

Anticuerpos monoclonales frente a la COVID-19

J.C. Juárez Giménez, J.M. del Río Gutiérrez, Á. Arévalo Bernabé
 Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Una de las estrategias de tratamiento de la COVID-19 es la utilización de fármacos dirigidos frente a la proteína S, o Spike, una estructura fundamental en la transmisión y replicación del virus. En la presente revisión se han buscado los estudios clínicos de relevancia de los anticuerpos monoclonales específicos frente a esta proteína, valorando su utilidad en la infección causada por el SARS-CoV-2. Para ello, se ha realizado una búsqueda en diferentes bases de datos, como PubMed y las de las Agencias reguladoras, como la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), desde enero de 2020 a febrero de 2021. Se han obtenido como resultado las referencias de 3 ensayos clínicos aleatorizados de calidad que utilizan 4 anticuerpos monoclonales por vía intravenosa, como son: bamlanivimab asociado a etesevimab, y casirivimab asociado a imdevimab. Los resultados preliminares de estos estudios muestran una disminución de la carga viral, en comparación con placebo, en los primeros días de tratamiento en pacientes no hospitalizados y con factores de riesgo de progresión a enfermedad grave, como son: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tratamiento inmunosupresor. No hubo efectos adversos destacables. Actualmente la FDA tiene aprobadas estas moléculas por un procedimiento de urgencia, y la EMA ha realizado una revisión de urgencia posicionándolas de forma parecida a la agencia americana, pendientes de autorización y comercialización.

Palabras clave: COVID-19, anticuerpos monoclonales, SARS-CoV-2, bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies in the fight against COVID-19

One of the treatment strategies for COVID-19 consists in using drugs targeted against the S protein, or Spike protein, a structure which is fundamental for the transmission and replication of the virus. For this review, we searched for relevant clinical trials in relation to specific monoclonal antibodies targeted at this protein, assessing their benefit in cases of infection with SARS-CoV-2. To achieve this, a search was carried out using various databases, such as PubMed, and databases of the regulatory agencies such as the FDA and EMA, over a time period from January 2020 to February 2021. The search resulted in references for three high-quality randomised clinical trials in relation to four monoclonal antibodies administered intravenously, namely: bamlanivimab co-administered with etesevimab; and casirivimab co-administered with imdevimab. The preliminary results from these trials showed a decrease in viral load compared to placebo in the first few days of treatment in non-hospitalised patients who had risk factors for progression to serious disease, namely: advanced age; obesity; diabetes; chronic kidney disease; and treatment with immunosuppressants. There were no significant adverse effects. These drugs currently have FDA approval through an emergency authorisation procedure, whilst the EMA has carried out an emergency review with the decision to position them in a similar way to the American agency, pending authorisation and marketing approval.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, SARS-CoV-2, bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab.

Introducción

Durante estos años, varios coronavirus han cruzado diversas especies animales causando enfermedades, sobre todo neumonías graves y a menudo mortales. Así, el SARS-CoV provocó el síndrome respiratorio del Oriente

Medio (MERS), y hoy día el coronavirus denominado SARS-CoV-2, originario de Wuhan (provincia de Hubei, China), está causando la actual pandemia y puede provocar un síndrome respiratorio agudo severo en forma de neumonía grave y, en algunos casos, la muerte^{1,2}.

Correspondencia:

J.C. Juárez Giménez. Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: jcjuarez@vhebron.net

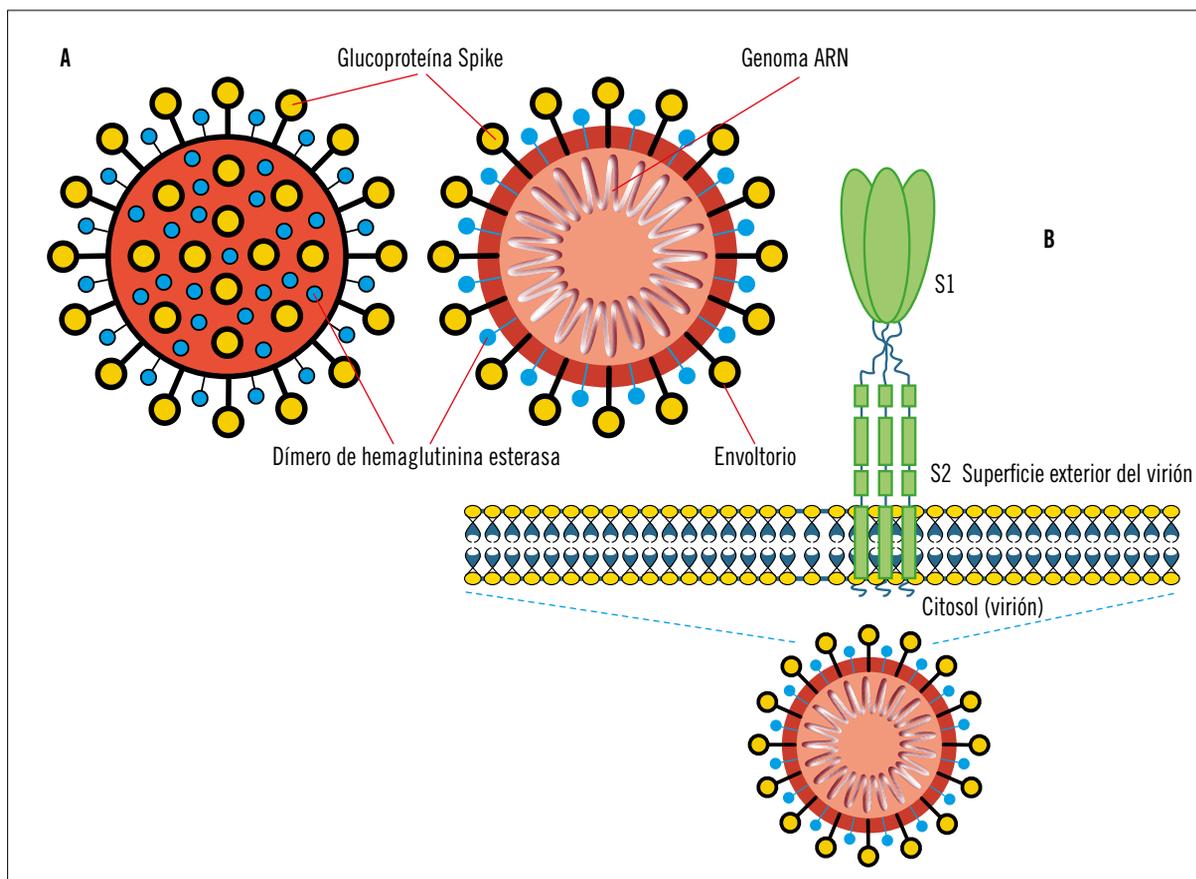


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2 (A) y de la proteína Spike (B). (Adaptada de: Pillay²)

Actualmente, las estrategias de tratamiento que se han mostrado eficaces se resumen básicamente en la utilización de corticoides. Este grupo de fármacos probablemente reducen la mortalidad y la ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 en comparación con el tratamiento estándar. Los fármacos, como azitromicina, hidroxiquina, interferón beta y tocilizumab, tampoco parecen reducirlas hasta el momento, y sigue siendo dudoso si remdesivir genera o no algún beneficio clínico importante para el paciente. Estos datos se han publicado recientemente en una revisión sistemática y metaanálisis de red³.

Una de las estrategias de tratamiento ha sido la utilización de anticuerpos policlonales y monoclonales. En cuanto a los primeros, se administran en forma de plasma convaleciente obtenido de pacientes con COVID-19, con un contenido variable de anticuerpos policlonales del tipo IgG, IgM e IgA, pero basados en un título mí-

nimo de IgG neutralizantes >1:1.000. Así, hasta el momento, los estudios con plasma convaleciente han mostrado, comparado con placebo, que su administración temprana en pacientes con COVID-19 disminuye la progresión a una enfermedad más severa⁴. En cuanto a los anticuerpos monoclonales, han sido recientemente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y están pendientes de resolución por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Como se podrá comprobar, se trata de anticuerpos obtenidos por tecnología del hibridoma y tecnología del ADN recombinante –de forma semejante a los utilizados en otras patologías–, con capacidad neutralizante del *receptor binding domain* (RBD) ubicado en la proteína Spike del SARS-CoV-2.

El objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia publicada hasta el momento de los anticuerpos monoclonales que muestran experiencia clínica y que

están en una situación de posible comercialización en nuestro medio. También se revisará el mecanismo de infección del SARS-CoV-2.

Estructura y ciclo vital del SARS-CoV-2

Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, rodeados por una bicapa lipídica que contiene un ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssARN) de entre 26 y 32 kb de longitud. Concretamente, el SARS-CoV-2 pertenece a estos géneros de coronavirus, con un genoma formado por una cadena simple de ARN con 29 kb de longitud. Este genoma codifica las 4 proteínas principales estructurales: la denominada Spike (S), la de membrana (M), la del envoltorio (E) y la de la nucleocápside (N). Esta última proteína se encuentra en el interior del virión, asociada al ARN vírico, y las otras 3 proteínas están asociadas a la estructura externa del virus (figura 1).

El mecanismo de infección del SARS-CoV-2, a pesar de no estar totalmente establecido, sigue un patrón in-

fectivo parecido al del resto de los virus con envoltorio. En primer lugar, se produce un proceso de adsorción, donde el virus se fusiona con la membrana celular del huésped e introduce su material genético. En el caso del SARS-CoV-2 se une a la proteína ECA II, que es muy ubicua en todo el organismo humano, sobre todo en la mucosa oral, la cual se considera la principal vía de entrada en el organismo humano. Seguidamente, se produce la penetración, donde se pueden generar dos procesos. Por un lado, se puede producir una fusión de ambas membranas (celular y vírica), liberando en el interior de la célula su material genético; o puede penetrar la cápside por endocitosis, formándose un endosoma que, por acidificación endosómica, genera la decapsidación, de forma que el material genético queda libre en el citoplasma gracias a diferentes enzimas que degradan las proteínas víricas. Una vez queda libre el ARN en el citoplasma celular, se llega al proceso de síntesis y replicación. En esta fase, el virus utiliza la maquinaria celular para su propia replicación

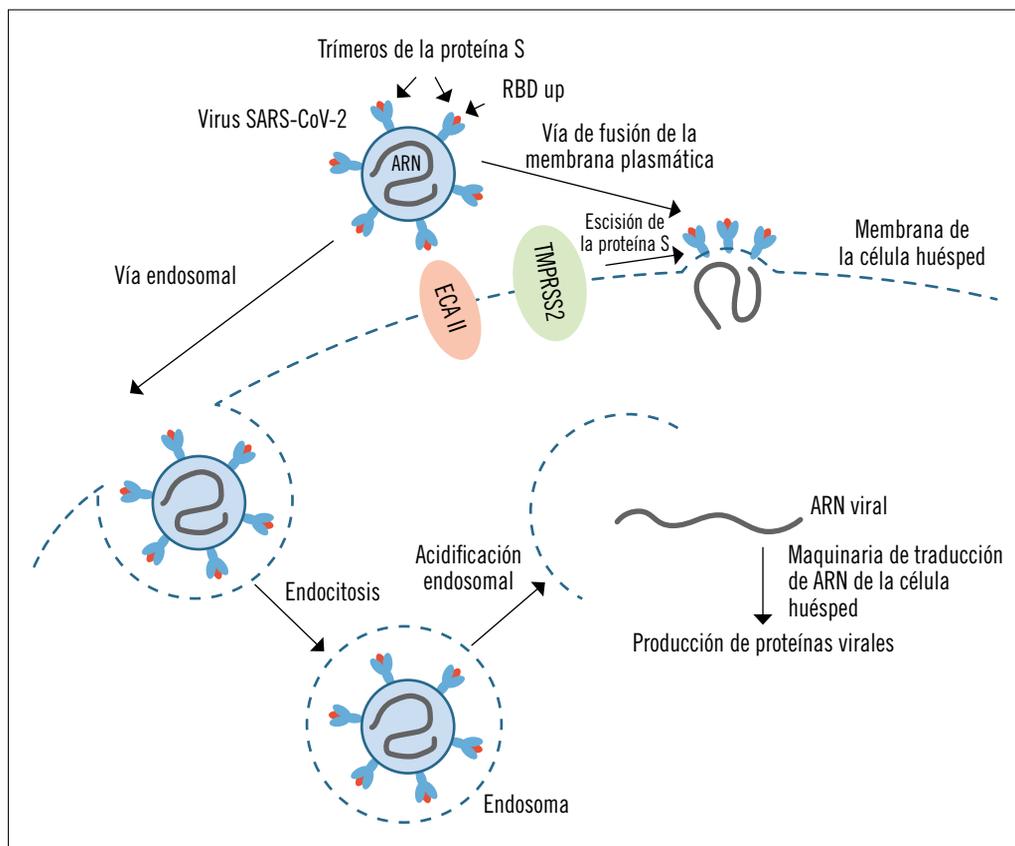


Figura 2. Proceso de infección del SARS-CoV-2. (Adaptada de: Zhang y Kutateladze⁵)

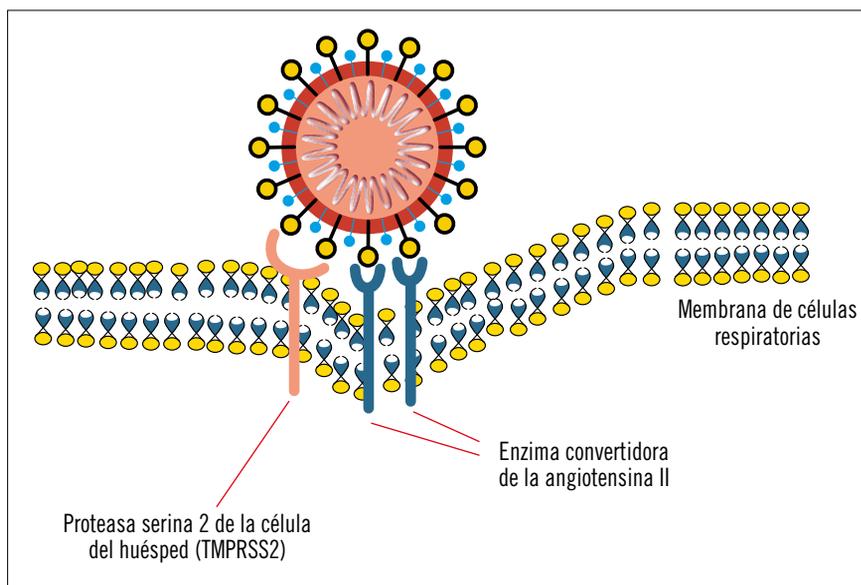


Figura 3. Estructura de la proteína Spike del SARS-CoV-2. (Adaptada de: Pillay²)

del material genético y para la síntesis de las 4 proteínas citadas anteriormente. Por último, se producen el ensamblaje y la liberación. En el primer proceso, el citoplasma de la célula está lleno de copias de ARN del virus y de proteínas. Así, por diferentes mecanismos, las proteínas se van fusionando dejando en su interior una copia del ARN viral. En la fase de liberación se produce una exocitosis masiva, facilitando a la partícula vírica rodearse de la membrana. De este modo, la membrana de los virus con envoltura se origina en la misma membrana celular en la cual ha infectado. Hay que destacar que, previamente a la exocitosis, el virus ha incorporado sus proteínas a la membrana celular en la zona donde se producirá esta misma exocitosis (figura 2).

Proteína Spike

Debe destacarse la importancia que tiene la proteína Spike en el ciclo vital de este virus, ya que constituye una de las principales dianas planteadas para inhibir la transmisión y la replicación del virus. Este hecho ha generado el diseño de anticuerpos neutralizantes de esta proteína y las estrategias vacunales⁶.

La proteína Spike consiste en 2 subunidades funcionales, S1 y S2, además del dominio de unión RBD, que se encuentra dentro de la subunidad S1. Así, el RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2 se une al dominio peptidasa de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA II) iniciando la introducción del virus en la

superficie de la célula del huésped. La subunidad S2 facilita la fusión con la membrana celular, puesto que contiene la maquinaria de fusión. El proceso de enclavamiento de la proteína Spike tiene lugar en dos pasos: un enclavamiento denominado *priming*, y posteriormente un enclavamiento de activación en un lugar situado entre los dominios S1 y S2. El lugar de enclavamiento entre los dominios S1 y S2 contiene residuos de arginina multibásicos. En este proceso secuencial de dos pasos, es la interacción con la subunidad S2 la que activa la fusión de la membrana viral con la membrana celular, mediante la acción de una proteasa serina 2 de la célula del huésped (TMPRSS2)⁵ (figura 3).

Método

Para revisar la evidencia publicada de los anticuerpos monoclonales, se ha realizado una primera búsqueda en PubMed y Google Académico utilizando los términos «Monoclonal Antibodies» and «COVID-19» and «SARS-CoV-2». En PubMed se han aplicado los filtros de ensayos clínicos, aleatorizados desde enero de 2020 hasta febrero de 2021. De los artículos obtenidos en esta búsqueda inicial, se han seleccionado los que hacían referencia a la utilización de los anticuerpos monoclonales en el escenario del ensayo clínico y con un mecanismo de acción exclusivo frente a la proteína Spike. Se han eliminado los estudios experimentales *in vitro*, las revisiones de moléculas aún no utilizadas

en clínica, y otros anticuerpos cuyo mecanismo no se basa en la neutralización directa del virus. Para optimizar la revisión, se ha realizado una última búsqueda en las páginas web de las agencias reguladoras, como la FDA y la EMA.

Resultados

De la primera estrategia de búsqueda se han obtenido 22 artículos, de los cuales, tras aplicar los filtros correspondientes anteriormente descritos, se han seleccionado 3. En concreto, se han eliminado 10 artículos que hacían referencia a tocilizumab, 1 artículo de un estudio *in vitro* y 8 artículos que hacían referencia a otros anticuerpos y moléculas con actividad antiinflamatoria y sin actividad directa sobre el SARS-CoV-2. Las moléculas estudiadas en estos 3 artículos han sido bamlanivimab, etesevimab, casirivimab e imdevimab. Respecto a las agencias reguladoras, la FDA ha publicado las correspondientes monografías de aprobación de casirivimab/imdevimab, y también se incluye la información publicada en la EMA hasta el momento de realizar la presente revisión.

Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2)

Ambos anticuerpos monoclonales son IgG1 cuyas dianas son epítomos diferentes del RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2. Impiden la unión a la ECA II e inhiben la infección de las células del huésped. Su administración es por vía intravenosa. Según los autores del desarrollo clínico, los antecedentes de la utilización de esta combinación de anticuerpos se basan en evitar mutaciones que neutralicen la acción de un solo anticuerpo. Cabe destacar que este hecho se ha producido con otros virus respiratorios cuando no se ha utilizado la combinación de dos o más anticuerpos⁷.

En el momento de realizar la presente revisión, la monografía de la FDA incluía 4 ensayos clínicos, entre los que destaca el estudio publicado por Weinreich et al.⁸. En este estudio, en fase I/II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de casirivimab e imdevimab 2.400 mg (1.200 mg de ambos fármacos) por vía intravenosa en 92 pacientes, o casirivimab e imdevimab 8.000 mg (4.000 mg de ambos fármacos) en 90 pacientes o 93 pacientes tratados con placebo. Todos ellos eran pa-

cientes ambulatorios (no hospitalizados) con infección por SARS-CoV-2. Inicialmente, se diseñó para incluir solo a pacientes ambulatorios sintomáticos, y posteriormente se modificó para incluir también a asintomáticos.

Cabe destacar que los criterios de inclusión consistieron básicamente en pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, diagnosticada en las 72 horas previas a la aleatorización, y que habían experimentado síntomas de COVID-19 durante 7 días antes. Por otro lado, la enfermedad leve-moderada se definió a partir del mantenimiento de una saturación de oxígeno $\geq 93\%$ y por no haber requerido hospitalización anteriormente o durante el estudio para el tratamiento de la infección. En cuanto a los síntomas, los pacientes debían haber experimentado, al menos, uno de los siguientes: fiebre, tos y disnea. En cuanto a los criterios de exclusión, se desestimó a los pacientes que hubieran recibido anteriormente otros tratamientos, como corticoides, remdesivir y plasma convaleciente. El tratamiento se administró el día 1 y se realizó un seguimiento hasta el día 29.

En lo que se refiere a las variables evaluadas, se incluyeron tanto las de carácter virológico como clínico. En el primer caso se determinó el cambio promedio ponderado en el tiempo en la carga viral en muestras nasofaríngeas (expresado en \log_{10} copias/mL) desde el día 1 hasta el día 7. En cuanto a las variables clínicas, se evaluó el porcentaje de pacientes que realizaron, al menos, una visita médica o más relacionada con la COVID-19 durante los días 1-29. Se consideró tanto el subgrupo con serología negativa a anticuerpos frente al SARS-CoV-2 como a la población global. También se evaluó la seguridad en cuanto a la incidencia de efectos adversos en los diferentes grupos de pacientes incluidos.

De los resultados, fruto de un análisis parcial o provisional, destaca que el cambio en la carga viral desde el día 1 al día 7 fue siempre superior en los grupos tratados con la asociación de los 2 anticuerpos, independientemente de la dosis. Concretamente, en la población global tratada con ambas dosis fue de $-0,41 \log_{10}$ copias/mL, en los pacientes con serología negativa fue de $-0,56 \log_{10}$ copias/mL, y en los seropositivos de $-0,21 \log_{10}$ copias/mL. Se observó una tendencia a que

los pacientes con mayor carga viral eran los que presentaban un mayor beneficio, así como los que partían con serologías negativas. En cuanto a las variables clínicas, 6 pacientes (3%) de los 182 tratados con los anticuerpos con las diferentes dosis precisaron una o más visitas médicas, mientras que en el grupo placebo fueron 11 pacientes (6%) de los 93.

En cuanto a la seguridad, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en el grupo placebo respecto a los grupos de tratamiento. Concretamente, de los 269 pacientes estudiados en esta variable, 2 pacientes tratados con los anticuerpos y 2 en el grupo placebo presentaron eventos adversos de grado ≥ 2 , incluyendo reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión.

Los autores concluyen que la combinación de los anticuerpos pudo ser eficaz en eliminar el SARS-CoV-2, sobre todo en pacientes con una menor respuesta inmunológica inicial. Cabe mencionar que el estudio podría presentar limitaciones importantes, entre las que destacaría la falta de evaluación de la disminución de la carga viral a los 29 días y, quizás, la inclusión de una variable clínica de mayor consistencia, como hubiese sido el porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19.

En la monografía de la FDA⁹ se indica la aprobación de estos fármacos bajo una autorización de emergencia en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 12 años) con enfermedad moderada y elevado riesgo de progresión a enfermedad severa y hospitalización. Es interesante resaltar cuáles son los criterios de elevado riesgo establecidos, entre los que destacan los siguientes: obesidad, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, edad >65 años, edad >55 años con comorbilidades y edad de 12-17 años con comorbilidades (obesidad, enfermedad cardiovascular congénita y/o adquirida, anemia drepanocítica, trastornos neurológicos y asma, u otras enfermedades respiratorias que requieran un tratamiento farmacológico diario para su control). La asociación de estos anticuerpos no deberá utilizarse en pacientes hospitalizados con requerimientos de oxígeno.

La dosis recomendada es de 1.200 mg de ambos anticuerpos por vía intravenosa administrados lo antes posible en el intervalo de tiempo entre la PCR positiva y los 10 días tras el inicio de los síntomas.

Bamlanivimab (LY-CoV555)/etesevimab (LY-CoV016)

Ambos anticuerpos monoclonales IgG1 han sido aprobados mediante procedimiento de urgencia por parte de la FDA. Tanto bamlanivimab como etesevimab se unen específicamente a diferentes epítomos del RBD de la proteína vírica Spike^{10,11}.

Destacan dos publicaciones en referencia a un ensayo clínico en fase II/III que muestran resultados intermedios. La primera es la realizada por Chen et al., en el estudio BLAZE-1¹², con 425 pacientes a quienes se les administraron 3 dosis únicas diferentes de bamlanivimab por vía intravenosa como monoterapia en las dosis de 700 mg (n= 101), 2.800 mg (n= 107) o 7.000 mg (n= 101), comparado con placebo (n= 143). Los pacientes incluidos eran adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR positiva diagnosticada ≤ 72 horas de la aleatorización y que habían experimentado síntomas leves o moderados de COVID-19 durante 5 días antes. La variable principal fue el cambio de carga viral (logaritmo de la carga viral) del SARS-CoV-2 respecto a la basal el día 11 (± 4 días), y como variables secundarias se incluyeron la seguridad, la gravedad de los síntomas, la hospitalización y el tiempo para el aclaramiento del virus. La evaluación de los resultados intermedios mostró que en el día 11 el grupo de pacientes tratado con las diferentes dosis de bamlanivimab presentó un descenso de $-3,81 \log_{10}$ copias/mL respecto a placebo. El subgrupo tratado con 2.800 mg fue el que presentó una mayor diferencia entre los distintos subgrupos, concretamente de $-0,53$ (intervalo de confianza [IC] del 95%: $-0,98$ a $-0,08$; $p= 0,02$). Cabe destacar que las diferencias de los subgrupos tratados con las otras dosis fueron pequeñas respecto a placebo. De las variables secundarias evaluadas, destaca que los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal presentaron una incidencia del 1,6% de ingresos (5 de 309 pacientes) y un 6,3% (9 de 143 pacientes) en el grupo placebo. Por subgrupos de pacientes tratados con las diferentes dosis, la hospitalización fue similar: 1% en el subgrupo de 700 mg, 1,9% en el de 2.800 mg y 2% en el subgrupo de 7.000 mg. Asimismo, en un análisis *post hoc* se pudo apreciar que los pacientes con edad >65 años y un índice de masa corporal >35 presentaron una mayor incidencia de hos-

pitalización. En cuanto a los efectos adversos, no hubo diferencias entre los grupos tratados y el grupo control. En ningún caso se produjeron efectos adversos graves. Los efectos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes, tanto en el grupo control como en los grupos que recibieron las distintas dosis de bamlanivimab.

La segunda publicación, realizada por Gottlieb et al.¹³, muestra la prolongación del estudio BLAZE-1, que incluyó una nueva cohorte de pacientes con PCR positiva al SARS-CoV-2 y con uno o más síntomas moderados en los primeros 3 días desde la obtención del resultado. Los pacientes se asignaron a 5 cohortes a las que se administró una perfusión intravenosa, de 1 hora de duración, de placebo, 700 mg de bamlanivimab, 2.800 mg de bamlanivimab, 7.000 mg de bamlanivimab y la combinación de 2.800 mg de bamlanivimab asociado a 2.800 mg de etesevimab, respectivamente. La variable principal fue el cambio de la carga viral (logaritmo de la carga viral) del SARS-CoV-2 en el día 11 respecto al grupo placebo. Así, se evaluaron 533 pacientes, de forma que los cambios en las cargas virales fueron: -3,72 para 700 mg de bamlanivimab, -4,08 para 2.800 mg de bamlanivimab, -3,49 para 7.000 mg de bamlanivimab, -4,37 para el tratamiento combinado bamlanivimab/etesevimab y -3,80 para placebo. Comparada con placebo, la combinación de ambos anticuerpos monoclonales generó diferencias estadísticamente significativas (-0,57; IC del 95%: -1 a -0,14; p= 0,01). Como variables secundarias también se evaluaron las hospitalizaciones y las visitas a urgencias, obteniéndose 9 eventos en el grupo placebo, 1 evento para 700 mg de bamlanivimab, 2 eventos para 2.800 mg de bamlanivimab, 2 eventos para 7.000 mg de bamlanivimab y 1 evento para el tratamiento combinado. No hubo diferencias estadísticamente significativas. Desde el punto de vista de la seguridad, se notificaron reacciones de hipersensibilidad inmediata en 6 pacientes de los grupos tratados con bamlanivimab, 2 pacientes en las combinaciones de ambos anticuerpos y 1 paciente en el grupo placebo. Según estos resultados, la combinación bamlanivimab/etesevimab fue superior al placebo en cuanto a la reducción de la carga viral.

Es significativo que la cohorte que recibió 2.800 mg de bamlanivimab en monoterapia en el estudio BLAZE-1 de Chen et al.¹² presentaba diferencias estadística-

mente significativas en la disminución de la carga viral en el día 11 de seguimiento, mientras que en el estudio de prolongación de Gottlieb et al.¹³ no las hubo. Como indican Malani y Golub¹⁴ en su editorial, posiblemente se debió a que el seguimiento realizado en el grupo placebo del estudio de Gottlieb et al.¹³ fue superior, y generó cambios en los tamaños del efecto y la pérdida de la significación estadística, determinada por Chen et al.¹².

Hay que destacar también que la variable principal utilizada en el estudio BLAZE-1 (cambio en la carga viral logarítmica del SARS-CoV-2 desde el inicio hasta el día 11), aunque es un criterio objetivable, es cuestionable que se traduzca en resultados clínicos tangibles. La carga viral disminuye naturalmente durante la enfermedad, y las diferencias debidas al tratamiento con los anticuerpos solo podrían demostrarse si se administra en las fases tempranas. Así, las variables secundarias, como las hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19 o las visitas al Servicio de Urgencias, podrían ser las de mayor interés. En el estudio de prolongación, la combinación de anticuerpos solo presentó un evento de este tipo.

Con los datos disponibles y comentados, la FDA ha autorizado como uso de emergencia tanto bamlanivimab en monoterapia¹¹ como las combinaciones de bamlanivimab y etesevimab¹⁵ y casirivimab e imdevimab⁹ para pacientes no ingresados con síntomas leves-moderados de COVID-19 y factores de riesgo de progresión a enfermedad grave, como los siguientes: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

Hay que destacar que los resultados de los estudios publicados y comentados en la presente revisión de los diferentes anticuerpos se basan en análisis intermedios, lo que puede provocar sesgos de interpretación importantes. Así, pueden mostrarse tendencias de eficacia sin la significación estadística correspondiente o, por el contrario, no mostrarse diferencias, sin que el estudio haya finalizado adecuadamente, y todo ello debido a la premura de la evaluación de los resultados. De esta forma, en un escenario de mayor normalidad, probablemente no se publicarían análi-

sis intermedios de ensayos clínicos en curso, pero los tiempos de emergencia pandémica exigen este tipo de interpretaciones. Aunque se muestra una tendencia a que los anticuerpos monoclonales mejoran la evolución clínica de los pacientes con COVID-19 seleccionados, de momento es difícil establecer de forma objetiva los pacientes concretos y las circunstancias que generen un mayor beneficio clínico. La FDA ha establecido unos criterios en su sistema de autorización de emergencia comentados anteriormente, lo que puede dar indicios de la población diana. La EMA¹⁶⁻¹⁸, en el pasado mes de marzo, ha emitido un dictamen favorable a su utilización de forma muy parecida al que emitió la FDA. En el momento de realizar esta revisión, el proceso de evaluación no había finalizado ya que están en proceso de *rolling review*, previo a su autorización y comercialización. Habrá que esperar a que su utilización en la práctica clínica muestre el beneficio esperado. ■

Bibliografía

1. Su QD, Yi Y, Zou YN, Jia ZY, Qiu F, Wang F, et al. The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. *Vaccine*. 2020; 38(32): 5.071-5.075 [DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.070] [Epub 2020 Apr 30. PMID: 32513514; PMCID: PMC7190498].
2. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020; 73(7): 366-369 [DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658] [Epub 2020 May 6. PMID: 32376714].
3. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2980 [DOI: 10.1136/bmj.m2980] [Update in: *BMJ*. 2020; 370: m3536. Update in: *BMJ*. 2020; 371: m4852] [PMID: 32732190; PMCID: PMC7390912].
4. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 610-618. [DOI: 10.1056/NEJMoa2033700].
5. Zhang Y, Kutateladze TG. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nature Commun*. 2020; 11: 2920. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16779-4>
6. Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, Li H. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res*. 2020; 288: 198141 [DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198141] [Epub 2020 Aug 23. PMID: 32846196; PMCID: PMC7443330].
7. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis*. 2020: ciaa951 [DOI: 10.1093/cid/ciaa951] [Epub ahead of print. PMID: 32897368].
8. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Shazia Ali, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 238-251 [DOI: 10.1056/NEJMoa2035002] [Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102].
9. FDA: Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144468/download>
10. Bamlanivimab and etesevimeb EUA letter of authorization February 25-2021. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145801/download>
11. Emergency Use Authorization (EUA) for bamlanivimab 700 mg IV: Center for Drug Evaluation and Research Review. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144118/download>
12. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237 [DOI: 10.1056/NEJMoa2029849] [Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625].
13. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimeb on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(7): 632-644 [DOI: 10.1001/jama.2021.0202] [PMID: 33475701; PMCID: PMC7821080].
14. Malani PN, Golub RM. Neutralizing monoclonal antibody for mild to moderate COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(7): 644-645 [DOI: 10.1001/jama.2021.0585. PMID: 33475716].
15. Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimeb. *Fda.gov* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145802/download>
16. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab). *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
17. Conditions of use. Conditions for distribution and patients targetes and conditions for safety monitoring adresser to member states for unauthorised product bamlanivimab available for use. *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimeb-COVID19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
18. Conditions of use. Conditions for distribution and patients targetes and conditions for safety monitoring adresser to member states for unauthorised product REGN-COV2 available for use. *EMA* [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-COVID19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf