

Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización)

Versión 1

Fecha: 27 de diciembre de 2021

Consideraciones generales

En estos momentos hay una limitada disponibilidad de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Esto hace necesario establecer unos criterios de priorización en el acceso precoz a los mismos.

La accesibilidad a los tratamientos disponibles (ver Anexo I) se ha priorizado considerando aspectos como la gravedad y/o el riesgo de complicaciones, la respuesta a los tratamientos disponibles, y el beneficio esperable.

Algunos de los tratamientos indicados en este documento son moléculas de nuevo desarrollo y otros son medicamentos ya autorizados. De todos ellos se genera constantemente nueva información, que debe ser analizada conforme está disponible para la toma de decisiones por las agencias reguladoras. Además, es necesario actualizar e informar del procedimiento establecido para que se pueda acceder a los medicamentos disponibles. Es por ello que este documento está sometido a actualizaciones continuas conforme se disponga de nuevas evidencias científicas, según la evolución de la epidemia y según la evolución de los stocks de medicamentos disponibles. La AEMPS cuenta para ello, con un grupo técnico de expertos formado por representantes de sociedades científicas y de comunidades autónomas (Anexo II).

La Agencia recomienda a los profesionales sanitarios que consulten las fichas técnicas de los medicamentos que estén autorizados en lo relativo a las recomendaciones de dosis, advertencias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones.

Debido a las incertidumbres y la eficacia reducida de algunos de los tratamientos frente a la variante ómicron, también se recomienda consultar la última información disponible al respecto:

- <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>
- <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es

Criterios

Paciente ingresado

Debe priorizarse el uso de los anticuerpos monoclonales disponibles en los siguientes pacientes:

Adultos o adolescentes mayores de 12 años con >40kg de peso hospitalizados por COVID-19 grave o crítico que presente **serología negativa** para SARS-CoV-2.

Se seleccionará el anticuerpo monoclonal en función de la disponibilidad, situación epidemiológica local y eficacia in vitro.

Se priorizarán los pacientes con las condiciones de alto riesgo descritas en este documento.

Se trata de una indicación del medicamento no autorizada.

Paciente de alto riesgo y enfermedad leve-moderada no hospitalizado o en el contexto de un brote nosocomial

Considerar el uso de Remdesivir (3 días de tratamiento) en pacientes de menos de 7 días de evolución.



Condiciones de alto riesgo priorizadas

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CART-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo)
- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab) a la primovacunación terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos: fármacos anti CD20 o Belimumab.
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).

Anexo I

Tratamientos disponibles

Autorizados

Ronapreve (Casirivimab/imdevimab)

Casirivimab e imdevimab son dos anticuerpos monoclonales recombinantes humanos que no tienen modificadas las regiones Fc. Casirivimab e imdevimab se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor de la proteína spike (RBD) del SARS-CoV-2. Esto evita que el RBD se una al receptor ACE2 humano, evitando así la entrada del virus en las células.

Ronapreve está indicado para:

- El tratamiento de enfermedad por COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg, que no requieran suplemento de oxígeno y que tengan mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave.
- La prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg

La eficacia y la seguridad de Ronapreve se han estudiado en distintos ensayos clínicos de fase III en pacientes no hospitalizados y hospitalizados por COVID-19, y como terapia preventiva. En la actualidad, Ronapreve no está autorizado en pacientes hospitalizados. El uso en esta indicación se apoya en los resultados del ensayo RECOVERY.

El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) es un ensayo promovido por el Sistema de Salud de Reino Unido con el objetivo de evaluar los potenciales tratamientos frente a la COVID-19. En este estudio se ha evaluado la eficacia y seguridad de Ronapreve en adultos hospitalizados. Se aleatorizaron 9785 pacientes hospitalizados con COVID-19 para recibir la atención habitual más el tratamiento combinado de anticuerpos (casirivimab 4g con imdevimab 4g por infusión intravenosa) o la atención habitual sola. De estos, aproximadamente un tercio eran seronegativos al inicio del estudio (es decir, no habían montado una respuesta de anticuerpos natural propia).

Entre los pacientes que eran seronegativos al inicio del estudio, la combinación de anticuerpos redujo significativamente el resultado primario de mortalidad a 28 días en una quinta parte en comparación con la atención habitual sola (el 24% de los pacientes en el grupo de combinación de anticuerpos murió vs 30% de los pacientes en el grupo de atención habitual; RR= 0,80; IC 95% 0,70-0,91; p = 0,001).

Los resultados del estudio RECOVERY se pueden consultar en el siguiente link:

<https://www.recoverytrial.net/>

Datos in vitro actualizados, muestran que Ronapreve tiene una actividad reducida frente a la variante ómicron. La decisión sobre el uso de Ronapreve debe tener en cuenta lo que se conoce sobre las características de los virus del SARS-CoV-2 circulantes y la información disponible sobre los patrones de sensibilidad a Ronapreve.

Acceso

Debido a la disponibilidad limitada, el acceso a este medicamento se hará de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales. En la aplicación de se encuentra toda la información necesaria para solicitarlo.

Xevudy (Sotrovimab)

Sotrovimab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humanizado que se une a un epítipo altamente conservado en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike del SARS-CoV-2.

Sotrovimab está indicado en el tratamiento de la COVID19 en adultos y adolescentes que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a estadios más graves del covid-19.

La eficacia y seguridad de sotrovimab han sido evaluadas para la indicación autorizada mediante un estudio pivotal de fase III COMET-ICE, en adultos no vacunados con menos de 5 días de síntomas, que muestra que el tratamiento intravenoso con sotrovimab resultó en una reducción del 79% (reducción del riesgo relativo ajustado) ($p < 0,001$) en las hospitalizaciones por cualquier causa durante más de 24 horas o muerte por cualquier causa el día 29 en comparación con placebo, cumpliendo así con el criterio de valoración principal del ensayo. En números absolutos, 30 (6%) de los 529 voluntarios del grupo de placebo progresaron, en comparación con seis (1%) de los 528 pacientes que recibieron sotrovimab. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, sotrovimab ha sido bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son la hipersensibilidad y las reacciones relacionadas con la infusión, que se observan en aproximadamente el 2% y el 1% de los casos, respectivamente.

Datos in vitro actualizados, muestran que sotrovimab mantiene su actividad frente a todas las variantes probadas de preocupación e interés del virus SARS-CoV-2.

La evidencia del uso de sotrovimab en paciente con inmunosupresión de alto riesgo es muy limitada y se trata de un uso fuera de indicación.

La Agencia recomienda a los profesionales sanitarios que consulten la ficha técnica de este medicamento:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_es.pdf

Acceso

Debido a la disponibilidad limitada, el acceso a este medicamento se hará de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales. En la aplicación de se encuentra toda la información necesaria para solicitarlo.

Veklury (Remdesivir)

Es un antiviral análogo de nucleótido, que interfiere con la polimerización del ARN del virus.

Veklury está autorizado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en:

- adultos y adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y que pesen al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).
- adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave

La indicación reflejada en el segundo punto, se encuentra pendiente de decisión de financiación.

La eficacia y seguridad de remdesivir adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave han sido evaluadas para mediante un estudio pivotal de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el tratamiento con remdesivir en un entorno ambulatorio en 562 pacientes adultos con COVID-19 confirmado, no vacunados y al menos un factor de riesgo de mala evolución. Los pacientes tratados con remdesivir recibieron 200 mg el día 1 y 100 mg una vez al día en los días posteriores durante un total de 3 días de tratamiento administrado por vía intravenosa.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con hospitalización relacionada con COVID-19 (definida como al menos 24 horas de cuidados intensivos) o mortalidad por todas las causas a los 28 días. En un análisis de 562 pacientes remdesivir mostró una reducción estadísticamente significativa del 87% (0,7% [2/279]) en comparación con el placebo (5,3% [15/283]) $p=0,008$. No se observaron muertes el día 28.

La Agencia recomienda a los profesionales sanitarios que consulten la ficha técnica de este medicamento:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf

Acceso

El acceso deberá realizarse a través de los cauces habituales, no siendo necesaria su solicitud a través de medicamentos en situaciones especiales.

No autorizados que cuentan con recomendación de uso del comité de medicamentos humanos

Lagevrio (Molnupiravir)

El comité de medicamentos humanos (CHMP) de la EMA ha emitido recomendaciones sobre el uso de Lagevrio (molnupiravir) para el tratamiento de COVID-19. El medicamento, que actualmente no está autorizado en la UE, se puede usar para tratar a adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Molnupiravir debe administrarse lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. El medicamento, que está disponible en cápsulas, debe tomarse dos veces al día durante 5 días.

La EMA emitió esta recomendación para ayudar a las autoridades nacionales que pueden decidir sobre un posible uso temprano del medicamento antes de la autorización de comercialización, por ejemplo, en entornos de uso de emergencia, a la luz del aumento de las tasas de infección y muerte por COVID-19 en la UE.

La recomendación sigue a una revisión de los datos, incluidos los datos sobre la calidad del medicamento y los resultados de los estudios completados y en curso. Como parte de este consejo, se evaluaron los resultados provisionales del estudio principal en pacientes no hospitalizados y no vacunados con al menos una afección subyacente que los pone en riesgo de COVID-19 grave. Molnupiravir, cuando se administró en una dosis de 800 mg dos veces al día, redujo el riesgo de hospitalización y muerte cuando el tratamiento se inició dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Aproximadamente un mes después

del inicio del tratamiento, el 7,3% de los pacientes (28 de 385) que tomaron molnupiravir en comparación con el 14,1% (53 de 377) de los pacientes que tomaron placebo habían sido hospitalizados o habían fallecido; ninguno de los pacientes del grupo de molnupiravir murió en comparación con ocho pacientes del grupo de placebo.

Aunque la EMA no ha evaluado todavía los datos finales del estudio, ya están disponibles los datos de todos los participantes incluidos en el mismo (n = 1433). En esta población, el 6,8% de los pacientes (48 de 709) que tomaron molnupiravir en comparación con el 9,7% (68 de 699) de los pacientes que tomaron placebo habían sido hospitalizados o habían fallecido, lo que supone una reducción del riesgo absoluto del 3,0% (IC95% 0,1-5,9; p= 0,0218) y una reducción del riesgo relativo del 30%. Se informaron nueve muertes en el grupo de placebo y una en el grupo de molnupiravir.

Esta recomendación puede consultarse en el siguiente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>

Los datos finales del estudio publicados por el laboratorio pueden consultarse en el siguiente link:

<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>

Acceso

En paciente de alto riesgo y enfermedad leve-moderada no hospitalizado o en el contexto de un brote nosocomial, se priorizará el uso de remdesivir por ser una alternativa autorizada y comercializada. En caso de considerar su uso, el acceso a este medicamento se hará de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales. En la aplicación de se encuentra toda la información necesaria para solicitarlo.

Anexo II

Grupo de Trabajo Técnico

Asociaciones de Profesionales y Sociedades Científicas

JOSE RAMÓN ARRIBAS LÓPEZ

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

CRISTINA CALVO REY

Asociación Española de Pediatría (AEP)

RAFAEL DE LA CÁMARA LLANZA

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

OLGA DELGADO SANCHEZ

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

JUAN GONZALEZ DEL CASTILLO

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

ANTONIO LALUEZA BLANCO

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMES)

MARCOS LÓPEZ HOYOS

Sociedad Española de Inmunología (SEI)

ROSARIO MENÉNDEZ VILLANUEVA

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

ARANTXA SANCHO LÓPEZ

Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)

Expertos de las Comunidades Autónomas y Administración General del Estado

EMILIO ALEGRE DEL REY

CC.AA. Andalucía

AINHOA ARANGUREN OYARZÁBAL

CC.AA. Madrid

TOMÁS CARO-PATÓN CARMONA

CC.AA. Castilla y León

M^a DOLORES FRAGA FUENTES

D.G. de Cartera Común de Servicio del SNS y Farmacia

CARIDAD PONTES GARCÍA

CC.AA Cataluña

Coordinación del Grupo de Trabajo y del documento

ANTONIO LÓPEZ NAVAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios