



ACTUALIZACIÓN SOBRE USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN COVID 19

Dra. Florencia Galarraga, Dr. Mauricio Castro, Dra Stephanie Viroga.

El impacto en salud y socio económico que ha determinado la Covid 19 ha llevado a la búsqueda de diferentes tratamientos farmacológicos entre ellos anticuerpos monoclonales. En la tabla 1 se enumeran los anticuerpos en estudio y sus aprobaciones actuales. Algunos se han aprobado para el uso en combinación con otros principios activos.

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales en estudio contra Covid 19.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas
Tocilizumab* (código ATC L04AC07) ⁽¹⁻²⁾	Anti receptor interleuquina 6	FDA: artritis reumatoidea (pacientes adultos) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FARME. Arteritis de células gigantes Artritis idiopática juvenil poliarticular (pacientes mayores a 2 años) activa. Artritis idiopática juvenil sistémica (pacientes mayores a 2 años) activa. Síndrome de liberación de citocinas (pacientes mayores a 2 años) grave o potencialmente mortal inducido por células T del receptor de antígeno quimérico). EMA: artritis reumatoidea grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato. Artritis reumatoidea activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAME o con antagonistas del TNF.
Bamlanivimab (LY-CoV555) ⁽³⁾	Anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) neutralizante que se une al dominio de unión al receptor de la proteína espiga (Spike protein) del SARS-CoV-2.	FDA <i>Emergency use authorization</i> : Pacientes SARs-COV-2 positivos mayores 12 años que corran un alto riesgo de progresar a una Covid 19 grave y/o de ser hospitalizados
Baricitinib+remdesivir ⁽⁴⁾	Inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK1 y JAK2)	FDA <i>Emergency use authorization</i> : Pacientes SARs-CoV-2 positivos mayores a 2 años hospitalizados que requieren oxígeno, ventilación mecánica o ECMO.
Casirivimab + imdevimab ⁽⁵⁾	Anticuerpos monoclonales IgG (IgG1k e IgG1λ respectivamente) que se une al dominio de unión al receptor de la proteína espiga (Spike protein) del SARS-CoV-2 de manera no superpuesta.	FDA <i>Emergency use authorization</i> Pacientes SARs-COV-2 positivos mayores 12 años que corran un alto riesgo de progresar a una Covid 19 grave y/o de ser hospitalizados
Bamlanivimab+etesevimab ⁽⁶⁾	Etesevimab: Anticuerpo	FDA <i>Emergency use authorization</i>



	monoclonal IgG1k humano neutralizante recombinante contra la proteína de pico de SARS-CoV-2, se une a esta de manera no superpuesta a Bamlanivimab (mecanismo descrito anteriormente)	Pacientes SARs-CoV- 2 positivos mayores 12 años que corran un alto riesgo de progresar a una Covid 19 grave y/o de ser hospitalizados
Itolizumab ⁽⁷⁻⁹⁾	Anticuerpo anti CD6-ALCAM y disminuye la activación, la proliferación y la diferenciación de las células T regulando a la baja la síntesis de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión con reducción del síndrome de liberación de citoquinas.	Aprobado por la agencia Controlador general de medicamentos de la India (DCGI) y por la Agencia reguladora cubana CECMED (Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médico,) para uso en situaciones de emergencia.
Ruxolitinib ⁽¹⁰⁾	Inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JaK1 y JaK2)	FDA: mielofibrosis y policitemia vera
Sarilumab ⁽¹¹⁾	Anti receptor interleuquina 6	FDA: artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

*Único disponible en Uruguay

FDA: Food and Drugs Administration

EMA: European Medicines Agency

Emergency use authorization (EUA): no es una aprobación, es la autorización para usar en situaciones de emergencia, es un medicamento en investigación

FARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

ALCAM: Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule.

ECMO: Sistema de Oxigenación por Membrana Extracorpórea

SARs-COV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de interleucina 6 (IL-6) humanizado recombinante aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos americana (FDA por sus siglas en inglés), para el tratamiento de ciertos trastornos reumatológicos y el síndrome de liberación de citocinas inducido por el receptor de antígeno quimérico de células T (células CAR-T) (Tabla 1). Se plantea la hipótesis de que la modulación de los niveles de IL-6 proinflamatoria o sus efectos puede reducir la duración y/o la gravedad de la enfermedad Covid 19.⁽¹⁻²⁾

Dentro de los ensayos controlados aleatorizados más grandes realizados de uso de tocilizumab en Covid 19, se encuentra el ensayo RECOVERY (*The Randomised Evaluation of Covid 19 Therapy*) y el ensayo REMAP-CAP (*Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*)⁽¹²⁻¹⁴⁾



En febrero de 2021 se dieron a conocer los resultados preliminares actualizados del ensayo clínico RECOVERY. Este es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico abierto con seis ramas de tratamiento: lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, dexametasona, azitromicina, plasma de convalecientes y tocilizumab. Se incluyeron para su análisis estudios observacionales analíticos y ensayos clínicos, además de resultados preliminares y series de casos de los fármacos seleccionados.^(13,15)

En lo que refiere a tocilizumab la metodología consistió en 2 cohortes donde a la primera cohorte se le dio tocilizumab y la segunda se realizó en tratamiento estándar, realizando un seguimiento de 28 días. La población incluida eran individuos mayores de 18 años hospitalizados por Covid 19 con un cuadro progresivo, con una saturación de oxígeno menor a 92% ventilando espontáneamente al aire (VEA) o que requieran oxígeno, tener una proteína C reactiva (PCR) mayor o igual a 75 mg/l, además de antecedentes de no poseer un riesgo significativo para el uso de tocilizumab. La intervención consistió en la infusión intravenosa de tocilizumab a dosis única y una segunda a las 12 a 24 horas a criterio del médico tratante. La dosis fue en base al peso del paciente (entre 40-65 kg: 400 mg, entre 65-90 kg: 600 mg y mayor 90 kg: 800 mg. La variable primaria fue evaluar las muertes por todas las causas, la cual se determinó al alta o a los 28 días. La variable secundaria era evaluar el tiempo hasta el alta o la muerte y la necesidad de ventilación mecánica.

Se incluyó un total de 4116 pacientes, de los cuales 2022 fueron asignados aleatoriamente para recibir tocilizumab por infusión intravenosa y se compararon con 2094 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento estándar. El 82% de los pacientes estaban recibiendo un corticoide sistémico como dexametasona. En cuanto a la variable primaria muerte por cualquier causa los resultados mostraron que el tratamiento con tocilizumab redujo significativamente las muertes: 596 (29%) pacientes en el grupo de tocilizumab murieron dentro de los 28 días en comparación con 694 (33%) pacientes en el grupo de atención habitual (RR 0,86; IC 95% 0,77-0,96). Tocilizumab también aumentó la probabilidad de ser dado de alta con vida dentro de los 28 días de 47% a 54% (razón de tasas 1, 23 IC del 95% 1,12-1,34). Estos beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que requieren oxígeno a través de una mascarilla facial simple hasta los que requieren ventiladores mecánicos en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

En cuanto a la variable secundaria, los pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva (VMI) cuando ingresaron en el ensayo, tocilizumab redujo significativamente la posibilidad de progresar a VMI o muerte del 38% a 33% (cociente de riesgos 0,85; IC del 95%: 0,78 a 0,93). Sin embargo, no hubo evidencia de que tocilizumab tuviera algún efecto sobre la posibilidad de un cese exitoso de la VMI.

El segundo gran ensayo relacionado con tocilizumab en Covid-19 es el *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid 19* de la plataforma REMAP-CAP⁽¹⁴⁾. REMAP-CAP se define como una plataforma internacional adaptativa, aleatoria, integrada, multifactorial para evaluar el tratamiento de la neumonía grave. Esta tiene abiertos varios brazos de aleatorización, uno de ellos de tratamientos inmunomoduladores (impacto de



tocilizumab o sarilumab en neumonía grave por Covid 19 frente al tratamiento estándar). Para este estudio se aleatorizaron pacientes críticamente enfermos, de 18 años o más, con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI y que recibieron sostén de la función respiratoria o cardiovascular. El soporte respiratorio se definió como VMI o no invasiva, e incluso soporte con cánulas nasales de alto flujo si el caudal era superior a 30 litros por minuto y la fracción de oxígeno inspirado era superior a 0,4. El soporte de la función cardiovascular se definió como la infusión intravenosa de cualquier vasopresor e inotrópico. Se excluyeron pacientes previamente inmunodeprimidos, moribundos, con hipertransaminasemia (>5 veces valor normal) o trombopenia (< 50.000). En cuanto a la intervención consistió en la infusión de tocilizumab a una dosis intravenosa de 8 mg/Kg (máximo 800 mg), repetible entre 12 y 24 horas después a criterio médico siendo el control el tratamiento estándar habitual de Covid 19. En cuanto a las variables del estudio, la variable primaria corresponde al número de días sin sostén respiratorio ni cardiovascular hasta el día 21. Las variables secundarias fueron: mortalidad hospitalaria, mortalidad a los 90 días, días sin soporte respiratorio, días sin soporte hemodinámico, tiempo hasta alta de UCI, tiempo hasta alta hospitalaria, valor en la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y progresión a ventilación mecánica o muerte. En cuanto a los resultados se aleatorizaron 353 pacientes al grupo de tocilizumab y 402 pacientes al grupo control que recibieron el tratamiento estándar. La mediana del número de días sin soporte respiratorio o cardiovascular fue de 10 (IC -1 a 16) en el grupo de tocilizumab y 0 (IC, -1 a 15) en el grupo de control. La mediana de los *odds ratios* ajustados fue 1,64 (IC del 95%, 1,25 a 2,14) para tocilizumab en comparación con el control, lo que arroja probabilidades posteriores de superioridad de más de 99,9%. En cuanto a los resultados secundarios, tocilizumab fue efectivo en todos los resultados secundarios, incluida la supervivencia a los 90 días, el tiempo hasta la UCI y el alta hospitalaria, y la mejora en la escala ordinal de la OMS en el día 14. En el informe se informaron nueve eventos adversos graves relacionados al grupo de tocilizumab, incluida una infección bacteriana secundaria, cinco eventos hemorrágicos, dos eventos cardíacos y un deterioro de la visión.

Un metanálisis fue publicado a comienzos de este año con objetivos de evaluar los eventos de mortalidad por todas las causas, tiempo de estancia hospitalaria y días hasta la muerte (tiempo hasta la muerte después de la primera intervención), comparando tocilizumab con el tratamiento estándar. Se incluyeron 26 estudios, sólo uno prospectivo, los demás retrospectivos, cuyo análisis mostró beneficios de tocilizumab frente al tratamiento estándar en la mortalidad por todas las causas (RR: 1,65; IC del 95% 1,37 - 2,00) y en tiempo hasta la muerte después de la primera intervención (duración media a favor de tocilizumab: 6,03; IC del 95%: 0,31- 11,76). No se visualizaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria (duración media: -2,05; IC del 95%: -5,25, 1,16). Se realizó además un análisis de subgrupos según el nivel de PCR, PCR > 100 mg/L o <100 mg/L, el cociente PaO₂:FiO₂ (cociente Pa/Fi) 200-300 mmHg y <200 mmHg. En el subanálisis planteado, sin embargo, el beneficio en mortalidad por todas las causas se ve cuando el nivel de PCR es ≥100 mg/L (RR: 1,78; IC del 95%: 1,35; 2,34), la relación Pa/Fi 200-300 mmHg (RR: 1,84; IC del 95%:



1,35, 2,50) y la relación PaFi<200 mmHg (RR: 1,44; IC del 95%: 1,28, 1,63). Tocilizumab mostró una estadía más corta cuando la PCR era <100 mg / L que el tratamiento estándar (duración media: -7.75; 95% CI: -10.31, -5.20) ⁽¹⁶⁾

A nivel internacional las organizaciones internacionales, hacen diferentes recomendaciones en cuanto al uso de tocilizumab en Covid 19 (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones de uso tocilizumab en Covid 19

Guías de Recomendaciones en la Covid 19	Tocilizumab
Infectious Diseases Society of America (IDSA) ⁽¹⁷⁾	Se recomienda en adultos hospitalizados con Covid 19 progresivo grave o crítico que tienen marcadores elevados de inflamación sistémica. Dichas recomendaciones sugieren tocilizumab además de la atención estándar (corticosteroides) en lugar de solo la atención estándar.
National Institute of Health (NIH) ⁽¹²⁾	Dosis única intravenosa de 8 mg/kg de peso corporal real (hasta 800 mg) en combinación con dexametasona (6 mg al día durante un máximo de 10 días) en pacientes recientemente hospitalizados que han sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos dentro de las 24 horas previas y que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o cánula nasal de alto flujo (CNAF) de oxígeno (> 0,4 FiO ₂ / 30 L / min de flujo de oxígeno); o pacientes hospitalizados recientemente con necesidades de oxígeno en rápido aumento que requieren VNI o CNAF y tienen marcadores de inflamación significativamente aumentados (según el ensayo RECOVERY correspondiente a proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L).
Organización Panamericana de la Salud (OPS)/PAHO (Pan American Health Organization) ⁽¹⁸⁾	OPS en su análisis concluye que tocilizumab no reduce la mortalidad, pero probablemente reduce los requisitos de ventilación mecánica sin aumentar eventos adversos graves.
OMS ⁽¹⁹⁾	En las orientaciones provisionales para el tratamiento de Covid 19 publicadas el 27 de mayo 2020 la OMS no recomienda la utilización de tocilizumab.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

Bamlanivimab

Bamlanivimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína espiga (Spike protein) del SARS-CoV-2, diseñado para bloquear la adhesión y la entrada del virus en las células humanas. ⁽³⁾

La FDA a fines de 2020 realiza una autorización para uso de emergencia (EUA) en pacientes positivos SARS-CoV 2 mayores de 12 años de edad con un alto riesgo de progresar a una Covid 19 grave y/o de ser hospitalizados. Dentro de las especificaciones se



define como alto riesgo de progresar a Covid 19 grave y/o de hospitalización a aquellos pacientes que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: 1) índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 ; 2) enfermedad renal crónica; 3) diabetes; 4) enfermedad inmunosupresora o estar recibiendo actualmente tratamiento inmunosupresor, 5) ser mayor de 65 años; 6) mayor de 55 años con enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad respiratoria crónica; 7) pacientes entre 12 y 17 años con un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por su sigla en inglés), 8) enfermedad de células falciformes; 9) enfermedad cardíaca congénita o adquirida, 10) trastornos del neurodesarrollo (por ejemplo, parálisis cerebral), 11) dependencia tecnológica relacionada con la medicina, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con Covid19), 12) asma u otra enfermedad respiratoria crónica que requiera medicación diaria para su control. ⁽²⁰⁾

El estudio que permitió la EUA fue el estudio BLAZE 1, estudio de fase 2 publicado en octubre de 2020 (siendo su última actualización en diciembre del 2020), patrocinado por el laboratorio *Eli Lilly*. Es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis única llevado a cabo en 41 centros de salud de Estados Unidos. Entre los criterios de inclusión se encuentran pacientes con resultados positivos para SARS-CoV 2 y uno o más síntomas leves a moderados. Cada paciente recibe una única dosis intravenosa o placebo en una hora. Los pacientes podían recibir dosis de 700 mg, 2800 mg o 7000mg, así el análisis interino se dividió en esos 4 grupos. La variable primaria fue el cambio en la carga viral de SARS-CoV 2 al día 11 (más menos 4 días) luego del resultado positivo del test. Las variables secundarias fueron la cantidad de síntomas según lo informado por el paciente en un cuestionario y variables de resultados clínicos. El resultado clínico principal se definió como la hospitalización del paciente relacionada con Covid 19, una visita al departamento de emergencias (siendo esta una variable combinada de visita a la emergencia y hospitalización) o la muerte. No se registraron muertes durante el estudio. Un total de 467 pacientes fueron aleatorizados (317 bamlanivimab en 3 dosis diferentes: 700 mg, 2800 mg, 7000 mg, y 150 pacientes con placebo. Ambos grupos eran comparables al inicio del estudio, casi 70% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo: edad de 65 años o más, IMC de 35 o más o al menos una enfermedad coexistente relevante para Covid 19 grave. Después de la aleatorización, los pacientes recibieron una infusión del medicamento o placebo dentro de una mediana de 4 días después del inicio de los síntomas; en el momento de la aleatorización, más de 80% de los pacientes presentaban sólo síntomas leves. En el día 11 la mayoría de los pacientes tenían una tendencia sustancial hacia el aclaramiento viral, incluidos los del grupo de placebo. Para los pacientes que recibieron la dosis de 2800 mg, la diferencia con el placebo en la disminución de la carga viral con respecto al valor inicial fue $-0,53$ (IC 95%, $-0,98$ a $-0,08$; $P = 0,02$), se observaron diferencias más pequeñas en la disminución con respecto al valor inicial entre los pacientes que recibieron la dosis de 700 mg ($-0,20$; IC del 95%, $-0,66$ a $0,25$; $P = 0,38$) y los que



recibieron 7000 mg (0,09; IC del 95%, -0,37 a 0,55; P = 0,70) con valores de p que no son estadísticamente significativos. Se observó una asociación entre un aclaramiento viral más lento y más eventos de hospitalización, y al día 7 todas las medidas disponibles de carga viral entre los pacientes hospitalizados fueron mayores que los valores medianos entre los pacientes no hospitalizados. El porcentaje de pacientes de acuerdo con la dosis que fueron hospitalizados fue similar al porcentaje general, con 1.0% (1 de 101) en el subgrupo de 700 mg, 1.9% (2 de 107) en el subgrupo de 2800 mg, y 2,0% (2 de 101) en el subgrupo de 7000 mg. En un análisis *post hoc* de las hospitalizaciones entre pacientes de 65 años o más y entre aquellos con un IMC de 35 o más, el porcentaje de hospitalizados fue de 4% (4 de 95) en el grupo activo y 15% (7 de 48) en el grupo placebo. Solo un paciente del grupo placebo fue admitido en una UCI. Para evaluar el efecto del tratamiento sobre los síntomas de Covid 19, se comparó el cambio en las puntuaciones de los síntomas entre ambos grupos. El cambio desde el inicio en la puntuación de los síntomas siguió siendo mejor en el grupo activo que en el grupo placebo desde el día 7 hasta el día 11, aunque en este momento la mayoría de los pacientes en los dos grupos se habían recuperado por completo o solo tenían síntomas muy leves. Entre los efectos adversos más frecuentes se hallaron diarrea, vómitos, náuseas y reacciones relacionadas con la infusión como prurito o rash.⁽²¹⁾

El 16 de abril del corriente año la FDA revoca la autorización de uso de emergencia de bamlanivimab en la enfermedad por COVID 19, dado que se concluye que los beneficios conocidos y potenciales del fármaco superan los riesgos conocidos y potenciales del producto.

Un resumen de estos nuevos datos y nueva información incluye lo siguiente:

- Estomatitis vesicular que expresa proteína de pico con variante sustituciones, específicamente E484K y L452R que exhiben grandes reducciones (> 1000 veces) en susceptibilidad a bamlanivimab solo en ensayos de neutralización.
- El programa nacional de vigilancia genómica del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) informó una frecuencia creciente de variantes del SARS-CoV-2 que se espera que sean resistentes a bamlanivimab.
- No se dispone de tecnologías de prueba para evaluar a pacientes individuales con variantes del SARS-CoV2 previo al inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales, por lo que es necesario un tratamiento empírico con estos fármacos para reducir la probabilidad de fracaso en el tratamiento.
- El 8 de abril de 2021, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) actualizaron sus pautas de tratamiento para COVID-19 que recomienda evitar el uso de bamlanivimab solo.⁽²²⁾

Bamlanivimab no está autorizado para su uso en pacientes que están hospitalizados debido a Covid 19, pacientes que requieren oxigenoterapia debido a esta infección, que requieran un aumento en la tasa de flujo de oxígeno inicial y en quienes reciben oxigenoterapia



crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con Covid 19, debido a que se asocia a peores resultados clínicos. ⁽²⁰⁾

Tabla 3. Recomendaciones de uso de bamlanivimab.

Guías de Recomendaciones en la Covid 19	Bamlanivimab
IDSA ⁽¹⁷⁾	El panel de expertos de la IDSA recomienda no utilizar bamlanivimab en monoterapia en pacientes hospitalizados por Covid 19 grave. En cuanto a la asociación de bamlanivimab con etesevimab en pacientes ambulatorios con Covid 19 leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave sugiere la asociación de bamlanivimab/etesevimab en lugar de no administrarla.
NIH ⁽¹²⁾	El panel de expertos de la NIH no recomienda el uso de bamlanivimab 700 mg más etesevimab 1.400 mg para pacientes hospitalizados debido a Covid 19, excepto en contexto de ensayo clínico.
OPS ⁽¹⁸⁾	Bamlanivimab en monoterapia así como en combinación con etesevimab no demostró beneficio significativo en el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas. No se define si afecta la mortalidad, los requisitos de ventilación mecánica o aumenta los eventos adversos graves.
OMS ⁽¹⁹⁾	No define

Otros anticuerpos monoclonales

La FDA otorgó la autorización para uso de emergencia de baricitinib-remdesivir en base al estudio *Adaptive Covid 19 Treatment Trial 2* (ACTT-2), un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En este estudio se comparó el tratamiento con baricitinib (inhibidor de la JAK), más remdesivir en 515 pacientes versus placebo más remdesivir en 518 pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2. Dentro de los resultados más importantes se destaca que la mortalidad al día 29 fue del 4,7% (24/515) para baricitinib/remdesivir frente a 7,1% (37/518) para placebo/remdesivir [diferencia estimada de Kaplan Meier en la probabilidad de mortalidad del día 29: -2,6% (95% CI -5,8%, 0,5%)]. La proporción de pacientes que murieron o progresaron a VMNI/oxígeno de alto flujo (OAF) o VMI el día 29 fue menor en baricitinib/remdesivir (23%) en comparación con placebo/remdesivir (28%) [odds ratio: 0,74 (95%) CI 0,56, 0,99); p = 0,039]. ⁽²³⁾

La FDA otorgó también la autorización para uso de emergencia de casirivimab- imdevimab. La principal fuente de evidencia para esto es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en adultos ambulatorios con síntomas de Covid 19 leve a moderada, el cual evalúa la seguridad y eficacia de casirivimab e imdevimab 2400 mg IV o casirivimab e imdevimab 8000 mg o placebo en pacientes ambulatorios con Infección por SARS-CoV2.



Dentro de los resultados se destaca una probable efectividad para el tratamiento de pacientes ambulatorios de Covid 19 de alto riesgo (≥ 65 años de edad, IMC ≥ 35 kg/m², enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad inmunosupresora, actualmente recibiendo tratamiento inmunosupresor, o edad ≥ 55 años de edad y al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, o hipertensión, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otra enfermedad respiratoria crónica clínicamente relevante). Además esta combinación se puede relacionar con una reducción del tiempo hasta la mejoría de los síntomas y una reducción del tiempo hasta la resolución de los síntomas. Sin embargo no se demuestra una relación dosis-respuesta. ⁽²⁴⁾

Sarilumab es también un anticuerpo monoclonal anti-receptor de interleucina 6, la compañía farmacéutica Sanofi reportó resultados negativos en un ensayo clínico fase 3 en pacientes críticos y graves con Covid 19 ⁽²⁴⁾. Este ensayo clínico es un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo, multinacional, fase 3 en 45 hospitales. Los pacientes se randomizaron de forma 2:2:1 para recibir sarilumab 400 mg, sarilumab 200 mg o placebo. Se incluyeron adultos mayores de 18 años admitidos en el hospital con infección por SARS-CoV2 y neumonía que requerían oxígeno suplementario o atención en cuidados intensivos. La variable primaria fue el tiempo hasta la mejoría clínica de dos o más puntos en una escala de siete puntos que va desde el 1 (muerte) a 7 (alta hospitalaria). La variable secundaria fue la proporción de pacientes vivos el día 29. Se incluyeron 836 pacientes. En el día 29, no se observaron diferencias significativas en la mediana del tiempo hasta la mejora de dos o más puntos entre placebo (12 días, IC del 95% de 9 a 15 días), sin diferencias significativas tampoco en la supervivencia. No se vieron eventos adversos inesperados. Las tasas de eventos adversos del tratamiento fueron del 65% (55 de 84) en el grupo de placebo, 65% (103 de 159) en el grupo de sarilumab 200 mg y 70% (121 de 173) en el grupo de sarilumab 400 mg. Dentro de ellos, los eventos que condujeron a la muerte, 11% (9 de 84) estaban en el grupo de placebo, 11% (17 de 159) estaban en el grupo de sarilumab 200 mg y el 10% (18 de 173) estaban en el grupo de sarilumab 400 mg. ⁽²⁵⁾

En el ensayo REMAP-CAP se aleatorizaron 56 pacientes hospitalizados por Covid 19 de los cuales 28 pacientes fueron asignados al cohorte de sarilumab y 28 se utilizaron como controles (tratamiento atención estándar). Los resultados informan que al día 28, 61% de los pacientes tratados con sarilumab experimentaron una mejoría clínica y 7% falleció. Estos hallazgos no fueron significativamente diferentes del grupo de comparación (mejoría clínica 64%, mortalidad 18%). ⁽¹⁴⁾

En un metanálisis que comparó la eficacia de sarilumab versus atención estándar solo o con placebo, no se evidencia un beneficio estadísticamente significativo sobre la mortalidad por todas las causas al día 28 (RR 0,77; IC del 95%: 0,43 a 1,36; dos ECA, 880 participantes; certeza baja), sobre la mortalidad por todas las causas al día 60 (RR 1,00; IC del 95%: 0,50 a 2,0; 1 ECA, 420 participantes; certeza baja) y eventos adversos graves (RR 1,17; IC del 95%: 0,77 a 1,77; 2 ECA, 880 participantes; certeza baja). ⁽²⁶⁾



Itolizumab fue aprobado para "uso restringido de emergencia" para el tratamiento de Covid 19 grave en julio de 2020 por la Agencia controladora general de medicamentos de la India (DCGI por sus siglas en inglés). Esta aprobación se dio tras los resultados de un ensayo de fase II, abierto, aleatorizado y controlado con placebo en 30 pacientes con Covid 19 en la India. Sin embargo, hay que resaltar que la evidencia para esta aprobación se basa en un ensayo de fase II pequeño, sin la realización de un ensayo de fase III convencional y sin otra evidencia de apoyo a nivel mundial. ⁽²⁷⁾

En el transcurso de la pandemia por Covid 19 y al avanzar en los mecanismos patogénicos y las complicaciones secundarias a la "tormenta inflamatoria", se planteó como parte del tratamiento la modulación de las interleuquinas. Es aquí donde entra en juego el potencial rol de los inmunomoduladores. Dentro del grupo de estos medicamentos, el que ha sido más estudiado es tocilizumab. Los posibles beneficios de este anticuerpo son cuando se lo agrega al tratamiento estándar y en pacientes con marcadores elevados de inflamación sistémica, por ello aquí cobra un rol importante la "monitorización inflamatoria". Es en estas situaciones clínicas que algunas guías recomiendan su uso, sin embargo no es una recomendación de la OPS. Su uso en esta patología continúa siendo una indicación fuera del prospecto de las grandes agencias reguladoras.

Otros anticuerpos están siendo estudiados e incluso la FDA ha otorgado la categoría de autorizarlos como uso de emergencia. Bamlamivimab está recomendado en una guía, en pacientes ambulatorios, para evitar la progresión a enfermedad grave, lo que se nos plantea como desafío acá es nuestra capacidad para predecir qué pacientes pueden progresar a enfermedad grave.

La evidencia en este tipo de medicamentos está en continuo desarrollo, por una lado por los interesante de sus mecanismos de acción y el impacto de esta pandemia, pero sin descartar que el desarrollo en muchos casos de nuevas moléculas conlleva un atractivo comercial, por lo tanto es necesario mantenerse informado de la nueva evidencia sin perder la visión y análisis crítica de la misma.

Bibliografía

- 1) Ficha Técnica ACTEMRA®. FDA. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf
- 2) Ficha Técnica RoActemra®. EMA. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
- 3) FDA. Emergency Use Authorization 090 (2 de marzo 2021). Disponible en:
<http://pi.lilly.com/eua/bamlamivimab-eua-fda-authorization-letter.pdf>



- 4) FDA. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (eua) of baricitinib. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143823/download>
- 5) FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review. Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144468/download>
- 6) FDA. Act sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of bamlanivimab and etesevimab. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145802/download>
- 7) Atal S, Fatima Z, Balakrishnan S. Approval of itolizumab for COVID-19: A premature decision or need of the hour?. BioDrugs. 2020;34(6):705–11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551520/pdf/40259_2020_Article_448.pdf
- 8) Ministry of Health and Family welfare [Press Release]. DCGI gives Nod for Restricted Emergency Use to Itolizumab for moderate to severe COVID-19 patients. Disponible en: <https://pib.gov.in/ErrorPage.html?aspxerrorpath=/PressRelea%20sePage.aspx>
- 9) Plenglish, 2020. Cuba authorizes the use of Itolizumab in cases of Covid-19. <https://www.plenglish.com/index.php?o=rn&id=58171&SEO=cuba-authorizes-the-use-of-itolizumab-in-cases-of-covid%20-19>
- 10) FDA, Office of clinical pharmacology (ocp). Ruxolitinib review. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/111611/download>
- 11) Ficha técnica KEVZARA FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf
- 12) Statement on Tocilizumab. Nih.gov. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>
- 13) RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
- 14) REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
- 15) Tocilizumab reduces deaths in patients hospitalised with COVID-19 [Internet]. Recoverytrial.net. [citado el 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19#:~:text=The%20data%20suggest%20that%20in,one%20half%20for%20those%20requiring>
- 16) Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, Rosyid AN, Asmarawati TP, Andrianto L, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. F1000Res. 2021;10:73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763201/>
- 17) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on



- the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 4.1.2. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- 18) PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options Summary of Evidence. Rapid Review, 25 March 2021. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210007_eng.pdf?sequence=33&isAllowed=y
- 19) OMS. Manejo clínico de la COVID-19. Orientaciones provisionales (27 de mayo de 2020) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-20.5-spa.pdf>
- 20) FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Bamlanivimab. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143605/download>
- 21) ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(10):905–14. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2033130?articleTools=true>
- 22) Revocation Letter Bamlanivimab 04162021.
EUA%2090%20Bamlanivimab%20revocation%20draft%20(clean%2004162021%201254%20pm).pdf
- 23) [Autores no listados]. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH). A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401579>
- 24) [Autores no listados]. Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-Spike (S) SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of Ambulatory Adult and Pediatric Patients With COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629>
- 25) Nota de prensa Sanofi. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 [consultado 18 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00>
- 26) Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, Bollig C, Henschke N, Sguassero Y, Nejtgaard CH, Menon S, Nguyen TV, Ferrand G, Kapp P, Riveros C, Ávila C, Devane D, Meerpohl JJ, Rada G, Hróbjartsson A, Grasselli G, Tovey D, Ravaud P, Boutron I. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734435/>
- 27) Biocon.com. Biocon Presented Insights into Clinical Study That Enabled DCGI Approval of Itolizumab for COVID-19. Disponible en:

Volumen 12, No. 1

Abril 2021



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

<https://www.biocon.com/biocon-presented-insights-into-clinical-study-that-enabled-dc-gi-approval-of-itolizumab-for-covid19/>