

Lima, febrero de 2022

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 011-2022

Eficacia y seguridad de Sotrovimab en pacientes con COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 011-2022: Eficacia y seguridad de Sotrovimab en pacientes con COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes con COVID-19

TECNOLOGÍA: Sotrovimab

PROPÓSITO: Tratamiento

FECHA: 14 de febrero de 2022

I. ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Sotrovimab en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

II. ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta PICO abordada

En pacientes adultos con COVID-19 ¿la administración de Sotrovimab es eficaz y seguro en comparación a no administrarlo?

Población	Pacientes adultos con COVID-19 incluyendo: <ul style="list-style-type: none">- COVID-19 leve- COVID-19 moderado- COVID-19 severo o crítico
Exposición	- Sotrovimab
Comparación	- Placebo o no administrarlo
Desenlaces	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">- Mortalidad- Hospitalización- Necesidad de ventilación mecánica Seguridad: <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos- Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Ensayos clínicos que hayan evaluado Sotrovimab en combinación con otros anticuerpos monoclonales
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Para la identificación de las revisiones sistemáticas se efectuó una búsqueda manual en la plataforma de COVID-END(1), recuperándose dos revisiones sistemáticas vivas:

- Revisión sistemática del Consorcio COVID-NMA(2) disponible en <https://covid-nma.com> actualizada al 04 de febrero de 2022.
- Revisión Rápida de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)(3), versión del 26 de enero de 2022, disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

Para recuperar ensayos clínicos aleatorizados que no hubieran sido incluidos en las revisiones antes señaladas, se efectuó una búsqueda manual en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos.

Se realizó además una búsqueda en las páginas web oficiales de agencias reguladoras de Medicamentos como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú.

Las búsquedas fueron realizadas el 27 de enero del 2022.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fueron realizadas por dos revisores. Para la síntesis de los datos, evaluación de riesgo de sesgo y la evaluación de la certeza de la evidencia según metodología GRADE, se consideró la información proporcionada por la RS o RR con mejor puntaje de AMSTAR según la evaluación del COVID-END. De no estar disponibles, las tablas de resumen de hallazgos se construyeron mediante el aplicativo GRADEpro(4).

Se obtuvo información de las agencias reguladoras de medicamentos, respecto a las indicaciones autorizadas para el COVID-19.

RESULTADOS

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante. Se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S o espiga del SARS-CoV-2 y con ello evita la unión del SARS-CoV-2 mediada por esta proteína y la entrada en las células humanas.

1. Información disponible en las páginas web de las agencias reguladoras de Medicamentos.

Sotrovimab no cuenta con registro sanitario en el país. Ha recibido una autorización para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado (FDA) o en pacientes con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario (EMA) y que tienen factores de riesgo para progresión a COVID-19 severo, la hospitalización o la muerte. Su uso está autorizado para población ≥ 12 años de edad.

Asimismo la FDA ha señalado que Sotrovimab no está autorizado en pacientes hospitalizados por COVID-19 o que requieren terapia de oxigenación por COVID-19 o aquellos que requieren un aumento en la tasa de flujo de oxígeno basal debido a la COVID-19 (aquellos que reciben terapia de oxigenación crónica debido a una comorbilidad subyacente).

Tabla 1. Condiciones de autorización de Sotrovimab para el tratamiento de COVID-19

Ítem	FDA(5)	EMA(6)	DIGEMID
Indicación aprobada	Tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 12 años que pesen al menos 40 kg), con resultado positivo directo para la prueba viral de detección de SARS-CoV-2, y que corran un alto riesgo de presentar síntomas graves por COVID-19, que incluyen hospitalización o muerte.	Tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 severo.	No autorizado

Recomendación para su administración	dentro de los 10 días siguientes a la aparición de los síntomas	dentro de los 5 días tras el inicio de los síntomas de COVID-19	
Fecha	22/12/2022	21/12/2021	

2. Características de la evidencia identificada

Las dos revisiones identificadas incluyeron resultados de dos ensayos clínico aleatorizados. La RS viva efectuada por COVID-NMA fue seleccionada, ya que obtuvo una mejor puntuación con la herramienta AMSTAR (10/11) en comparación a la RR de OPS (07/11), según la evaluación de COVID-END. No se identificaron estudios adicionales con la búsqueda efectuada en L·OVE.

Se identificaron 3 artículos disponibles para estos 2 estudios, uno de ellos cuenta con revisión por pares y reportó los resultados del análisis intermedio del ensayo clínico COMET-ICE (NCT04545060)(7). El segundo artículo corresponde a un manuscrito no revisado por pares que informa los resultados del análisis final de este ensayo clínico(8). La información de este artículo fue incluida en la RS de COVID-NMA y está siendo considerado para este informe. Este estudio incluyó a pacientes con COVID-19 con $SO_2 \geq 94\%$ en aire ambiente y tiempo de enfermedad ≤ 5 días, se excluyeron pacientes hospitalizados o con COVID-19 severo.

Por último, un subestudio de un ensayo clínico adicional (ACTIV-3, NCT04501978) buscó evaluar la eficacia y seguridad de Sotrovimab en pacientes hospitalizados que no requerían oxígeno de alto flujo ni ventilación mecánica al inicio del estudio. Sin embargo, en marzo de 2021 el enrolamiento fue suspendido debido a futilidad (ausencia de beneficio), siguiendo la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos de Seguridad del estudio luego del análisis intermedio de 344 participantes. El estudio continúa en etapa de seguimiento y los resultados del análisis intermedio han sido publicados(9).

El enrolamiento en ambos estudios se produjo antes de la vacunación generalizada o la aparición de variantes del SARS-CoV-2 como la delta y ómicron. Las características de ambos estudios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los estudios identificados

Autor	Gupta 2021(8) / Informe de la FDA(10)	Self 2021(9)
Tipo	Pre-print	Publicado
Diseño / Registro	ECA doble ciego, fase 3 (COMET-ICE) NCT04545060	ECA doble ciego, fase 3 (ACTIV-3) NCT04501978
Lugar y periodo de enrolamiento	Estados Unidos, Brasil, España, Canadá y Perú Agosto 2020 a Marzo 2021	Estados Unidos, Dinamarca, Suiza y Polonia 16 Dic 2020 a 1 Mar 2021
Variantes del SARS-COV-2 identificadas	- Secuenciamiento de 218 participantes enrolados antes de Dic 2020: ningún caso debido a variantes alfa, beta o gamma. - Ene 2021 a Mar 2021: Se estima que los casos pudieron deberse a variante alfa (n=47) y a variantes beta, gamma o B.1.526 (n=10 a 11)	- No hay información
Población	N=1057 Adultos con COVID-19 leve a moderado (no hospitalizados) con $SO_2 \geq 94\%$ en aire ambiente y tiempo de enfermedad ≤ 5 días - Edad, mediana (rango): 53 años (17 a 96) ≥ 65 años: 20% - Tiempo desde el inicio de síntomas ▪ ≤ 3 días: 59% ▪ 4-5 días: 41%	N=367 Adultos con COVID-19 moderado a severo, hospitalizados, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, y con tiempo de enfermedad ≤ 12 días - Edad, mediana: 60 años (50-72) ≥ 60 años: 52% - Tiempo desde el inicio de síntomas, mediana (RIC): 8 días (5-9)

Autor	Gupta 2021(8) / Informe de la FDA(10)	Self 2021(9)
	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidades (Factores de riesgo para progresión de COVID-19): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesidad (IMC >30): 63% ▪ Edad ≥ 55 años: 47% ▪ Diabetes con medicación: 22% ▪ Asma moderada a severa: 17% ▪ EPOC: 6% ▪ ERC (TFG <60 ml/min/1.73 m²): 1% ▪ ICC (NYHA clase II o mayor): <1% - Serología para SARS-CoV-2, basal:ND - Exclusiones: pacientes hospitalizados o que requieran hospitalización, COVID-19 severo (disnea en reposo, SO₂<94% o requieren oxígeno), inmunocomprometidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidades (Factores de riesgo para progresión de COVID-19): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión: 58% ▪ Diabetes con medicación: 37% ▪ Daño renal: 13% ▪ Asma: 10% ▪ ICC: 6% - Serología para SARS-CoV-2, basal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Seropositivos (Ac anti-nucleocápside, Ac anti-espiga) : 60% y 42% - Exclusiones: pacientes con oxígeno de alto flujo o VNI o VMI o con criterios de falla orgánica o con manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 mayores.
Intervención	Sotrovimab (n=528), 500 mg, administrado como dosis única, infusión EV de 60 min	Sotrovimab (n=184), 500 mg, administrado como dosis única, infusión EV de 60 min
Comparador	Placebo (n=529): Solución de ClNa 0.9%, de administración similar a la intervención	Placebo (n=183):Solución de ClNa 0.9%, de administración similar a la intervención
Otros tratamientos	- ND	<ul style="list-style-type: none"> - Remdesivir: 91% (antes y/o después de la asignación) - Corticoides: 64% (previo a la asignación)
Desenlaces reportados	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de seguimiento (mediana): 103 y 102 días - Hospitalización por cualquier causa o muerte (28 días) - Progresión a COVID-19 severo o crítico (Necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica) - Mortalidad por cualquier causa (28 y 60 días) - Eventos adversos - Eventos adversos serios 	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión a VMI o muerte (28 días) - Mortalidad por cualquier causa (28 y 90 días) - Eventos adversos (90 días) - Eventos adversos serios (90 días)
Financiamiento	Vir Biotechnology, Inc. y GlaxoSmithKline.	National Institutes of Health, Operation Warp Speed. Medicamentos suministrados por Vir / GlaxoSmithKline

Ac: Anticuerpos, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EV: endovenoso, ND: Información no disponible, TFG: tasa de filtración glomerular, VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación no invasiva

3. Principales hallazgos de Eficacia y seguridad: Sotrovimab versus placebo

a. Mortalidad por todas las causas (28 días y 60 días)

En pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, el uso de Sotrovimab en comparación a no administrarlo podría tener poco o ningún impacto sobre la mortalidad a los 28 días: 1 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab murieron en comparación con 4 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.20; IC 95%: 0.01 a 4.16; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

La evaluación a los 60 días mostró un resultado similar: 1 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab murieron en comparación con 8 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.11; IC 95%: 0.01 a 2.06; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza baja debido a imprecisión muy seria.

En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, el uso de Sotrovimab en comparación a no administrarlo, probablemente no tiene ningún impacto sobre la mortalidad evaluada a los 28 días y a los 90 días:

- A los 28 días: 49 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab murieron en comparación con 49 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.99; IC 95%: 0.40 a 2.45; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.
- A los 90 días: 76 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab murieron en comparación con 71 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 1.07; IC 95%: 0.52 a 2.22; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

b. Necesidad de ventilación mecánica invasiva (28 días)

En pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, Sotrovimab podría tener poco o ningún impacto sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) los 28 días: 1 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab requirieron VMI en comparación con 8 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.11; IC 95%: 0.01 a 2.06; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

c. Necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte (28 días)

En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, el uso de Sotrovimab en comparación a no administrarlo, podría tener poco o ningún impacto sobre la progresión a ventilación mecánica invasiva o la muerte a los 28 días: 11 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab progresaron a VMI o murieron en comparación con 22 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.50; IC 95%: 0.09 a 2.68; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza baja. Se disminuyó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

d. Hospitalización (> 24 horas) o muerte por cualquier causa (28 días)

En pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, la administración de Sotrovimab probablemente reduce la necesidad de hospitalización por cualquier causa o la muerte por cualquier causa: 11 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab fueron hospitalizados o murieron en comparación con 57 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.20; IC 95%: 0.08 a 0.48; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

e. Eventos adversos

En pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, Sotrovimab probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos en comparación con No administrarlo: 216 de cada 1000 participantes reportaron algún evento adverso en comparación a 233 por 1000; RR 0.93; IC 95%: 0.74 a 1.16; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

La proporción de pacientes con reacciones sistémicas relacionadas con la infusión fue similar en cada grupo de tratamiento (6 personas en cada grupo) y todas las reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, el uso de Sotrovimab en comparación a no administrarlo, probablemente no resulta en un incremento de la incidencia de eventos adversos: 298 de cada 1000 participantes reportaron algún evento adverso en comparación a 279 por 1000; RR 1.07; IC 95%: 0.78 a 1.48; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

f. Eventos adversos serios

En pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, Sotrovimab probablemente reduce la incidencia de eventos

adversos serios en comparación con No administrarlo: 21 de cada 1000 participantes reportaron algún evento adverso serio en comparación a 60 de cada 1000; RR 0.34; IC 95%: 0.18 a 0.68; 1 ECA, 1057 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria. Ningún evento adverso serio fue considerado relacionado a Sotrovimab.

En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, el uso de Sotrovimab en comparación a no administrarlo, probablemente no origina un incremento de la incidencia de eventos adversos serios: 126 de cada 1000 participantes reportaron algún evento adverso en comparación a 137 por 1000; RR 0.92; IC 95%: 0.54 a 1.55; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

Las Tablas 3 y 4 presentan el resumen de los hallazgos para los dos subgrupos de población

Tabla 3. Sotrovimab comparado con no usarlo en pacientes con COVID-19 leve a moderado

Paciente o población: Pacientes con COVID-19 leve a moderado (no hospitalizados) con SO₂ ≥94% en aire ambiente y tiempo de enfermedad ≤ 5 días

Intervención: sotrovimab

Comparación: no usarlo

Referencia: Gupta 2021, RS de COVID-NMA

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con no usarlo	La diferencia de riesgo con sotrovimab
mortalidad seguimiento: 28 días	1057 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	RR 0.20 (0.01 a 4.16)	4 por 1,000	3 menos por 1,000 (4 menos a 12 más)
Mortalidad seguimiento: 60 días	1057 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	RR 0.11 (0.01 a 2.06)	8 por 1,000	7 menos por 1,000 (7 menos a 8 más)
Ventilación mecánica invasiva seguimiento: 28 días	1057 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	RR 0.11 (0.01 a 2.06)	8 por 1,000	7 menos por 1,000 (7 menos a 8 más)
Hospitalización (>24 horas) o muerte por cualquier causa seguimiento: 28 días	1057 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.20 (0.08 a 0.48)	57 por 1,000	45 menos por 1,000 (52 menos a 29 menos)
Eventos adversos	1057 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	RR 0.93 (0.74 a 1.16)	233 por 1,000	16 menos por 1,000 (60 menos a 37 más)
evento adverso serio	1057 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.34 (0.18 a 0.68)	60 por 1,000	40 menos por 1,000 (50 menos a 19 menos)

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

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo (tomado de la RS de COVID-NMA)

Tabla 3. Sotrovimab comparado con no usarlo en pacientes con COVID-19 leve a moderado

Paciente o población: Pacientes con COVID-19 leve a moderado (no hospitalizados) con $SO_2 \geq 94\%$ en aire ambiente y tiempo de enfermedad ≤ 5 días

Intervención: sotrovimab

Comparación: no usarlo

Referencia: Gupta 2021, RS de COVID-NMA

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con no usarlo	La diferencia de riesgo con sotrovimab

Grados de evidencia del GRADE Working Group

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

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

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Tabla 4. Sotrovimab comparado con no usarlo en pacientes con COVID-19 moderado a severo

Paciente o población: pacientes con COVID-19 moderado a severo, hospitalizados, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, y con tiempo de enfermedad ≤ 12 días

Intervención: sotrovimab

Comparación: no usarlo

Referencia: Self 2021, RS de COVID-NMA

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con no usarlo	La diferencia de riesgo con sotrovimab
mortalidad seguimiento: 28 días	367 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.99 (0.40 a 2.45)	49 por 1,000	0 menos por 1,000 (30 menos a 71 más)
Mortalidad seguimiento: 90 días	367 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 1.07 (0.52 a 2.22)	71 por 1,000	5 más por 1,000 (34 menos a 87 más)
Ventilación mecánica invasiva o muerte seguimiento: 5 días	367 (1 ECA)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	RR 0.50 (0.09 a 2.68)	22 por 1,000	11 menos por 1,000 (20 menos a 37 más)
Eventos adversos seguimiento: 28 días	367 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 1.07 (0.78 a 1.48)	279 por 1,000	20 más por 1,000 (61 menos a 134 más)
evento adverso serio seguimiento: 90 días	367 (1 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.92* (0.54 a 1.55)	137 por 1,000	11 menos por 1,000 (63 menos a 75 más)

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

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo (tomado de la RS de COVID-NMA)

*: Tomado de Self 2021.

Tabla 4. Sotrovimab comparado con no usarlo en pacientes con COVID-19 moderado a severo

Paciente o población: pacientes con COVID-19 moderado a severo, hospitalizados, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, y con tiempo de enfermedad \leq 12 días

Intervención: sotrovimab

Comparación: no usarlo

Referencia: Self 2021, RS de COVID-NMA

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con no usarlo	La diferencia de riesgo con sotrovimab

Grados de evidencia del GRADE Working Group

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

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

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

4. Efecto del Sotrovimab sobre la variante Omicron del SARS-CoV-2

No se identificaron estudios clínicos con resultados de eficacia o efectividad del Sotrovimab en pacientes con COVID-19 debido a la variante Omicron del SARS-COV-2.

Se identificaron 7 estudios in vitro que evaluaron la actividad neutralizante del Sotrovimab frente a células infectadas con la variante Omicron a partir de un aislado infectante o mediante un ensayo basado en pseudovirus: En conjunto, estos estudios mostraron que la capacidad de neutralización de Sotrovimab no se vio afectada frente a Omicron. Se observó reducciones en su potencia en comparación al virus original, pero éstas estuvieron dentro del umbral de la FDA para ser catalogado como “susceptibilidad sin cambios” (reducción <5 veces en comparación al virus original). Sin embargo, un reciente estudio in vitro disponible como manuscrito no revisado por pares evidenció una reducción importante en la capacidad de neutralización frente a sublinaje BA.2 de la variante Ómicron.

La eficacia clínica de Sotrovimab para casos COVID-19 debido a la variante Ómicron no se puede predecir a partir de estos datos.

Tabla 5. Estudios in vitro que evaluaron la actividad neutralizante del Sotrovimab frente

Autor y año	Tipo de estudio	Hallazgo principal
VanBlargan 2022 (11) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo celular con células Vero	Sotrovimab mostró una reducción < 2 veces en la actividad neutralizante contra omicron en comparación al virus original.
Cameroni 2021(12) (publicado)	Estudio in vitro con pseudovirus y virus vivo en cultivo celular con células Vero	Sotrovimab tuvo una potencia 2 a 3 veces menor frente a Omicron. Esta disminución es considerada como “sin cambios” de acuerdo al umbral de la FDA (reducción <5 veces se considera susceptible)
Planas 2021(13) (publicado)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo celular con células Vero	Sotrovimab mantuvo su actividad neutralizante frente a Omicron, con un incremento de 3 veces en la concentración inhibitoria del 50% (IC50) frente a lo observado contra la variante Delta.
Tada 2021(14) (pre-print)	Estudio in vitro con pseudovirus en células Vero o ACE2.293T	Sotrovimab fue activo contra Omicron pero su IC50 fue alrededor de 172 veces mayor que lo observado frente el virus original
Ikemura 2021(15) (pre-print)	Estudio in vitro con pseudovirus en células ACE2.293T	Sotrovimab mantuvo su actividad neutralizante frente a Omicron

Aggarwal 2021(16) (pre-print)	Estudio in vitro con virus vivo en cultivo celular con células Vero	Sotrovimab fue activo contra Omicron pero su potencia fue menor que lo observado frente el virus original: incremento de 2.8 veces en al IC50
Hoffmann 2021(17)	Estudio in vitro con pseudovirus en células Vero	Sotrovimab mantuvo su actividad neutralizante frente a Omicron
Iketani 2021 (pre-print)(18)	Estudio in vitro con pseudovirus	La actividad neutralizante de Sotrovimab frente al sublinaje BA.2 de Ómicron se redujo 27 veces en comparación a lo observado frente al virus original.

III. CONCLUSIONES

- Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2 y con ello evita la unión del virus mediada por esta proteína y la entrada a las células humanas. Ha sido autorizado por la FDA de Estados Unidos y la EMA para el tratamiento de COVID-19 en personas ≥ 12 años, con COVID-19 leve a moderado no hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 severo.
- El objetivo del informe fue sintetizar la evidencia científica respecto a la eficacia y seguridad de Sotrovimab en el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- Se identificaron **2 ensayos clínicos aleatorizados** realizados previo a la aparición de variantes del SARS-CoV-2 como la delta y ómicron. La evidencia proporcionada por estos corresponde a **población no vacunada**.
- Evidencia de 1 ensayo clínico (pre-print) en pacientes no hospitalizados, con COVID-19 leve a moderado, tiempo de enfermedad ≤ 5 días y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa mostró lo siguiente:
 - Sotrovimab en comparación a no administrarlo **podría tener poco o ningún impacto sobre la mortalidad** a los 28 días: 1 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab murieron en comparación con 4 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.20; IC 95%: 0.01 a 4.16; 1 ECA, 1057 participantes; **certeza baja**. La evaluación a los 60 días mostró un resultado similar.
 - Sotrovimab **podría tener poco o ningún impacto sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI)** los 28 días: 1 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab requirieron VMI en comparación con 8 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.11; IC 95%: 0.01 a 2.06; 1 ECA, 1057 participantes; **certeza baja**.
 - Sotrovimab **probablemente reduce la necesidad de hospitalización o la muerte** por cualquier causa: 11 de cada 1000 participantes tratados con Sotrovimab fueron hospitalizados o murieron en comparación con 57 de cada 1000 personas que recibieron placebo; RR 0.20; IC 95%: 0.08 a 0.48; 1 ECA, 1057 participantes, **certeza moderada**.
 - Sotrovimab **probablemente reduce la incidencia de eventos adversos serios** en comparación con No administrarlo: 21 de cada 1000 participantes reportaron algún evento adverso serio en comparación a 60 de cada 1000; RR 0.34; IC 95%: 0.18 a 0.68; 1 ECA, 1057 participantes; **certeza moderada**.
- Evidencia de 1 ensayo clínico en pacientes con COVID-19 moderado a severo, hospitalizados, sin oxígeno o con oxigenoterapia convencional, y con tiempo de enfermedad ≤ 12 días señaló que:

- Sotrovimab en comparación a no administrarlo **probablemente no tiene ningún impacto sobre la mortalidad** evaluada a los 28 días y a los 90 días. 1 ECA, 367 participantes; certeza moderada.
 - Sotrovimab en comparación a no administrarlo **podría tener poco o ningún impacto sobre la progresión a ventilación mecánica invasiva o la muerte** a los 28 días. 1 ECA, 367 participantes; certeza baja.
 - Sotrovimab en comparación a no administrarlo, **probablemente no origina un incremento de la incidencia de eventos adversos serios**; 1 ECA, 367 participantes; evidencia de certeza moderada.
- Estudios in vitro mostraron que la capacidad de neutralización de Sotrovimab se mantuvo frente a la variante Ómicron, a excepción del sublinaje BA.2, donde su capacidad se vio seriamente afectada. Sin embargo, no es posible predecir la eficacia clínica a partir de estos datos.

IV. REFERENCIAS

1. The COVID-19 Evidence Network to support Decision-making (COVID-END. Evidence about clinical management [Internet]. [citado el 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-to-support-decision-makers/Inventory-of-best-evidence-syntheses/clinical-management>
2. Nguyen TV, Ferrand G, Cohen-Boulakia S, Martinez R, Kapp P, Coquery E, et al. RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19. Sotrovimab vs Placebo [Internet]. Zenodo; 2022 [citado el 13 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
3. PAHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. 26 January 2022 [Internet]. 2022. (Pan American Health Organization). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
4. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro
5. US Food and Drug Administration. Hoja informativa para proveedores de atención médica. Autorización de uso de emergencia de Sotrovimab [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154377/download>
6. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2021 [citado el 11 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>
7. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med. el 18 de noviembre de 2021;385(21):1941–50.
8. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial [Internet]. medRxiv; 2021 [citado el 11 de febrero de 2022]. p. 2021.11.03.21265533. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265533v1>
9. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, Vock DM, Gottlieb RL, Mack M, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis [Internet]. el 23 de diciembre de 2021 [citado el 11 de febrero de 2022];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00751-9/fulltext#supplementaryMaterial](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00751-9/fulltext#supplementaryMaterial)
10. US Food and Drug Administration. CDER Scientific Review Documents Supporting Emergency Use Authorization for Sotrovimab 500 mg [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/150130/download>
11. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat

- Med [Internet]. el 19 de enero de 2022 [citado el 12 de febrero de 2022];1–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01678-y>
12. Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culap K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* [Internet]. el 23 de diciembre de 2021 [citado el 12 de febrero de 2022];1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04386-2>
 13. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* [Internet]. el 23 de diciembre de 2021 [citado el 12 de febrero de 2022];1–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04389-z>
 14. Tada T, Zhou H, Dcosta BM, Samanovic MI, Chivukula V, Herati RS, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 Omicron Variant to Neutralization by Vaccine-Elicited and Therapeutic Antibodies [Internet]. *bioRxiv*; 2021 [citado el 14 de febrero de 2022]. p. 2021.12.28.474369. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.28.474369v1>
 15. Ikemura N, Hoshino A, Higuchi Y, Taminishi S, Inaba T, Matoba S. SARS-CoV-2 Omicron variant escapes neutralization by vaccinated and convalescent sera and therapeutic monoclonal antibodies [Internet]. *medRxiv*; 2021 [citado el 14 de febrero de 2022]. p. 2021.12.13.21267761. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.13.21267761v1>
 16. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, Akerman A, Milogiannakis V, Brilot F, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern [Internet]. *medRxiv*; 2021 [citado el 14 de febrero de 2022]. p. 2021.12.14.21267772. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.21267772v1>
 17. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, Cossmann A, Rocha C, Kempf A, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* [Internet]. el 3 de febrero de 2022 [citado el 14 de febrero de 2022];185(3):447-456.e11. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(21\)01495-1](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(21)01495-1)
 18. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Huang Y, Wang M, et al. Antibody Evasion Properties of SARS-CoV-2 Omicron Sublineages [Internet]. *bioRxiv*; 2022 [citado el 14 de febrero de 2022]. p. 2022.02.07.479306. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.07.479306v1>

V. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autoras

Diana Gonzales Zurita¹

Fabiola Huaroto Ramírez¹

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

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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

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

VI. ANEXOS

Anexo 1: Búsquedas realizadas

COVID-END (Búsqueda de revisiones sistemáticas)

Fecha de búsqueda: 7 de febrero de 2022

Búsqueda	Resultado
Inventory of best evidence syntheses / Context for the inventory / Evidence about clinical management / Clinical treatment of COVID-19 / Drugs to treat COVID-19	2

Plataforma L-OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 7 de febrero de 2022

Búsqueda	Resultado
By PICO / Prevention and treatment / Pharmacological interventions / Targeted therapies / Anti-SARS-CoV-2 antibodies / Sotrovimab	38
Filtros: Primary studies / Type of study: RCT / Reporting data	7