

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Sotrovimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19

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

Fecha de realización: 2 de Julio de 2022

Fecha de última actualización: 2 de Julio de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad. Sotrovimab probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada. Podría no ser efectivo frente algunas variantes como Omicron.	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de utilizar sotrovimab en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos), o riesgo de falla en la respuesta inmune, de acuerdo con las variables regionales dada su baja eficacia frente a la variable Omicron BA.2	

Conclusiones por población

Personas expuestas al SARS-COV-2

Sotrovimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y probablemente no tenga un efecto importante (mayor a 1%) para prevenir hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en contra de su uso en este subgrupo.	
--	--

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

Sotrovimab probablemente se asocie con una reducción importante (mayor a 1%) en las hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor de uso en sitios donde las variables circulantes sean susceptibles al tratamiento.

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica.

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

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

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2. (1) El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta Julio del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 9.300.000 casos confirmados y 129.109 muertes.(2,3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta con un 91,6% de la población con al menos una dosis, siendo del 83,7% (n=37.596.919) los que cuentan con esquema completo y el 61,9% (n=27.830.501) con una dosis adicional o de refuerzo.(3)

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

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

que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La clasificación se realizó en función de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(12)

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

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

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

INTRODUCCIÓN

El sotrovimab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano recombinante que se une a un epítoto de unión al receptor de proteínas del SARS-CoV-2. El sotrovimab está disponible en presentación de 500 mg/8 ml (62,5 mg/ml). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos autorizó en 2021 el uso de sotrovimab para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos, y ciertos pacientes pediátricos con resultados positivos de pruebas virales directas de SARS-CoV-2, y que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluidos hospitalización o muerte. La institución recomienda que debe ser administrado por un proveedor de atención médica calificado como una infusión intravenosa única tan pronto como sea posible después de la prueba viral positiva para COVID-19 y dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas. (13) La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), en cambio, la ha autorizado en 2021 para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 40 kg) que no necesitan oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad se agrave. (14)

Actualmente la FDA, dada la información del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, su sigla del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) del 5 de abril de 2022, quienes estiman que la proporción de casos de COVID-19 causados por la variante Omicron BA.2 está por encima del 50 % en todas las regiones de Estados Unidos y teniendo en cuenta que es poco probable que la dosis autorizada de sotrovimab sea efectiva contra la subvariante BA.2, la FDA decidió retirar la autorización de emergencia, de modo que sotrovimab actualmente no está autorizado en ningún estado o territorio de este país. (15,16)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de sotrovimab para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

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

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica, se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemonikos <https://app.iloveevidence.com/topics> para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente. (17) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica. Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia. (8,10,18,19) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin. (20)

IMPLEMENTACIÓN

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

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma COVID recmap. Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe. (21)

CONCLUSIONES

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

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

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

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

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

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados:

	PAHO (22)	COVID-NMA (23)
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	08/06/2022	01/07/2022
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE

Se identificaron tres ECA que incluyeron 4934 pacientes con COVID-19, en los que se administró sotrovimab en comparación con el mejor estándar de atención.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Gupta y cols.; con revisión por pares; 2021 (24)	Pacientes con COVID-19 leve a moderado de inicio reciente con factores de riesgo N=528 asignados a sotrovimab 500mg una vez y N=529 asignados al mejor estándar de cuidado.	Edad media 39,6 años (de 19 a 60), masculino 82,8%.	NR	BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: moderado
Huang y cols.; con revisión por pares; 2021 (25)	Pacientes con COVID-19 leve moderado N=2.454 asignados a sotrovimab y N=1104 asignados a estándar de cuidado.	Edad media 54 ± 18, hipertensión 30%, diabetes 12%, cardiopatía coronaria 16%	NR	BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: bajo
Mazzaferri y cols.; Revisión por pares; 2021 (26)	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=107 asignados a sotrovimab 500 mg una vez y N=106 asignado a bamlanivimab + etesevimab 700/1400 mg una vez y N=106 asignados a REGENCOV2 600/600 mg una vez	Edad media 65 ± 15, hombre 57,2%, diabetes 2,9%, EPOC 16,7%, enfermedad coronaria 37,9%, inmunosupresión 19,6%, obesidad 25,4%	28% vacunados	BMJ: - PAHO: bajo COVID-NMA Consortium: -

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de sotrovimab para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO (32)		COVID-NMA Consortium (33)		Conclusión	
Mortalidad al día 28	Riesgo sin sotrovimab 16 %	Riesgo con sotrovimab 3,2 %	Riesgo sin sotrovimab 4,9 %	Riesgo con sotrovimab 4,4 %	Existe incertidumbre en el efecto sobre la mortalidad	
	12,8 menos (desde 15,8 % menos hasta 50,6 % más)*		0,5 % menos (desde 3 % menos hasta 7 % más)			
	Muy baja ⊕○○○		Baja ⊕⊕○○			
Ventilación mecánica al día 28	Riesgo sin sotrovimab 17,4 %	Riesgo con sotrovimab 1,9 %	Riesgo sin sotrovimab 2,2 %	Riesgo con sotrovimab 1,1 %	Existe incertidumbre en el efecto sobre la necesidad de ventilación mecánica	
	15,5 menos (desde 17,2 % menos hasta 18,4 % más)*		1,1 % menos (desde 2 % menos hasta 3,7 % más)			
	Muy baja ⊕○○○		Baja ⊕⊕○○			
Hospitalizaciones o muerte en personas NO vacunadas	Riesgo sin sotrovimab 4,8 %	Riesgo con sotrovimab 1 %	Riesgo sin sotrovimab 5,7 %	Riesgo con sotrovimab 1,1 %	Probablemente reduce en las hospitalizaciones	
	3,8 % menos (desde 4,4 % menos hasta 2,5 % menos)		4,5 % menos (desde 5,2 % menos hasta 2,9 % menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○			
Hospitalizaciones en personas vacunadas **	Riesgo sin sotrovimab 0,5 % **	Riesgo con sotrovimab 0,1 %	Riesgo sin sotrovimab 0,6 % **	Riesgo con sotrovimab 0,1 %	Probablemente no reduce las hospitalizaciones en forma importante	
	0,4 % menos (desde 0,2 % menos hasta 0 % más)		0,5 % menos (desde 0,1 % menos hasta 0,1 % más)			
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○			
Eventos adversos serios	Riesgo sin sotrovimab 10,2 %	Riesgo con sotrovimab 3,5 %	Riesgo sin sotrovimab 6 %	Riesgo con sotrovimab 2,1 %	Probablemente no aumente los eventos adversos serios	
	6,7 % menos (desde 3,3 % menos hasta 8,4 % menos)		4 % menos (desde 5 % menos hasta 1,9 % menos)			
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○			

* El riesgo basal corresponde a pacientes con enfermedad severa

** Riesgo basal calculado según la siguiente operación: riesgo basal reportado multiplicado por el riesgo relativo estimado para la vacunación (0,1)

Adicionalmente, existe información sobre la efectividad in vitro de sotrovimab frente a las diferentes variantes de SARS-CoV-2. Esta información se encuentra disponible en OpenData Portal, que condensa la información de un conjunto priorizado de publicaciones (preprints y artículos revisados por pares). Los resultados muestran que sotrovimab podría no ser activo frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2, incluida Omicrón y subvariantes (B.1.1.529; BA.1.1; BA.1; BA.1 [+Q493K]; BA.2; B.1.1.529 [+F694Y] en comparación de las variantes predominantes al momento de realizarse los estudios.(27)

Personas expuestas al SARS-COV-2

Sotrovimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Sotrovimab probablemente no tenga un efecto importante para prevenir hospitalizaciones (certeza moderada ⊕⊕⊕○), dado que la reducción del riesgo estimada es menor al 1%. Sotrovimab probablemente no aumente los eventos adversos severos (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
---	--

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

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad (certeza muy baja ⊕○○○). Sotrovimab probablemente tenga un efecto importante para reducir las hospitalizaciones (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
--	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica (certeza muy baja ⊕○○○).	
---	--

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina y no se encuentra disponible. El costo en Estados Unidos de la solución intravenosa de sotrovimab (500 mg/8 ml) se estima en USD 277 por un suministro de 8 mililitros.(28) La población objetivo en Argentina sería muy grande, ya que la intervención se implementaría en pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico. Esto probablemente resultaría en un impacto presupuestario elevado y en dificultades de abastecimiento para

asegurar su disponibilidad sin afectar la equidad. Por otro lado, sotrovimab ya no está autorizado para tratar COVID-19 en ninguna región de los Estados Unidos, debido al aumento en la proporción de casos de COVID-19 causados por la subvariante Omicron BA.2. (13)

La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa. Su autorización de emergencia fue retirada en Estados Unidos debido al aumento de la circulación de la variante Omicron.

RECOMENDACIONES

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

	Recomendación	Fuerza	
Infectious disease Society of America (IDSA) (29)	Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, el panel de directrices de la IDSA sugiere el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 con actividad contra las variantes regionales predominantes dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas, en lugar de ningún anticuerpo monoclonal anti-SARS-CoV-2.	Condiciona	
Guías Australianas (30)	Considere usar sotrovimab dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas en adultos no vacunados* con COVID-19 que no requieren oxígeno y que tienen uno o más factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Cuando se confirme o se considere probable la infección por Omicron BA.2, solo se debe considerar el uso de sotrovimab cuando otros tratamientos no sean adecuados o no estén disponibles.	Condiciona	
WHO (31)	La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere tratamiento con sotrovimab, condicionado a quienes tengan mayor riesgo de hospitalización.	Condiciona	
PAHO/OPS	En los países en los que la variante ómicron del SARS-CoV-2 es más prevalente, se debe considerar no administrar casirivimab e imdevimab o sotrovimab dada su reducida eficacia frente a esta variante, o utilizarlos solo en pacientes que han sido infectados por otra variedad de COVID-19 y no estén vacunados.	Condiciona	

Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar sotrovimab en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos) o riesgo de falla en la respuesta inmune, de acuerdo con las variables regionales, dada su baja eficacia frente a la variable Omicron BA.2

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia muestra que existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica (certeza muy baja ⊕○○○). Sotrovimab probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada (certeza moderada ⊕⊕⊕○).

La tecnología no está autorizada para su comercialización por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país al momento de la fecha de realización del presente informe. Asimismo, su costo estimado es elevado y tendría un gran impacto presupuestario si se tiene en cuenta la elevada población objetivo a ser tratada. Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de usar sotrovimab en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos) teniendo en cuenta las variables circulantes en la región, dado que no resulta efectivo frente a la variante Omicron.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad. Sotrovimab probablemente reduzca las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada. Podría no ser efectivo frente algunas variantes como Omicron.	
Implementación: barreras y costo comparativo	La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas sugieren a favor de utilizar sotrovimab en pacientes con alto riesgo de hospitalización, no vacunados y con factores de riesgo (edad e inmunocomprometidos), o riesgo de falla en la respuesta inmune, de acuerdo con las variables regionales dada su baja eficacia frente a la variable Omicron BA.2	

Conclusiones por población**Personas expuestas al SARS-COV-2**

Sotrovimab NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

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

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y probablemente no tenga un efecto importante (mayor a 1%) para prevenir hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en contra de su uso en este subgrupo.	
--	--

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

Sotrovimab probablemente se asocie con una reducción importante (mayor a 1%) en las hospitalizaciones. La tecnología no está autorizada para su comercialización en Argentina. El costo por tratamiento sería elevado para una población objetivo extensa y no se conoce la disponibilidad del laboratorio para responder a la demanda sin afectar la equidad en la distribución. Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan en forma condicional a favor de uso en sitios donde las variables circulantes sean susceptibles al tratamiento.	
---	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Existe incertidumbre en el efecto de sotrovimab sobre la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica.	
---	--

REFERENCIAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Recomendaciones - #SigamosCuidándonos [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
3. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
5. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-7.
6. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
7. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-7.
8. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 nov [citado 2 de Julio de 2022] p. 2021.11.03.21265819. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
9. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression - The Lancet [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00152-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00152-0/fulltext)
10. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data - PubMed [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/>
11. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
12. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
13. Research C for DE and. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization. FDA [Internet]. 14 de abril de 2022 [citado 2 de Julio de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>

14. EMA. Xevudy [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>
15. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
16. Research C for DE and. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization. FDA [Internet]. 14 de abril de 2022 [citado 2 de Julio de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
18. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-23.
19. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
20. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:126-35.
21. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352:i1152.
22. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
23. COVID-19 NMA [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://covid-nma.com/dataviz/>
24. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790246>
25. Huang DT, McCreary EK, Bariola JR, Minnier TE, Wadas RJ, Shovel JA, et al. Effectiveness of casirivimab and imdevimab, and sotrovimab during Delta variant surge: a prospective cohort study and comparative effectiveness randomized trial [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 2 de julio de 2022]. p. 2021.12.23.21268244. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.23.21268244v1>
26. Mazzaferri F, Mirandola M, Savoldi A, Nardo PD, Morra M, Tebon M, et al. Exploratory data on the clinical efficacy of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 Omicron Variant of Concern [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 2 de julio de 2022]. p. 2022.05.06.22274613. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.06.22274613v1>
27. COVID-19 OpenData Portal | National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. [citado 2 de julio de 2022]. Disponible en: <https://ncats.nih.gov/expertise/covid19-open-data-portal>
28. Sotrovimab Prices, Coupons & Patient Assistance Programs [Internet]. Drugs.com. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/price-guide/sotrovimab>

29. COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. Infectious Disease Society of America. [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
30. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/Lql2q4>
31. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [citado 2 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>

argentina.gob.ar/salud