína de punta 2 del SARS-CoV-2, con una extensión de la vida media y una unión reducida al receptor Fc. La extensión de la vida media triplica aproximadamente la durabilidad de su acción en comparación con los anticuerpos convencionales y brindaría de seis a doce meses de protección contra COVID-19 luego de una sola administración. (14–16)

El tratamiento se está probando actualmente en varios ensayos de prevención y tratamiento de COVID-19: ensayo de fase III PROVENT 8 de más de 5000 participantes en profilaxis previa a la exposición; TACKLE COVID-19 9. Ensayo de tratamiento de fase III en un entorno ambulatorio; y ensayos de tratamiento de colaboradores en entornos ambulatorios y hospitalizados. AZD7442 se está evaluando en las vías de administración IM e intravenosa. (17) Los hallazgos preliminares *'in vitro'* de investigadores de la Universidad de Oxford y la Universidad de Columbia también demuestran que AZD7442 neutraliza las variantes virales emergentes recientes del SARS-CoV-2. (18–21) Luego de un parte de prensa en el que se informan los resultados preliminares del estudio STORM-CHASER y PROVENT, para su uso como profilaxis post-exposición y en personas ambulatorias, adultos de alto riesgo en los que resulte poco probable que desarrollen una inmunidad apropiada con la vacunación, su uso fue autorizado por las Agencias de Medicamentos del Reino Unido y los Estados Unidos.(17) La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos emitió una autorización de uso de emergencia para Evusheld para la profilaxis previa a la exposición (prevención) de COVID-19 en personas mayores de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kilogramos. (22) El producto solo está autorizado para aquellas personas que actualmente no están infectadas con el virus SARS-CoV-2 y que no han estado expuestas recientemente a una persona infectada con SARS-CoV-2. La autorización también requiere que las personas tengan: sistemas inmunitarios comprometidos de moderados a graves debido a una afección médica, o debido a la toma de medicamentos o tratamientos inmunosupresores, y es posible que no generen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación contra el COVID-19 o; antecedentes de reacciones adversas graves a una vacuna contra el COVID-19 y/o sus componente. (22)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de la combinación de tixagevimab y cilgavimab (Evusheld) para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

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

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica, se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemonikos <https://app.iloveevidence.com/topics> para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente. (23) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica. Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia. (8,10,24,25) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin. (26)

IMPLEMENTACIÓN

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

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe. (27)

CONCLUSIONES

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

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

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

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

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

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

No se identificaron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados.

El ensayo STORM CHASER, cuyos resultados preliminares fueron publicados en un parte de prensa por el laboratorio AstraZeneca, evaluó la seguridad y eficacia de AZD7442, una combinación de anticuerpos de acción prolongada, para la prevención de la COVID-19 sintomática en participantes expuestos recientemente al virus SARS-CoV-2. El ensayo no cumplió con el criterio principal de valoración de la prevención posterior a la exposición de la COVID-19 sintomática con AZD7442 en comparación con el placebo. Los participantes del ensayo eran adultos no vacunados de 18 años o más con exposición confirmada a una persona con un caso del virus SARS-CoV-2 en los últimos ocho días.(17)

En la siguiente tabla se presentan los resultados relacionados con los **casos confirmados de infección por SARS-COV-2 confirmada por laboratorio**, en este grupo de personas expuestas:

Desenlace infección sintomática confirmada

Subgrupo	Riesgo con AZD7442	Riesgo con placebo	OR (IC95%)	Reducción del riesgo absoluto (IC95%)	¿Qué significa?
Todos los participantes (prueba de anticuerpos negativa)	23/749 (3%)	17/372 (4%)	0,66 (0,35-1,25)	1,5% menos (desde 4% menos hasta más 1% más)	Podría tener un beneficio pequeño para disminuir el riesgo de infección (imprecisión muy severa, escaso número de eventos)
PCR negativa al inicio	6/715 (0,8%)	11/358 (3%)	0,26 (0,09-0,72)	2,2% menos (desde 4,1% menos hasta más 0,3% menos)	Podría tener un beneficio pequeño para disminuir el riesgo de infección (imprecisión, escaso número de eventos)

Adicionalmente, existe información sobre la efectividad in vitro de tixagevimab/cilgavimab frente a las diferentes variantes de SARS-CoV-2. Esta información se encuentra disponible en [OpenData Portal](#), que condensa la información de un conjunto priorizado de publicaciones (preprints y artículos revisados por pares). Los resultados muestran que la combinación de tixagevimab/cilgavimab podría ser menos activa frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2, incluida Omicrón y subvariantes (B.1.1.529; BA.1.1; BA.1; BA.1 [+Q493K]; BA.2; B.1.1.529 [+F694Y] en comparación de las variantes predominantes al momento de realizarse el estudio STORM-CHASER.(28)

Personas expuestas al SARS-COV-2

Existe incertidumbre en el efecto de tixagevimab/cilgavimab para prevenir la infección sintomática en personas expuestas al SARS-CoV-2. La evidencia sobre la actividad IN VITRO sugiere que podría ser una combinación menos activa frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y sin factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

No existe evidencia suficiente para valorar la eficacia y seguridad del uso de la tecnología en este grupo.

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

Luego de la aprobación de emergencia por la FDA de tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), los Estados Unidos generó un acuerdo comercial con el productor de la tecnología. El valor total del acuerdo para la fabricación, distribución y almacenamiento de Evusheld es de 855 millones de USD por un total de 1,7 millones de dosis, costándole al país un total de USD 503 por paciente tratado.(29)

La tecnología no está autorizada aún para su comercialización en Argentina para su uso en personas con COVID-19. La vía de administración intramuscular o endovenosa podría no ser aceptada en personas expuestas sin síntomas. No se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución en nuestro país.

Personas expuestas a SARS-COV-2 con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

La tecnología no está autorizada aún para su comercialización en Argentina para su uso en personas con COVID-19. La vía de administración intramuscular o endovenosa podría no ser aceptada en personas expuestas sin síntomas. No se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución en nuestro país. Debido a su alto precio y la extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento, su impacto en el presupuesto podría ser muy elevado.

RECOMENDACIONES

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

	Recomendación	Fuerza	
Infectious disease Society of America (IDSA) (30)	<p>En personas con inmunodepresión moderada o grave con mayor riesgo de respuesta inmunitaria inadecuada a la vacuna contra el COVID-19 o para quienes no se recomienda la vacuna contra el COVID-19 debido a una reacción adversa grave documentada a la vacuna, el panel de directrices de la IDSA sugiere profilaxis previa a la exposición con tixagevimab/cilgavimab en lugar de no tixagevimab/cilgavimab.</p> <p>(Recomendación condicional, Certeza de la evidencia baja)</p> <p>Observaciones: La dosis de tixagevimab/cilgavimab es de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab administrados como dos inyecciones intramusculares consecutivas separadas una vez. Se debe considerar la susceptibilidad a la variante local del SARS-CoV-2.</p>	Condicional	
Guías Australianas (31)	<p>No utilice de forma rutinaria tixagevimab/cilgavimab como profilaxis previa a la exposición; sin embargo, se puede considerar su uso en circunstancias excepcionales, en personas con inmunodepresión grave.</p> <p>Dada la limitada evidencia de beneficio o seguridad, los pequeños tamaños del efecto y la ausencia de evidencia que evalúe la efectividad de tixagevimab/cilgavimab para la prevención de la infección por variantes preocupantes del SARS-CoV-2, se debe realizar una recopilación rigurosa de datos sobre las indicaciones y los resultados clave para adultos que reciben profilaxis previa a la exposición con tixagevimab/cilgavimab.</p>	Consenso	

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas no tienen una dirección clara en cuanto a la utilización rutinaria del tratamiento. Sugieren utilizar el tratamiento en personas de alto riesgo muy seleccionadas para profilaxis previa a la exposición teniendo en cuenta la baja certeza en su efecto sobre las infecciones sintomáticas y la susceptibilidad a la variante local del SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia (un estudio aún no publicado cuyos datos se encuentran parcialmente disponibles en un comunicado de prensa) muestra que tixagevimab/cilgavimab, podría tener un beneficio clínico pequeño en personas expuestas al SARS-CoV-2 con factores de riesgo para progresar a enfermedad grave que no han sido vacunados y con riesgo de falla inmune. En esta población, podría disminuir el riesgo de infección. No se cuenta con datos de infección por nuevas variantes ni relacionados con otros desenlaces como la admisión hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica o la muerte. Esta tecnología tampoco ha sido probada en personas vacunadas ni en otros escenarios. La evidencia proveniente de estudios in vitro, nos muestra que podría no ser activa frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2, incluida Omicrón y sus sub-variantes en estudio.

La tecnología no está autorizada para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de nuestro país. La forma de administración y el costo comparativo estimado es elevado podrían constituir barreras para su uso.

Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas no tienen una dirección clara en cuanto a la utilización rutinaria del tratamiento y sugieren utilizar el tratamiento en casos muy especiales en personas de alto riesgo muy seleccionadas para profilaxis previa a la exposición.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Hasta el momento, no se encuentra publicada evidencia en seres humanos que permita evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de tixagevimab y cilgavimab. Podría ser una combinación menos activa frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2.	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología aún no está autorizada para su comercialización en Argentina. Su forma de administración dificultaría su implementación. Su costo comparativo por tratamiento sería elevado y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas no tienen una dirección clara en cuanto a la utilización rutinaria del tratamiento. Sugieren utilizar el tratamiento en casos especiales y en personas de alto riesgo muy seleccionadas para profilaxis previa a la exposición.	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2 factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

No se cuenta con información suficiente para valorar el beneficio clínico del uso de tixagevimab y cilgavimab para prevenir la infección sintomática en personas expuestas al SARS-CoV-2. La evidencia sobre actividad IN VITRO sugiere menor eficacia frente a la variante Omicron.	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Tixagevimab/cilgavimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

REFERENCIAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Recomendaciones - #SigamosCuidándonos [Internet]. [citado 19 de enero de 2022]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
3. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.
5. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 1 de agosto de 2020;20(8):e192-7.
6. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
7. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. agosto de 2020;20(8):e192-7.
8. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 nov [citado 17 de enero de 2022] p. 2021.11.03.21265819. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
9. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression - *The Lancet* [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00152-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00152-0/fulltext)
10. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data - *PubMed* [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/>
11. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
12. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>

13. Evusheld approved to prevent COVID-19 in people whose immune response is poor [Internet]. GOV.UK. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/evusheld-approved-to-prevent-covid-19-in-people-whose-immune-response-is-poor>
14. Yu X-Q, Robbie GJ, Wu Y, Esser MT, Jensen K, Schwartz HI, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4893, an Investigational, Extended-Half-Life, Anti-Staphylococcus aureus Alpha-Toxin Human Monoclonal Antibody, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2017;61(1):e01020-16.
15. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 23 de febrero de 2017;61(3):e01714-16.
16. Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A Novel Investigational Fc-Modified Humanized Monoclonal Antibody, Motavizumab-YTE, Has an Extended Half-Life in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2013;57(12):6147-53.
17. AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. Press Release - AstraZeneca Website - 15 June 2021 0700 BST [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/2a5a8ace68fbaa3cbdf9ae44aa0d2dd333e6cece>
18. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* mayo de 2021;593(7857):130-5.
19. SARS-CoV-2 Variants Neutralizing Antibody Human 5-Plex ProcartaPlex™ Panel [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/EPX050-16017-901>
20. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2 [Internet]. bioRxiv; 2021 [citado 19 de marzo de 2022]. p. 2021.03.12.435194. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.435194v1>
21. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* mayo de 2021;593(7857):130-5.
22. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Long-Acting Monoclonal Antibodies for Pre-exposure Prevention of COVID-19 in Certain Individuals [Internet]. FDA. FDA; 2021 [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-monoclonal-antibodies-pre-exposure>
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
24. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 15 de abril de 2021;384(15):1412-23.
25. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en:

<https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>

26. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2020;119:126-35.
27. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 8 de marzo de 2016;352:i1152.
28. Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>
29. Kansteiner F. AstraZeneca pledges more Evusheld doses to US, bringing its antibody supply deal to \$855M [Internet]. Fierce Pharma. 2022 [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-pledges-1m-more-evusheld-doses-to-u-s-for-a-total-covid-deal-worth-855m>
30. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [citado 19 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
31. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LA6kkM>

argentina.gob.ar/salud