



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 822

Immunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab')₂ (suero equino hiperinmune) en COVID-19

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja*	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

*Se juzgó a la evidencia como de baja calidad debido principalmente a que la misma proviene un único ensayo clínico, y al insuficiente poder estadístico del mismo para detectar diferencias en el resultado primario.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli, C; Bardach, A; Alfie, V; Klappenbach, R; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Garcia Marti, S; Alcaraz, A; Ciapponi, A. **Immunoglobulinas equinas fragmentos (Fab')₂ (suero equino hiperinmune) en COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 822, Buenos Aires, Argentina. 04 de febrero de 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad -debido principalmente a que la misma proviene un único ensayo clínico con insuficiente poder estadístico para detectar diferencias en el resultado primario- no demostró que el tratamiento con inmunoglobulinas equinas fragmento F(ab')₂ (suero equino hiperinmune) sea superior al placebo en cuanto a la respuesta clínica a 28 días o a la reducción de la mortalidad. El estudio se realizó en pacientes hospitalizados por COVID-19 con enfermedad moderada y severa que no requerían ventilación mecánica. Se observaron beneficios en algunos resultados secundarios del estudio, de respuesta clínica a 7 y 14 días, así como una tendencia a una reducción de la mortalidad en el subgrupo de pacientes con enfermedad severa.

No se encontraron estudios que evaluaran al suero equino hiperinmune en pacientes con COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina autorizó en diciembre del 2020 su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) del producto con el nombre CoviFab® con un carácter condicional y por el plazo de un año dado el contexto de la pandemia COVID-19.

El Ministerio de Salud de Argentina en consenso con sociedades científicas nacionales recomendaron su uso en pacientes con enfermedad severa hasta 10 días desde el inicio de los síntomas y con diagnóstico confirmado de COVID-19, dentro del ámbito hospitalario y bajo monitoreo médico; y no recomendaron su uso en pacientes con enfermedad moderada o que requiriesen asistencia respiratoria mecánica.

No se han encontrado evaluaciones económicas acerca de las inmunoglobulinas equinas fragmento F(ab')₂ (suero equino hiperinmune) en COVID-19.

Si bien la evidencia actual no permite establecer claramente el beneficio del suero equino, ni recomendar su uso y financiamiento en forma rutinaria por el sistema de salud, tanto los resultados obtenidos en el único ensayo clínico que lo evalúa, como las importantes necesidades insatisfechas en relación a la terapéutica actual de COVID-19 justifican su uso en el contexto de estudios de investigación adecuadamente diseñados que ayuden a aclarar la actual incertidumbre.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida 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 la infección por COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 4 de febrero de 2021, la circulación del virus SARS-CoV-2 se ha reportado en más de 200 países reportándose más de 106.000.000 casos a la fecha y más de 2.000.000 de muertes atribuibles al COVID-19.²

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen de persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³

El curso de la enfermedad tiene diferentes etapas:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca.⁴

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado.⁴

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.⁵

Actualmente el tratamiento del COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo, si bien algunas intervenciones terapéuticas han demostrado efectividad, como la administración de dexametasona.⁶

El plasma de la sangre donada de pacientes recuperados fue usado para el tratamiento de otros virus respiratorios. Los pacientes recuperados de infección por COVID-19 desarrollan anticuerpos contra SARS-CoV-2 que pueden utilizarse para mejorar la evolución de los pacientes con infección activa por COVID-19. Este abordaje terapéutico se denomina inmunoterapia pasiva y en el caso del COVID-19 se utiliza el plasma de convaleciente, que es el plasma que contiene estos anticuerpos y la inmunoglobulina hiperinmune, donde se encuentran en mayor concentración. Se están desarrollando 47 estudios que están evaluando el plasma de convaleciente en COVID 19 y uno con inmunoglobulina hiperinmune en COVID 19. De estos estudios, 22 son aleatorizados.⁷

En base al uso de plasma de convaleciente, uno de los tratamientos que se ha propuesto es el uso de inmunoglobulinas equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) que

contenga anticuerpos neutralizantes, ya que se plantea que podría ser eficaz en el control de la infección por COVID 19 y contar con la ventaja de ser de fácil fabricación⁸.

En este documento se evalúa el uso del Inmunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) como tratamiento específico de la enfermedad COVID-19.

2. Tecnología

Las inmunoglobulinas equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) son anticuerpos policlonales equinos con gran capacidad neutralizante anti SARS-CoV-2. Se obtienen a partir de la inmunización de caballos utilizando el receptor-binding domain (RBD) de la glicoproteína Spike del virus y luego se separa los fragmentos de inmunoglobulina F(ab')₂ a partir de antisueros equinos. Este suero equino purificado se denominó INM005 y presentó un alto poder neutralizante contra el virus SARS-CoV-2 en estudios realizados *in vitro*.⁸⁻¹⁰

A través de la disposición 9175/20, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó en diciembre 2020 la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) del producto CoviFab® (inmunoglobulina equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2) a los fines de su elaboración en Argentina para tratar a pacientes adultos con enfermedad moderada a severa de COVID-19. La autorización bajo condiciones especiales se produce teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos del producto. La agencia de regulación argentina otorgó una inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año.¹¹

Respecto a su uso y forma de administración se aplican dos dosis de CoviFab® (4 mg /kg) por vía intravenosa cada 48 hs. diluida en 100 ml de solución salina para aplicarse durante 50 minutos. Cada vial contiene 5 ml de una solución 30 mg/ml de proteínas totales de origen equino que se conserva en heladera entre 2° y 8° C de temperatura en su envase original protegido de la luz.¹¹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Inmunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) en la infección por COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes moderados /severos según escala NIH (<i>National Institutes of Health</i>) con infección por COVID-19
Intervención	Inmunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab') ₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune)
Comparador	Medidas habituales de sostén
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral, tiempo a la curación. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron un ECA, una ETS y las recomendaciones sobre el uso de esta tecnología provenientes del Ministerio de Salud de la Argentina, la Sociedad Argentina de Medicina, de Infectología y de Terapia intensiva de la República Argentina.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Lopardo y col realizaron un ECA fase 2/3 doble ciego y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de las Inmunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) en 114 pacientes vs placebo en 117 casos.¹² Se incluyeron pacientes moderados o severos hospitalizados por COVID-19, dentro de los 10 días de iniciados los síntomas provenientes de 19 centros asistenciales. Estos fueron categorizados según la escala de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas del inglés *National Institutes of Health*, anexo II). Los pacientes que recibieron suero equino lo hicieron

dentro de las primeras 24 horas post enrolamiento recibiendo dos dosis por vía intravenosa de 4 mg/kg espaciadas por 48 hs.

El objetivo primario fue evaluar la efectividad y seguridad del suero equino hiperinmune a los 28 días de seguimiento. Se definió la mejoría clínica (resultado de interés primario) como la proporción de casos con mejoría a los 28 días de administrada la primera dosis, de por lo menos dos categorías de la escala ordinal de organización mundial de la salud o que lograban el alta hospitalaria (OMS; anexo III). Los objetivos secundarios fueron tiempo hasta la progresión de la enfermedad entre los grupos de estudio, modificación de la carga viral en el tiempo, tiempo hasta el alta, tiempo hasta el alta de unidad de cuidados intensivos (UCI), proporción de pacientes presentando una mejora de al menos 2 categorías en la escala clínica ordinal de 8 puntos de la OMS en 7 y 14 días desde el inicio del tratamiento, proporción de pacientes con alta a los 28 días, proporción de pacientes que requieren ingreso en UCI, proporción de pacientes que requieren tratamiento invasivo (ventilación mecánica), mortalidad global, cambio en la carga viral desde el inicio hasta 7 y 21 días después el inicio del tratamiento. A todos los participantes se les determinaron los niveles de anticuerpos IgG e IgM específicos contra la proteína pico del SARS-COV-2 antes de la administración y a los días 7 y 21 y anticuerpos anti-suero equino hiperinmune al inicio y al día 21. Los subgrupos pre especificados en el análisis eran definidos por la severidad de la enfermedad así ¹² La edad media de los sujetos fue de 54 años (rango intercuartiles 44-63), el 61% pertenecía a la categoría moderada de la escala de NIH, que comprende desde nivel leve a crítico. De acuerdo a la escala ordinal de la OMS, se encontraban en estadio 3 el 45,2% de los pacientes y el 51,9% en estadio 4. El 79,7% de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad. A ambos grupos se les administró glucocorticoides, especialmente a pacientes con enfermedad grave, y no hubo diferencias entre los grupos respecto al uso de esteroides. La mediana del tiempo informado desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la administración de la primera dosis de intervención fue de 6 días.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el resultado de interés primario a los 28 días de seguimiento (OR 1,61; IC95% 0,71-3,63). Con respecto a los signos clínicos de progresión de la enfermedad lo presentaron 17 pacientes del grupo tratamiento versus 29 del grupo control (OR 0,54; IC95% 0,28-1,05) No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

En la evaluación de objetivos secundarios se observó una diferencia clínica y estadísticamente significativa en el tiempo de mejora en al menos dos categorías ordinales de la escala OMS o alta hospitalaria. Esta fue de 14,2 (DS±0,7) días en promedio en el grupo tratamientos vs 16,3 días (DS±0,7) días en el grupo placebo (índice riesgo 1,31 IC95% 1,0-1,74). No se observaron diferencias significativas en el tiempo de ingreso en unidad de cuidados intensivos, tiempo hasta el requerimiento de ventilación mecánica, tiempo medio de ingreso a la UCI, o la duración media de la necesidad de ventilación mecánica. No hubo tampoco diferencias en la ocurrencia de eventos adversos. Un total de 16 pacientes en el grupo suero hiperinmune y 25 pacientes en el grupo placebo alcanzaron punto final compuesto por admisión a cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica o muerte al día 28 de seguimiento (HR 0,65; IC95% 0,35-1,22)

En el análisis de subgrupos tampoco se encontraron diferencias al día 7 (OR 0,63; IC95% 0,36-1,13) aunque sí se evidenció una diferencia entre los días 14 y 21 a favor del suero hiperinmune (OR 0,53;

IC95% 0,29-0,96 y OR 0,54; IC95% 0,29-0,99 respectivamente). Estos análisis de subgrupos no están detallados en las versiones del protocolo existentes en Clinicaltrials.gov.¹³ No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (grupo suero equino 8/118 (6,9%) vs grupo control 14/123 (11,4%) diferencia de riesgo 0,57 IC95%;0,24-1,37), si bien podrían ser clínicamente relevantes. No se encontraron diferencias en los días al alta hospitalaria, en los días hasta el ingreso a unidad de cuidados intensivos y en el requerimiento de ventilación.

El análisis de subgrupos entre pacientes moderados y graves no mostró diferencias en el punto final primario. La mortalidad fue del 2,7% en ambos grupos, en pacientes con enfermedad moderada con un OR de 0,97; IC95% 0,14 a 6,94, mientras que en pacientes con enfermedad grave tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (24,5% en el grupo control frente a 13,6% en el grupo de suero equino OR 0,52; IC95% 0,19 - 1,39). Esta tendencia a mejor resultado podría ser considerada como clínicamente relevante en un contexto de emergencia. No se encontraron diferencias en la mejoría clínica entre los pacientes moderados a severos.¹²

El análisis de subgrupos preespecificado por categoría de escala clínica de la OMS al ingresar al estudio no mostró resultados diferencias en los resultados entre los pacientes con categoría inicial 3 o 4. De manera similar, la mediana del tiempo informado desde el inicio de los síntomas, con puntos de corte a los 5 o 6 días, no reveló ninguna diferencia significativa entre los grupos de estudio.¹²

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitaria

La Red Argentina Publica de Evaluación de Tecnología Sanitaria (redARETS) publicó el 31 de enero una evaluación de la efectividad y seguridad del uso de suero equino hiperinmune para COVID-19. Concluyen que existe incertidumbre en la eficacia de las inmunoglobulinas equinas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, ya que la certeza global de la evidencia es muy baja, no recomendando su uso y/o cobertura.¹⁴

5.3 Costos de la tecnología

El costo del tratamiento por vial es de ARS 22000 (pesos argentinos, Enero 2012), equivalentes a aproximadamente USD 245 (dólares estadounidenses, Enero 2012), por lo que para un tratamiento completo de dos dosis para una persona de 70 Kg promedio se utilizarían entre 4 a 5^{15,16}

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

La Sociedad Argentina de Terapia Intensiva en una editorial en la Revista Argentina de Terapia Intensiva de Enero de 2020 menciona que dado el grado de evidencia disponible al momento, no puede emitir una recomendación fuerte para incorporar al suero equino como estándar de tratamiento. Sin embargo y debido a la posibilidad de beneficio en pacientes graves, considerar su uso en aquellos pacientes graves, dentro de los diez días de inicio de los síntomas, evaluando cada caso en particular y preferentemente

en el contexto de un ensayo clínico. Debido a la no inclusión en el estudio de Lopardo y col de pacientes internados en terapia intensiva, pacientes que requieren ventilación mecánica y pacientes que hayan recibido plasma de convaleciente, es que recomiendan no utilizar el suero equino hiperinmune en estos casos.⁹ Explican también que, según los datos presentados, no se demostraron los objetivos primarios y secundarios de eficacia clínica en ningún caso, no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes que recibieron suero equino y los que recibieron placebo, en relación al ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ARM y de mortalidad. Aclarando que como toda recomendación, queda sujeta a posteriores modificaciones según el avance de los conocimientos y las publicaciones científicas.^{9,17}

El Ministerio de Salud de la Argentina en la resolución 8/2021 ,RESOL-2021-8-APN-SCS#MS publicada en el boletín oficial el 28 enero de 2021 convocó a una reunión de consenso de profesionales de la Sociedad Argentina de Infectología -SADI-, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. -SATI-, Sociedad Argentina de Medicina -SAM- e investigadores participantes del ensayo clínico, realizando las siguientes recomendaciones sobre el uso con fines terapéuticos de inmunoglobulinas equinas fragmentos F (ab')₂ anti SARS-CoV-2 en el contexto de la pandemia COVID-19.¹⁸ Sugieren su uso en pacientes con enfermedad severa con hasta 10 días desde el inicio de los síntomas y con diagnóstico confirmado de COVID-19. Definen la enfermedad severa según los criterios del NIH: pacientes con SaO₂<94% con aire ambiental o PaFIO₂ <300, frecuencia respiratoria >30 por minuto, o infiltrados pulmonares > 50%. Mencionan que la infusión debe realizarse en ámbito hospitalario.¹⁸ Este grupo no considera su uso en pacientes internados con enfermedad causada por el agente viral SARS-CoV-2 internados en la Unidad de Terapia Intensiva, con estado crítico de la enfermedad viral SARS-CoV-2 con requerimiento de ARM o en oxigenación por membrana extracorpórea, tampoco en pacientes con enfermedad causada por el agente viral SARS-CoV-2 de curso leve o moderado, en pacientes que hayan recibido tratamiento con plasma de convaleciente para COVID-19, en gestantes o etapa de lactancia, así como tampoco en menores de 18 años o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a exposición a suero equino.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Institución	País	Año	Suero equino Hiperinmune en pacientes con COVID-19 severo (NIH)
ARGENTINA			
Ministerio de Salud de la Nación RESOL-2021-8-APN-SCS#MS 11,18	Argentina	2021	SI*
OTROS PAÍSES			
Organización Panamericana de la Salud	Latinoamérica	2021	NM
Sociedad Argentina Infectología	Argentina	2021	SI*
Sociedad Argentina Medicina	Argentina	2021	SI*
Sociedad Argentina de Terapia Intensiva	Argentina	2021	SI*

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

*indicado en casos de pacientes con infección grave, dentro de los diez días de iniciados los síntomas, con confirmación de COVID-19, en contexto hospitalario, bajo supervisión médica y en el caso de la SATI se sugiere su uso dentro de estudios experimentales y evaluando previamente cada caso en particular.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Inmunova, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Los eventuales aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Inmunoglobulinas Equinas Fragmentos F(ab')₂ anti SARS-CoV-2 (suero equino hiperinmune) en COVID-19

Fecha de realización: 04 de febrero de 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

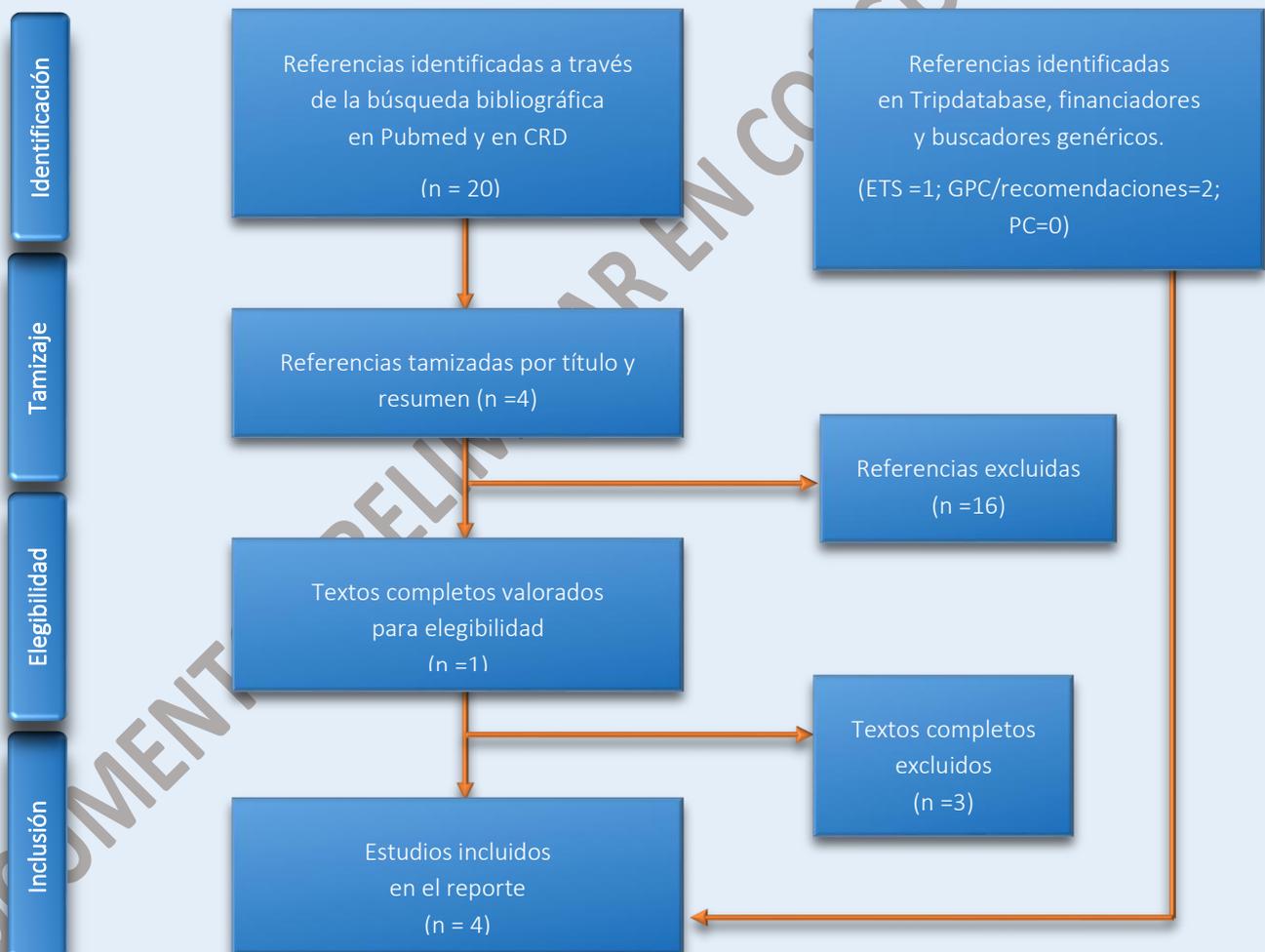
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 30 enero 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab]) AND (Immune Sera[Mesh] OR Hyperimmune Equine[tiab] OR Hyperimmune Ser*[tiab] OR Immune Ser*[tiab] OR Immune Equine[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



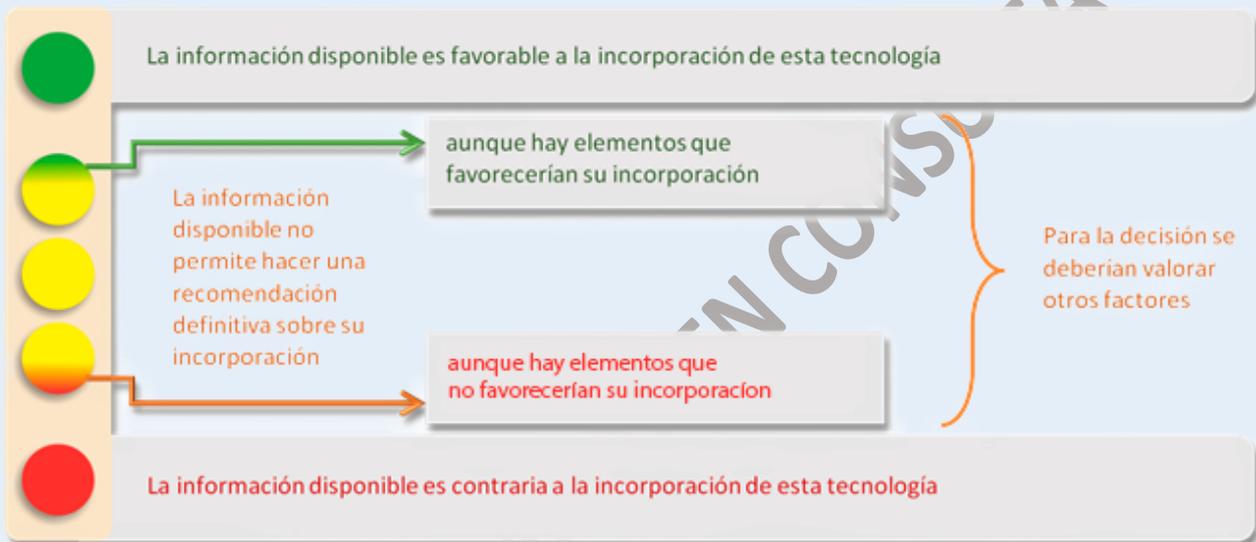
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II . Espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 según los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, National Institutes of Health) ¹⁹

Infección asintomática o presintomática: personas que dan positivo en la prueba del SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas que sean compatibles con COVID-19.

- Enfermedad leve: personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que sí no tener dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.
- Enfermedad moderada: individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o la obtención de imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO₂) ≥94% en el aire ambiente al nivel del mar.
- Enfermedad grave: individuos que tienen una SpO₂ <94% en el aire ambiente al nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂ / FiO₂) <300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min, o infiltrados pulmonares > 50%.
- Enfermedad crítica: personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica.

Anexo III: Organización Mundial de la Salud: escala para evaluar evolución en infección por COVID-19 ²⁰

Las categorías son las siguientes:

Estado del Paciente	descripción	escala
No infectado	No infectado , sin detección viral	0
Enfermedad leve ambulatoria	asintomático con PCR positiva	1
	sintomático realiza actividades comunes	2
	sintomática asistencia mínima	3
Hospitalizado: enfermedad moderada	Hospitalizado sin requerimiento de oxígeno	4
	Hospitalizado con requerimiento de oxígeno	5
Hospitalizado: enfermedad severa	Hospitalizada oxigenoterapia de alto flujo	6
	intubación y ventilación mecánica PO2 /FI02 mayor 150	7
	Ventilación mecánica PO2 /FI02 menor 200 y/o vasopresores	8
	Ventilación mecánica PO2 /FI02 menor 200 y/o vasopresores y/o diálisis	9
Muerte		10

Anexo IV. CONSULTA PÚBLICA – PERÍODO DE EMBARGO. Comentario de actores relevantes sobre el documento preliminar.

Los actores relevantes involucrados con la tecnología en estudio han sido invitados, durante un breve período previo a su publicación, a leer el documento y a hacer comentarios sobre el mismo. Abajo se adjuntan dichos comentarios, que son responsabilidad exclusiva de quien los realiza. IECS evalúa los comentarios recibidos, y en caso de detectar algún error importante o considerarlo adecuado, edita o corrige el documento antes de publicar la versión para consulta pública. IECS se reserva el derecho de no publicar comentarios ofensivos, inadecuados o no pertinentes.



Comentario emitido por Productor de la tecnología XXX

Copiar el comentario (hasta 300 palabras)



Comentario emitido por Sociedad científica XX

Copiar el comentario (hasta 300 palabras)



Comentario emitido por Sociedad de pacientes XX

Copiar el comentario (hasta 300 palabras)

BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. February 2020:2020.02.06.20020974. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> Accessed January 25, 2021
2. World Health Organization. Worldometer COVID-19. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Published 2021. Accessed February 4, 2021.
3. Organization. WH. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. <https://covid19.who.int/> Accessed February 4, 2021.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Published 2020. Accessed February 4, 2021
5. Son K-B, Lee T-J, Hwang S-S. Disease Severity Classification and COVID-19 Outcomes, Republic of Korea. https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.257758.pdf Accessed February 4, 2021
6. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, et al. Systematic and Statistical Review of COVID19 Treatment Trials. *medRxiv*. January 2021:2020.05.16.20102095. <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00399-6> Accessed February 4, 2021doi:10.1101/2020.05.16.20102095
7. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210001_eng.pdf?sequence=20&isAllowed=y. Published 2021. Accessed January 25, 2021.
8. Zylberman Sanguineti S Pontoriero AV et al . Medicina (B Aires). DEVELOPMENT OF A HYPERIMMUNE EQUINE SERUM THERAPY FOR COVID-19 IN ARGENTINA. *Med (Buenos Aires)*. 2020;80((Supl. III): 1-6).
9. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Suero Hiperinmune Policlonal. <https://www.sati.org.ar/index.php/anmat-autorizo-el-suero-equino-hiperinmune-para-tratar-pacientes-con-covid-19>. Published 2021. Accessed January 20, 2021.
10. Xiaoyan Pan. Immunoglobulin fragment F(ab')₂ against RBD potentially neutralizes SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;182. doi:<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104868>
11. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Suero Equino Hiperinmune EX-2020-87323600-APN-DGA#ANMAT. Disposición 9175/20. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/sobre-la-inscripcion-del-producto-covifab>. Published 2020. Accessed January 25, 2021.
12. Lopardo, Gustavo and Belloso, Waldo Horacio and Nannini, Esteban and Colonna, Mariana and Sanguineti, Santiago and Zylberman, Vanesa and Muñoz, Luciana and Dobarro, Martín and Lebersztein, Gabriel and Farina, Javier and Vidiella, Gabriela and Bertetti, Anselmo and Crudo, Favio and Alzogaray, María Fernanda and Barcelona, Laura and Teijeiro, Ricardo and Lambert, Sandra and Scublinsky, Darío and Iacono, Marisa and Stanek, Vanina and Solari, Rubén and Casas, Marcelo Martín and Abusamra, Lorena and Luciardi, Héctor Lucas and Cremona, Alberto and Caruso, Diego and de Miguel, Bernardo and Perez Lloret, Santiago and Millán, Susana and Kilstein, Yael and Pereiro, Ana and Sued, Omar and Cahn, Pedro and Spatz, Linus and Goldbaum, Fernando and Group, INM005 Study, RBD-Specific Polyclonal F(ab')₂ Fragments of Equine Antibodies in Patients with Moderate to Severe COVID-19 Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Adaptive Phase 2/3 Clinical Trial. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3768544> Accessed, February 4, 2021
13. Inmunova. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of INM005 in Patients With COVID-19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494984?term=NCT04494984&draw=2&rank=1>. Published 2020. Accessed January 20, 2021.
14. Red Argentina Publica de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Tratamiento con suero equino hiperinmune para COVID19. <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/02/Informe-de-ETS-suero-equino-hiperinmune-para-COVID-19.pdf>. Published 2021. Accessed February 4, 2021
15. Infobae. Costos de suero equino. https://noticias.perfil.com/noticias/informacion-general/cuanto-le-costara-al-estado-el-suero-equino.phtml?_ga=2.206831953.332393171.1610711517-801953645.1570195192. Published 2021. Accessed February 4, 2021
16. Banco Nacion Argentina. http://www.bkra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos_de_cambios.asp. Published 2021. Accessed February 4, 2021
17. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Uso De Suero Equino Hiperinmune Para COVID-19 En Unidades De Cuidados críticos. *Rev Arg de Ter Int*. 2021, 38.

18. RESOL-2021-8-APN-SCS#MS. Suero equino hiperinmune. Ministerio de Salud Argentina. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240178/20210129>. Published 2021. Accessed February 4, 2021
19. The National Institute for Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Nih. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed February 4, 2021
20. 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.* 2020;20:192-197. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7)

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA