

ERIC



Estrategia del uso de los anticuerpos monoclonales en España

Proyecto ERICO

(EARLY INTERVENTION IN COVID-19)



ERIC



**Estrategia del uso
de los anticuerpos
monoclonales en
España**

Proyecto ERICO

(EARLY INTERVENTION IN COVID-19)



Estrategia del uso de los anticuerpos monoclonales en España

Noviembre 2021

Autores: Grupo de expertos en enfermedades infecciosas.
Iniciativa impulsada por GSK con la colaboración de SI-Health.

Editado por: El Instituto de Salud y Estrategia (SI-Health).

Diseño gráfico: Daniel Gibert Cobos - www.dfad.biz



Los contenidos de este informe “Estrategia del uso de los anticuerpos monoclonales en España” están sujetos a una licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra derivada 4.0 Internacional.

Los usuarios pueden copiar, distribuir, mostrar y reproducir solo copias directas del trabajo con fines no comerciales y dentro de los límites que se especifican en la licencia.

Puede consultar la licencia completa aquí:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es> ES



Índice

1. Grupo de expertos en enfermedades infecciosas	6
2. Contexto	7
2.1 Eficacia y Seguridad	8
2.2 Los mAb neutralizantes	10
3. Lecciones aprendidas durante la pandemia:	11
3.1 Tratamientos	11
3.2 Liderazgo por los profesionales de la salud	12
3.3 Epidemiología y mAb neutralizantes	13
4. El marco de 6 componentes del IOM	15
5. Aplicación del marco IOM en los mAb neutralizantes	17
5.1 Seguridad Clínica y Eficacia	17
5.2 Efectividad	19
5.3 Centrado en el paciente	22
5.4 Administrar el medicamento en el momento adecuado	24
5.5 Eficiencia	24
5.6 Equidad y Acceso	25
6. Recomendaciones dirigidas a las Administraciones, Sociedades Científicas y al ámbito de los profesionales de la salud	26
7. Bibliografía	29

1. Grupo de expertos en enfermedades infecciosas

Javier de la Fuente Aguado: Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera Povisa. Presidente de la Sociedad Gallega de Medicina Interna.

José Manuel Ramos Rincón: Servicio de Medicina Interna en el Hospital General Universitario de Alicante (Alicante). Coordinador del Grupo de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

José María Molero: Médico de Familia en CS San Andrés (Madrid). Miembro del grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC).

Juan Emilio Losa García: Jefe de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid).

Manuel Linares Rufo: Médico de familia y Microbiólogo clínico. Coordinador grupo de Enfermedades Infecciosas Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Marcos López Hoyos: Jefe Servicio Hospital Universitario de Valdecilla (Santander). Presidente Sociedad Española de Inmunología (SEI).

Oscar Miró: Servicio de Urgencias Hospital Clinic de Barcelona y editor jefe de la revista Emergencias.

Pilar Rodríguez Ledo: Médico de Familia, Lugo. Vicepresidenta 1ª de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Rafael Delgado: Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

Ricard Ferrer: Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona). Ex Presidente de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

Dra. Sarah Beatrice Heili Frades Zimmermann MD, PhD, EMDOS, EMHOL: Jefe Asociado del Servicio de Neumología. Responsable de la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Quirón Salud de Madrid. Miembro de CIBERES, REVA, SEPAR-Grupo de trabajo de soporte no invasivo.

Coordinadores:

Juan Berenguer: Servicio de enfermedades infecciosas y microbiología clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Juan González: Jefe Unidad de Urgencias Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Rosario Menéndez Villanueva: Jefa Clínica. Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Las vacunas y los anticuerpos monoclonales son estrategias complementarias para combatir la COVID-19

Dr. Harvey Fineberg
Presidente. National Academy of Medicine. EE. UU.

2. Contexto

En España existe una estrategia para el uso adecuado de las vacunas. Sin embargo, no existe una estrategia para el uso de los anticuerpos monoclonales (mAb) neutralizantes.

Este texto se dirige a llenar ese *gap* ya que para combatir el SARS-CoV-2 se considera que ambas estrategias son complementarias.

Los mAb neutralizantes previenen el empeoramiento de los pacientes con enfermedad temprana y con alto riesgo.

En un escenario post vacunal en España, resulta importante asegurar que coexista una forma organizada de avanzar con relación a los tratamientos.

Aún no hay cura para la COVID-19. Solo un medicamento – Remdesivir – ha sido aprobado por las agencias reguladoras y quizá solo logre un resultado moderado en los pacientes. Este otoño de 2021, han aparecido dos nuevos medicamentos muy prometedores en relación a la reducción de hospitalización y fallecimiento en pacientes a riesgo de enfermedad grave.

Las agencias (EE. UU. y Europa) han autorizado otros tratamientos como uso de emergencia, muchos de los cuales aún deben ser investigados en ensayos clínicos más complejos.

En general, en los próximos meses se anunciarán iniciativas y resultados de reposicionamiento de medicamentos existentes. Por ejemplo, en estos momentos existen varios estudios para analizar el uso de las estatinas, antivirales o inmunomoduladores con este fin. [1]

El programa *Recovery* del Reino Unido [2], el programa *Solidarity* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [3] y el programa *ACTIV* del *National Institute of Health* (NIH) (*Accelerating COVID-19 Therapeutics Interventions and Vaccines*) [4] investigan en la misma dirección. En el proyecto *ACTIV 6* se analizan medicamentos para COVID-19 moderada y medicamentos que se puedan administrar de forma ambulatoria como píldoras o inhaladores.

Los clínicos deberán acostumbrarse a un flujo constante de información sobre nuevos medicamentos para el tratamiento de SARS-CoV-2.

Otro grupo de intervenciones se centran en aplacar una sobrerreacción del sistema inmunitario cuando una persona es infectada. Se trata de disminuir la inflamación pulmonar por medio de la dexametasona. La evidencia es positiva ya que reduce la mortalidad en un tercio en pacientes con ventilador y en una quinta parte en pacientes con oxígeno. En contra, es posible que sea negativa su administración en pacientes en fases tempranas de la infección.

Como se puede apreciar, diferentes medicamentos se deben utilizar en el paciente adecuado, en el momento adecuado y en el lugar adecuado.

Por otro lado, también están en investigación los medicamentos o procesos que imitan el sistema inmunitario.

En este grupo la utilización de plasma de pacientes convalecientes ya ha caído en desuso por falta de evidencia.

Sin embargo, los mAb neutralizantes, medicamentos derivados de pacientes que se han recuperado de COVID-19 e incluso derivados de convalecientes de SARS, ofrecen mayor promesa.

Son bien conocidos ya que se usan en 79 enfermedades, desde cáncer al VIH. La investigación sobre su efectividad frente a las variantes aparecidas (*beta*, *gamma* y *delta*) debe proseguir ya que los resultados positivos se lograron primero con la cepa original del virus (*alfa*).

Han demostrado su eficacia para detener la COVID-19 cuando se administran temprano en el proceso infeccioso, lo cual les distingue de otros medicamentos. Por ello, **el reto, más que clínico es organizativo en el sentido que es necesario administrarlos pronto para que se obtenga beneficio**. El problema de identificación temprana de estos pacientes es importante porque nuestro sistema de salud no está configurado, en general, para esa identificación temprana.

Además, exige una administración intravenosa lo cual es complicado en muchas situaciones de infección temprana en el domicilio. Por otro lado, deben posicionarse en un contexto actual de la mayoría de población vacunada.

El tratamiento con mAb neutralizantes debe ser iniciado lo antes posible tras una confirmación de infección (PCR o antígeno) de SARS-CoV-2 y en los primeros días tras el inicio de síntomas.

2.1 Eficacia y Seguridad

Es creciente la demostración de eficacia de los mAb neutralizantes.

Algunas de las más recientes son:

El Instituto Nacional de Salud (NIH), en sus recientes guías de práctica clínica (Agosto 2021) recomienda:

- El tratamiento con mAb neutralizantes debe ser iniciado lo antes posible tras una confirmación de infección (PCR o antígeno) de SARS-CoV-2 y en los primeros días tras el inicio de síntomas.
- El uso de mAb neutralizantes no debe ser utilizado para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave (puede haber excepciones a esta regla para aquellos pacientes que no hayan desarrollado ninguna respuesta inmunitaria ante este virus).

En general se ha demostrado que los mAb neutralizantes frente al SARS-CoV-2 presentan una eficacia entre el 70 y 80% frente al riesgo de progresión a COVID-19 grave. [5]

Sobre la base de la evidencia, en el ámbito regulatorio la **Comisión Europea (CE)**, vía la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)**, ha elegido cuatro terapias de anticuerpos monoclonales neutralizantes y un inmunosupresor para su potencial integración en la cartera de servicios frente a la COVID-19.

Se trata de establecer una cartera común frente a la COVID-19 para toda Europa, de forma similar a la lógica común seguida con las vacunas.

El objetivo de la CE es proponer a los países miembros una cartera de diez medicamentos contra la COVID-19.

En cuanto a su uso preventivo, en la conferencia "*The IAS COVID-19 Conference: Prevention*" se informó sobre el uso creciente de estrategias contra el SARS-CoV-2 por el uso de mAb neutralizantes en pacientes determinados. [6]

El informe de M. S. Cohen et al, aporta evidencia sobre la eficacia y el potencial preventivo de mAb neutralizantes cuando se usa como profilaxis post-infección. [7]

Por otro lado, la OMS recientemente ha recomendado usar medicamentos contra la artritis reumatoide (*Actemra* y *Kevzara*) asociados a corticosteroides. Sus análisis indica que reducen el riesgo de muerte y la necesidad de ventilación mecánica. [8]

Se estima que en los próximos meses aparecerán aún más medicamentos antivirales dirigidos frente a distintas enzimas necesarias para la replicación del virus que requerirán ser administrados con prontitud una vez sea identificada la infección en el paciente. Por esta razón y porque la posible emergencia de variantes puede afectar esta evidencia es necesario recomendar el desarrollo de un proceso de *tracking* de la evidencia según vaya surgiendo.

Asimismo, es evidente que conviviremos con este virus durante años y seguirá habiendo pacientes COVID-19. En términos de salud pública las estrategias dirigidas a erradicar el virus aún seguidas por algunos países no resultarán. El virus se quedará con nosotros de forma endémica.

En consecuencia, es correcto indicar que habrá un uso creciente de mAb neutralizantes para la COVID-19 en el futuro.

Eso hace aún más importante analizar y decidir sobre cómo identificar y gestionar a los pacientes.

El objetivo de este documento es precisamente ese. Decidir la elegibilidad por factores de riesgo y la gestión óptima del paciente.

Con el fin de añadir valor sobre lo que ya hacen las agencias reguladoras, la propia agencia del medicamento española, la OMS y los propios ensayos clínicos (eficacia y seguridad de los medicamentos), este documento está orientado a repensar ese proceso asistencial del paciente.

Este documento parte de la experiencia sobre el uso óptimo de un medicamento. Esta experiencia indica que **no es suficiente disponer de un medicamento eficaz sino de identificar el mejor proceso asistencial para obtener los resultados óptimos en el mundo real**, no solo en los ensayos clínicos.

No es suficiente disponer de un medicamento eficaz sino identificar el mejor proceso asistencial para obtener los resultados óptimos en el mundo real.

Se describen aquí los argumentos de porqué, cómo, cuándo y dónde se pueden administrar los mAb neutralizantes ya que es previsible su uso creciente en los países.

Para ello se han analizado fuentes nacionales e internacionales.

2.2 Los mAb neutralizantes

Aunque la focalización mediática y administrativa está en el proceso de vacunación, los nuevos tratamientos seguirán teniendo un papel importante en la gestión de pacientes COVID-19, especialmente en aquellos pacientes que son potencialmente de riesgo elevado.

La aparición de mAb neutralizantes es una pieza fundamental en el arsenal de tratamiento de la COVID-19, un reto que puede ser aún mayor al aparecer variantes, un fenómeno muy probable en los próximos años.

En ese sentido, no es descartable que aparezca una nueva variante en algún lugar del mundo, una variante resistente a las vacunas existentes.

Los mAb neutralizantes son proteínas elaboradas en laboratorio que tienen ciertas propiedades comunes a los anticuerpos neutralizantes que se generan por la respuesta inmunitaria para combatir al virus.

Desde noviembre de 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) han emitido autorizaciones de uso de emergencia (EUA) para varios mAb neutralizantes en COVID-19.

Están orientados a tratar a los mayores de 12 años con COVID-19 leve a moderada, que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave, con el fin de evitar dicha progresión.

La evidencia actual indica que estos tratamientos con mAb neutralizantes pueden reducir la carga viral y aliviar los síntomas*. En términos de gestión, la información actual indica que reducen las tasas de hospitalización o visitas a la sala de emergencias.

Es bien conocido que **muchas barreras para el uso efectivo de nuevos tratamientos son de tipo organizativo y de gestión**, tanto es así que, aunque a menudo exista un tratamiento innovador, los clínicos no logran un resultado óptimo debido a problemas de acceso o de gestión del paciente en sus organizaciones.

Por ello, es necesario intensificar la identificación sistemática de estos pacientes que se puedan beneficiar de estos tratamientos, así como identificar cómo prestar proactivamente un proceso asistencial óptimo al paciente COVID-19.

Por todo ello, parece necesario disponer de un modelo organizado para atender a estos pacientes.

El tratamiento innovador de la COVID-19 será aún más importante en el caso de aparición de variantes resistentes a las vacunas actuales.

* Aunque no hay evidencia todavía, no se descarta la posibilidad de que existan resistencias a los mAb por lo que la diversidad para evitarlo es en sí una estrategia



3. Lecciones aprendidas durante la pandemia:

3.1 Tratamientos

En una revisión nacional e internacional se confirma que, en esta área del tratamiento, la ciencia ha dado también pasos de gigante en poco tiempo.

Los datos sobre los tratamientos autorizados con mAb neutralizantes siguen evidenciando su potencial y sigue creciendo la investigación y evidencia adicional para informar sobre su uso.

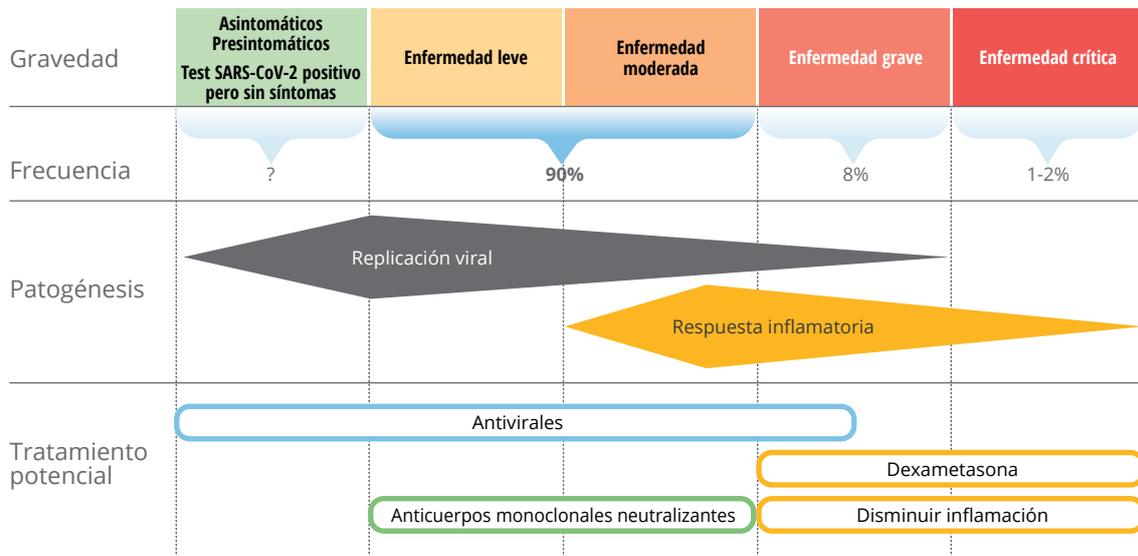
Los nuevos hallazgos de los ensayos clínicos en curso subrayan el papel clave de los tratamientos con mAb neutralizantes para reducir la hospitalización y la muerte por COVID-19.

En ese contexto prometedor parece importante que los pacientes con alto riesgo de enfermedad grave reciban las pruebas oportunas de diagnóstico, acceso rápido al tratamiento y una monitorización cercana.

Estas terapias podrían ser una herramienta importante en la guerra contra la COVID-19, incluso más allá de la vacunación efectiva de la población. Por otro lado, es posible que muchos pacientes no puedan o no deseen vacunarse. Las vacunas también pueden ser menos efectivas para aquellos con sistemas inmunológicos más débiles, incluidos los que son mayores o tienen problemas de salud subyacentes. Todos estos factores significan que puede haber una demanda considerable de tratamientos con mAb neutralizantes.

La siguiente figura describe diferentes estrategias de tratamiento en función del tiempo transcurrido de la infección por SARS-CoV-2.

▼ Figura 1: Lecciones de tratamientos



Fuente: Adaptado de [9] y [10]

Una de las principales lecciones de la pandemia es que la mortalidad en COVID-19 está asociada a la respuesta inflamatoria que es la que sigue a la fase de replicación viral (unos 7 días después).

Los antivirales como Remdesivir, o los mAb neutralizantes, por definición no son antiinflamatorios y solo van a disminuir mortalidad (con NNT (número de pacientes que es necesario tratar) mucho más altos que los antiinflamatorios) **cuando se administran precozmente**, o sea en los primeros días, o mejor todavía cuando la carga viral es muy alta (que podemos medir indirectamente por el umbral de ciclo de posibilidad de la PCR).

3.2 Liderazgo por los profesionales de la salud

Otra gran lección de la pandemia ha sido la forma en la que los profesionales de la salud han asumido el liderazgo organizativo y han logrado grandes resultados.

Durante la pandemia, los profesionales de la salud han sido quienes han asumido la organización de la gestión del paciente COVID-19. Otro gran avance es que el ámbito político y gestor ha permitido ese mayor margen de maniobra a los profesionales.

La lección principal debe ser mantener esa forma de liderazgo más colectivo gracias al cual se han salvado muchas vidas, en contraste con una gestión centralizada y *top-down* que conformaba la cultura pre-COVID-19.

A los profesionales de la salud en la prestación no solo se les exige ser excelentes profesionales si no que de forma creciente deben de poder innovar en términos organizativos y de gestión en su servicio.

Ese efecto innovador se ha expresado en nuevas pruebas diagnósticas, nuevos tratamientos y vacunas, y, de forma más invisible, en la forma de organizar los recursos humanos en equipos, en la gestión proactiva de pacientes en los centros asistenciales, en el uso de teleconsultas para atender a distancia, en la aceleración de la hospitalización a domicilio cuando es seguro hacerlo.

Los profesionales han logrado reorganizar las sobrecargas de trabajo y expresan mayor satisfacción y motivación.

Esas innovaciones locales y un liderazgo más colectivo por los directivos del sector son el ingrediente para la recuperación poscovid-19.

3.3 Epidemiología y mAb neutralizantes

En España, la presión hospitalaria debido a la COVID-19 está volviendo a surgir debido a la subida de infecciones al final de este 2021, lo cual indica la necesidad de reforzar las medidas adoptadas de salud pública y a acelerar la vacunación aún más.

Es previsible que, aunque se haya alcanzado la inmunidad de grupo en 2022, **seguirá habiendo infecciones por SARS-CoV-2**, especialmente en grupos de personas inmunodeprimidas, niños y adolescentes no vacunados, así como en la población anciana, en particular aquella que vive en residencias.

Aunque los casos de COVID-19 están disminuyendo, la creciente prevalencia de nuevas variantes subraya la necesidad de promover y adoptar estrategias que aumenten la utilización de los tratamientos con mAb neutralizantes de COVID-19.

En un escenario endémico (el más probable en 2022) la mayor parte de la población tendrá una inmunidad por infección natural o por las vacunas.

Sin embargo, la amenaza de nuevas variantes permanece con el correspondiente riesgo para el sistema de salud que puede volver a tensionarse y desestabilizarse.

Incluso en escenarios de coberturas vacunales muy elevadas que logren alcanzar esa inmunidad de grupo, estos tratamientos serán fundamentales para quienes continúen siendo susceptibles a la enfermedad grave de COVID-19.

Adicionalmente, se está comprobando que la protección postvacunal es limitada en el tiempo y que las vacunas actuales protegen contra la enfermedad grave pero no contra la infección y la transmisión, que se sigue produciendo, lo que provoca que la pandemia siga activa, causando enfermedad grave en los no vacunados y vacunados con ciertas comorbilidades. [11]

Por ello, será necesario identificar rápido a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de tratamientos nuevos (pacientes de alto riesgo de hospitalización y muerte) ya que si se quiere asegurar su eficacia **es necesario prescribir los mAb neutralizantes en fases tempranas de la enfermedad**.

Esa identificación y prescripción temprana requiere disponer de una estrategia y un marco de trabajo organizado.

Para ello, se propone utilizar el siguiente marco basado en los seis componentes de **calidad del Institute of Medicine** (IOM. EE. UU.) [12] razonado y evidenciado para el ámbito clínico.

Ese marco nos permitirá determinar:

- El paciente adecuado para una intervención temprana con mAb neutralizantes;
- La medicación en el lugar adecuado;

- La medicación en el momento adecuado, así como controlar aquellas variables de calidad imprescindibles para una buena gestión de estos pacientes.

Los directivos y profesionales de la salud deberán razonar la organización de estos tratamientos en función de estos seis componentes.

4. El marco de 6 componentes del IOM

En términos de calidad y seguridad clínica el sistema de salud actual carece de un enfoque integrado con numerosos tratamientos. Ese *gap* impacta negativamente en la correcta utilización de una innovación o medicamento. Y, a menudo, desencadena un desencanto con el mismo, una percepción que no es causada por la eficacia del medicamento sino, por el marco organizativo en el que se implanta.

Con el fin de proponer un marco organizativo eficaz, se propone usar las seis áreas de mejora de la calidad clínica que son:

▼ Figura 2: 6 dominios de calidad y seguridad clínica



Fuente: Adaptado de [12]

- Que la acción debe ser **segura**. La seguridad clínica viene determinada por los ensayos clínicos de un medicamento, pero debe ser complementada con más áreas de mejora.
- Que la acción debe ser **efectiva** en el sentido de no sobreutilizarse ni infrautilizarse.

- Que la acción debe **centrarse en el paciente** respetando sus necesidades concretas y promoviendo la codecisión sobre el tratamiento.
- Que la acción debe ser administrada en el **momento adecuado** y a tiempo. Una acción temprana juega en beneficio del paciente y del sistema de salud.
- Que la acción debe ser **eficiente**, con una actitud continua de reducir el desperdicio en equipamiento, espacios, material y tiempo.
- Que la acción debe ser facilitar el **acceso** y ser **equitativa** en cuanto a su aplicación uniforme en el sistema de salud. Los avances científicos deben alcanzar a todos de forma equitativa.

No es sencillo alcanzar todos esos componentes de forma alineada, pero debe ser la meta para lograr cuando se organiza un nuevo tratamiento o intervención.



5. Aplicación del marco IOM en los mAb neutralizantes

Los mAb neutralizantes tendrán una mayor oportunidad de tener éxito en España si se razonan desde el punto de la calidad, la cual es consustancial a la cultura clínica.

Por ello, el marco de los 6 componentes de IOM son oportunos ya que están **razonados por clínicos** y con una focalización en la **calidad y seguridad** clínica.

5.1 Seguridad Clínica y Eficacia

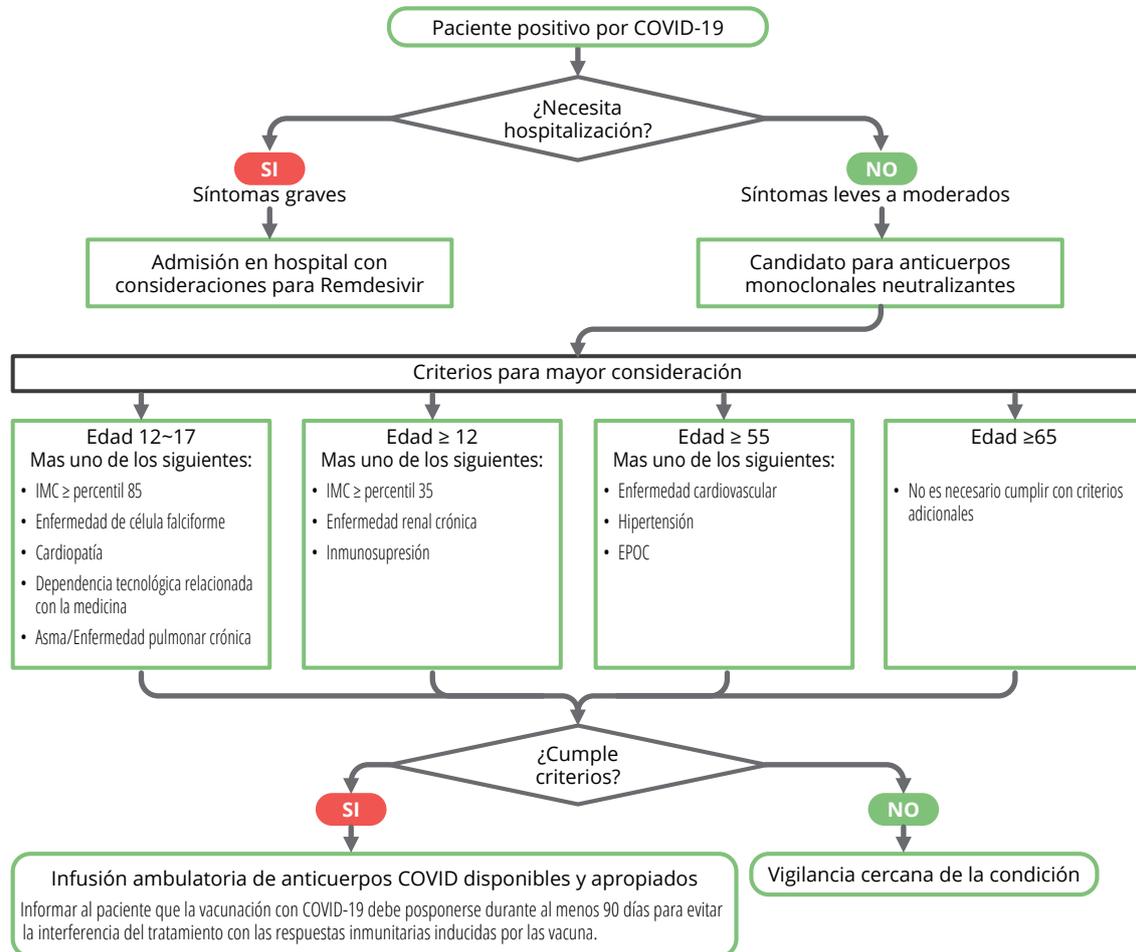
La seguridad clínica del medicamento viene determinada por la **eficacia** indicada en los ensayos clínicos y por las garantías de las agencias reguladoras.

Sin embargo, esos procesos, aunque imprescindibles, no son suficientes para garantizar la seguridad clínica en la complejidad organizacional del sistema de salud.

Se hace necesario diseñar una guía/vía clínica para el uso de mAb neutralizantes en España. Esto permitirá asegurar una menor variabilidad clínica y mayor seguridad clínica lo cual hace que el acceso a los mAb neutralizantes sea más organizado y equitativo.

La siguiente figura muestra, como ejemplo, una guía clínica usada en Dakota (EE. UU.).

▼ *Figura 3: Pathway / Vía clínica de anticuerpos monoclonales neutralizantes en North Dakota (EE. UU.)*



Fuente: [13]

El proceso asistencial también será clave para una óptima seguridad clínica. En el caso de los mAb neutralizantes se trata de una infusión intravenosa de aproximadamente una hora más otra de monitorización, una operación normalmente ejecutada por enfermería.

5.2 Efectividad

Garantizar el tratamiento al **paciente adecuado**.

Este componente incluye varios subcomponentes:

- Ser eficaz en la identificación de pacientes elegibles con factores de riesgo.
- Ser eficaz en la ubicación de pacientes prospectivos.
- Ser eficaz en *screening* oportunista.

Para que la intervención sea efectiva no debe ni sobreutilizarse ni infrautilizarse. Con el fin de programar a quien prescribir o no un mAb neutralizante es necesario poder **identificar** a aquellos pacientes de mayor riesgo.

En estos momentos es probable que los pacientes con infección confirmada por COVID-19 estén llegando al hospital cuando ya es tarde para la aplicación de mAb neutralizantes. En ese momento se determina su categoría de riesgo según una batería de indicadores y parámetros inflamatorios. [14]

Ese momento ya resulta tardío en relación con los mAb neutralizantes. Es necesario identificar candidatos antes, en el proceso diagnóstico y asistencial.

La identificación previa como pacientes potenciales será más efectivo que un modelo pasivo que simplemente espera que aparezcan pacientes.

Al tratarse de un medicamento que debe administrarse en los momentos iniciales de la enfermedad, la **identificación proactiva y estratificación de individuos a alto riesgo** será clave en la eficacia final del tratamiento.

En este sentido los protocolos de manejo del paciente COVID-19 deben ser longitudinales, integrando la atención primaria junto con la atención especializada. Activándose la alerta a modo de otros códigos de alerta similares.

Ser eficaz con la identificación de pacientes según sus factores de riesgo.

Priorizar los enfermos será clave. Aún falta información fidedigna sobre qué combinación de factores de riesgo aumentan la probabilidad de consecuencias graves en un enfermo. Es necesario identificar y usar la lógica de clasificación por SCORE.

Sin embargo, en los últimos meses se han ido aclarando los criterios para el uso de mAb neutralizantes en la enfermedad por SARS-CoV-2.

En general se autorizan dos grandes líneas de actuación:

1. Tratar o detener la progresión de COVID-19 en personas de alto riesgo con prueba positiva al SARS-CoV-2. Personas que han tenido síntomas en los primeros días, que no han sido hospitalizadas o con oxígeno.
2. Prevenir COVID-19 en personas de alto riesgo que han sido expuestas.

Criterios de elegibilidad por la FDA (mayo de 2021). [15]

La fuerza de la evidencia para el uso de mAb neutralizantes varía con los factores que colocan a los pacientes en alto riesgo de progresión hacia una COVID-19 grave y una hospitalización.

Factores clínicos evaluados en ensayos clínicos:

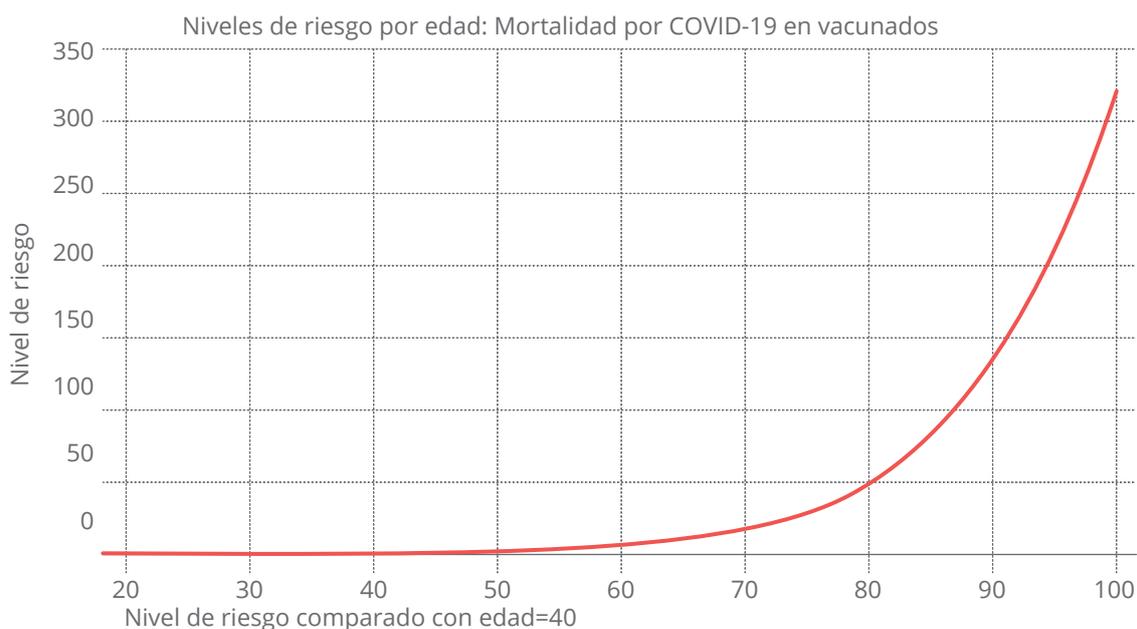
- Edad >65 años.
- Obesidad (IMC>30).
- Diabetes.
- Enfermedad cardiovascular incluida la hipertensión.
- Enfermedad crónica respiratoria.
- Enfermedad renal crónica.
- Inmunosupresión (enfermedad o tratamiento inmunosupresor).

La edad predomina como factor principal ya que aquellos de 65-74 años tienen una tasa de hospitalización cinco veces mayor que los de 18-29 años. En aquellos de más de 85 años esa tasa sube a 13 veces mayor y la tasa de mortalidad es 630 veces mayor.

Por otro lado, los factores de riesgo siguen siendo los mismos en 2021 en pacientes vacunados y no vacunados, la principal diferencia que ofrece la vacunación es disminuir la magnitud del riesgo asociado. [16]

En las siguientes gráficas se puede observar cómo tanto la edad como el sobrepeso siguen siendo factores asociados al riesgo de progresión a enfermedad COVID-19 grave en pacientes vacunados con la pauta completa.

▼ Figura 4: Razón de riesgo ajustada (IC del 95%) por edad para el riesgo de mortalidad por COVID-19

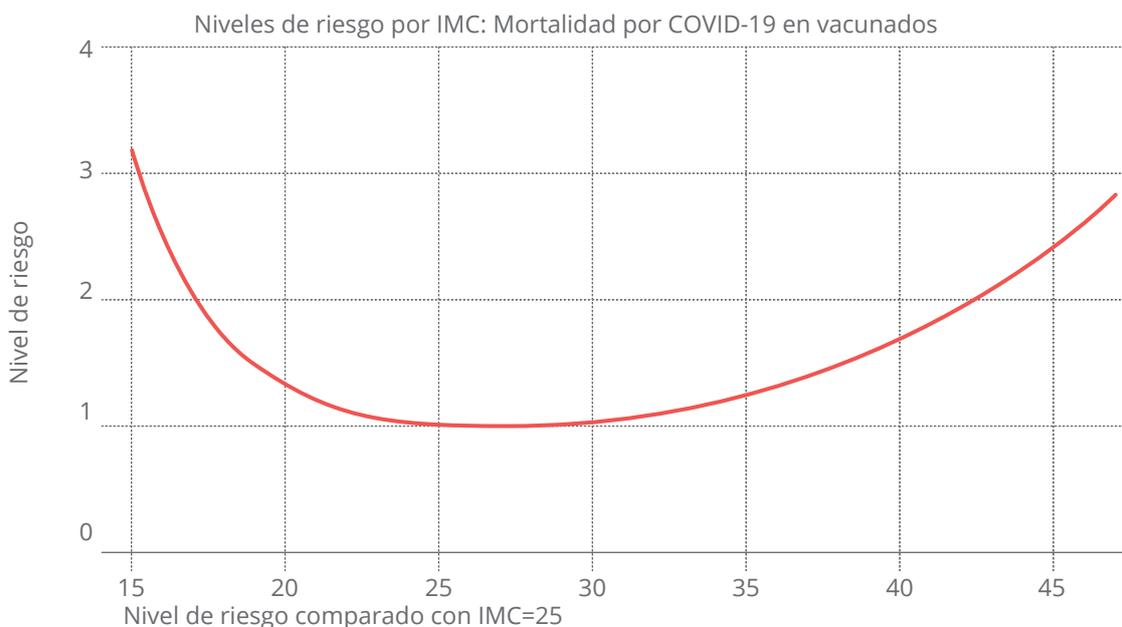


Fuente: [16]

La letalidad en residencias (actualizado a 31 de octubre de 2021) es del 10%. [17]

En el informe nº 105 Situación de COVID-19 en España [10] se describen de forma dinámica los últimos datos epidemiológicos de la situación de COVID-19 en España (actualizado a 17 de noviembre de 2021).

▼ Figura 5: Razón de riesgo ajustada (IC del 95%) por IMC para la mortalidad por COVID-19



Fuente: [16]

Es importante remarcar que la probabilidad de desarrollar COVID-19 grave aumenta cuando una persona sufre múltiples comorbilidades.

Sobre estas bases la FDA *amplió* sus recomendaciones en mayo de 2021 para el uso de emergencia de mAb neutralizantes a los siguientes criterios.

Los cambios más importantes fueron;

- Reducir el criterio sobre el índice de masa corporal de > 35 a >25;
- No poner límites de edad (por encima de 12 años) cuando el paciente sufre desórdenes neuromusculares, anemia de células falciformes; asma grave, enfermedades pulmonares, cardiovasculares y renales graves.*

Resistencias contra variantes

Los mAb neutralizantes actuales y las vacunas se diseñaron sobre la base de la proteína espiculada de las cepas que circulaban en las fases tempranas de la pandemia.

Más recientemente, han aparecido numerosas variantes (Reino Unido (B.1.1.7), Sudáfrica (B.1.351 y B.1.1.529), Brasil (B.1.1.248), India (B.1.617.2).

Esas variantes actuales del SARS-CoV-2 pueden poner en peligro las medidas tomadas sobre las vacunas y anticuerpos. Según cual sea la mutación de la variante los mAb neutralizantes pueden

* Para más información sobre estos factores de riesgo ver web CDC "Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19" [18]

resultar más o menos eficaces en cuanto a su potencial de neutralización. Por ello es necesario un seguimiento científico cercano.

La evidencia sobre la resistencia a variantes es dinámica como toda la actividad científica con relación al SARS-CoV-2. La Universidad de Stanford actualiza de forma dinámica una tabla con la evidencia disponible. [19]

Ser eficaz en la ubicación de pacientes prospectivos.

Más allá de la identificación por factores de riesgo, los potenciales pacientes de alto riesgo pueden identificarse por estar ubicados en centros concretos como, por ejemplo, las residencias. Por otro lado, en la mayor parte de España los equipos de atención primaria pueden identificar proactivamente aquellos pacientes potencialmente susceptibles para estos tratamientos, para que salte la alerta cuando presenten síntomas COVID-19 o una PCR positiva. Incluso en fases previas, cuando han estado en contacto con pacientes positivos.

En este caso, la actuación y la coordinación con atención primaria será clave conviniendo redirigir a esos pacientes a aquellos centros preparados para las infusiones de mAb neutralizantes.

Ser eficaz en *Screening* oportunista.

Durante el final de 2021 y el 2022 el SARS-CoV-2 seguirá expresándose como brotes. En esos lugares habrá testeo y rastreo.

Conviene aprovechar aquellos lugares de testeo COVID-19 especiales para la identificación de pacientes de alto riesgo. Esto sería un *screening* oportunista de aquellos pacientes positivos para redirigirlos rápido hacia centros de infusión de mAb neutralizantes.

En este caso la actuación y la coordinación con atención primaria será clave.

5.3 Centrado en el paciente

Además de identificar al paciente adecuado, es necesario decidir el **lugar** adecuado para la infusión en nuestro sistema de salud.

Se deben de considerar dos factores claves en cuanto a esta decisión.

En primer lugar, el estado de preparación de una organización asistencial para prestar este servicio con garantías.

Esta capacidad se ha complicado durante la COVID-19. Los hospitales y urgencias están normalmente bien preparados para prestar un servicio de infusión. Sin embargo, en estos momentos pueden estar agobiados con atender a pacientes COVID-19 y por tanto no poder asumir una nueva responsabilidad.

Al mejorar los indicadores de la pandemia en España se puede considerar que si podrán asumir esta nueva responsabilidad. Las residencias podrían teóricamente ser otro centro de infusión,

pero de nuevo el riesgo de contagio al acudir profesionales de fuera no lo hace aconsejable. Se podría valorar el uso de los vacunódromos para este fin.

La escasez de personal en algunos centros, especialmente personal de enfermería, podría convertirse en una barrera más en algunos centros asistenciales.

En segundo lugar, se trata de decidir cómo y dónde prestar el servicio desde el punto de vista operativo. Se puede llevar al paciente al centro de infusión o llevar la infusión al paciente. Ambas opciones se podrían explorar.

El paciente acude al centro asistencial:

Este sería el modelo más factible en España. Los lugares de infusión en nuestro modelo asistencial podrían ser los servicios de urgencia, hospitales de día o los centros de salud de atención primaria.

Una infusión no requiere una infraestructura muy compleja así que se podrían pilotar alternativas. Recurrir a la atención primaria podría ser necesario en momentos de gran agobio asistencial en urgencias o en el hospital.

De momento se considera que lo más recomendable es administrar la infusión al paciente en el punto donde se le ha atendido primero.

Organizar la infusión en el domicilio del paciente:

En España crece la hospitalización a domicilio en áreas como la diálisis renal, la nutrición parenteral, los cuidados post quirúrgicos, entrega de medicación, servicios de rehabilitación, etc.

La tendencia es clara para aquellos servicios que se han pilotado y evidenciado previamente.

Este modelo deberá pilotarse primero con relación a los mAb neutralizantes, pero tendría la ventaja de poder dirigirse a aquellos pacientes identificados previamente como de más alto riesgo o para aquellos que tienen limitaciones de acudir al centro asistencial. Esta forma de actuar exige identificar al paciente adecuado previamente y así administrar el medicamento en fases tempranas de la infección.

Se expone aquí para que sea explorada ya que permitiría llevar el medicamento a pacientes de alto riesgo de forma temprana. En ciertas residencias, por ejemplo, se ha reforzado la capacidad de hacer pruebas de antígenos para identificar brotes. Esta capacidad permitiría identificar pronto a pacientes potenciales. Si existiera la capacidad de organizar rápido la infusión in-situ en esos brotes en residencias es probable que se adelantase el tratamiento.

Tras un pilotaje de este modelo se podría analizar su escalabilidad en una comunidad autónoma (CCAA).

Un tercer modelo podría ser la utilización de centros de infusión privados por parte de la administración pública.

Hay algunos ejemplos de administraciones de mAb neutralizantes a domicilio en otros modelos sanitarios, como por ejemplo, en EE UU. [20]

Si se logra tratar al paciente adecuado, en el momento adecuado y en el lugar adecuado se reúnen las condiciones necesarias para estar prestando un modelo “centrado en el paciente”.

En estos momentos de la pandemia los lugares de infusión en nuestro modelo asistencial deberían ser los servicios de urgencia, hospitales de día o los centros de salud de atención primaria.

La infusión en el domicilio del paciente podría considerarse como factible dentro de unos años tras una prueba piloto.

Por otro lado, la aplicación de mAb neutralizantes debe además respetar las necesidades concretas del paciente y promover su participación sobre el tratamiento a seguir. En el caso de los mAb neutralizantes el paciente está en situación de participar ya que se encuentra en una fase temprana de la enfermedad y no está grave.

Como ejemplo de participación se podrán ofrecer alternativas al lugar del tratamiento al paciente (domicilio, urgencias, atención primaria...), ofreciendo a los pacientes un abanico de posibilidades para la infusión. Esto ya se hace en nutrición parenteral y diálisis renal.

Según vayan avanzando las tecnologías de autodiagnóstico y su uso amigable es posible que aumente la participación del paciente y que muchos ciudadanos los usen para autodiagnosticarse a diario.

5.4 Administrar el medicamento en el momento adecuado

En el caso de los mAb neutralizantes, el momento de administración es clave clínicamente.

El medicamento debe ser administrado en el momento adecuado y a tiempo. Una acción temprana juega en beneficio del paciente y del sistema de salud.

Debe ser administrado cuando los pacientes muestran una COVID-19 leve o moderada y en los primeros días desde la aparición de síntomas.

El dilema organizativo es que muchos pacientes que han dado positivo por COVID-19 y que solo describen síntomas ligeros puede que no busquen apoyo clínico en el sistema de salud precisamente en el momento que más pueden beneficiarse de mAb neutralizantes. A ello se suma, la falta de criterios bien establecidos de identificación de mala progresión al inicio de la infección.

Por ello, sería recomendable realizar una campaña nacional de información al ciudadano.

Por otro lado, aunque existan estos tratamientos, surgen en un momento en el que el sistema de salud está aún agobiado con los excesos de la pandemia.

Si surgieran en un periodo de calma sería más fácil su utilización y prescripción.

5.5 Eficiencia

La actividad de tratamiento con mAb neutralizantes debe ser eficiente, con una actitud continua de reducir el desperdicio en equipamiento, espacios, material y tiempo.

Las nuevas terapias tienen el potencial de aliviar la creciente tensión en el sistema de salud: los mAb neutralizantes, que son proteínas creadas en laboratorio que luchan contra el virus imitando aspectos del sistema inmunológico humano, son una de esas terapias.

En consecuencia, es potencialmente **eficiente** en términos de sostenibilidad y productividad. Existen ya experiencias que así lo demuestran.

Por ello, cualquiera de los modelos de aplicación de la infusión debería **interesar también a los gestores ya que permite prevenir hospitalizaciones y libera camas además de mejorar la mortalidad en estos pacientes.**

5.6 Equidad y Acceso

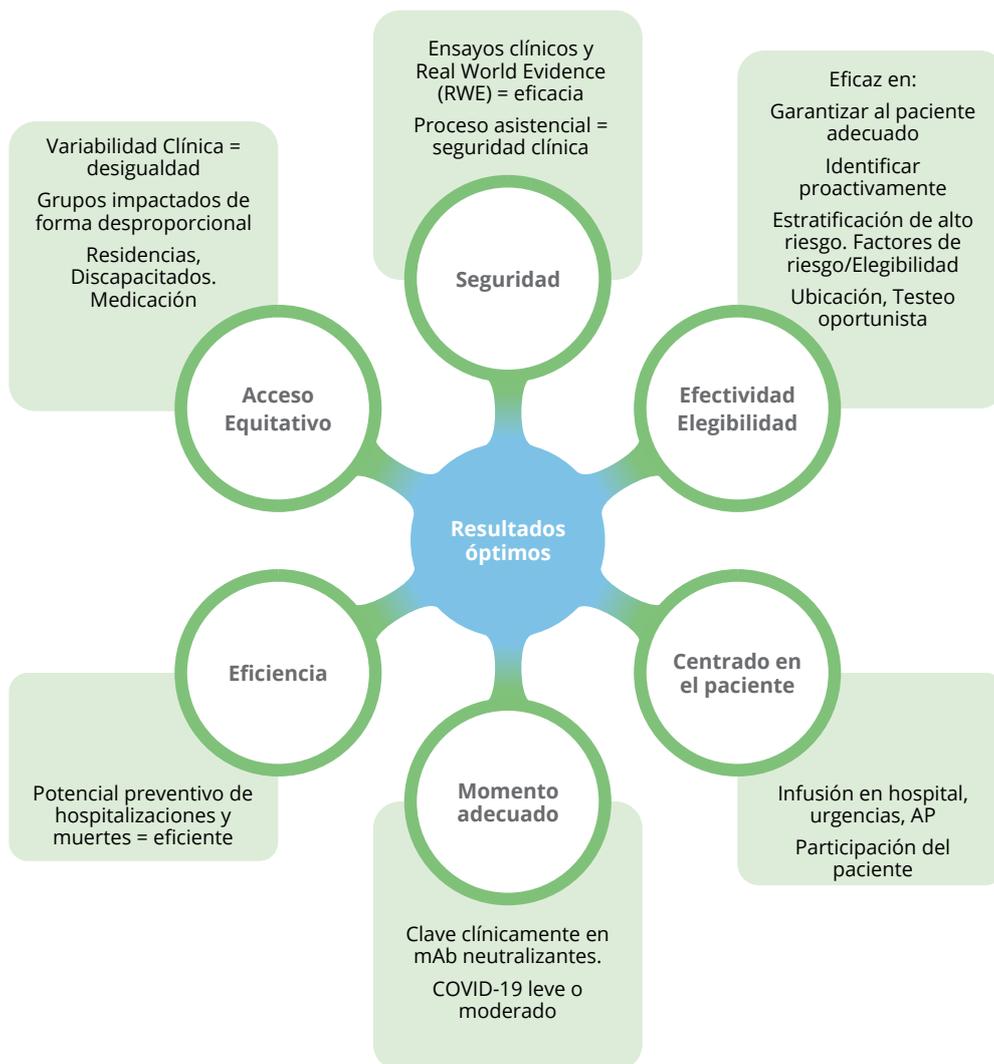
La variabilidad clínica geográfica en España en la utilización de mAb neutralizantes probablemente sea importante en estos momentos. Se debe tender a que su aplicación sea equitativa en cuanto al acceso al sistema de salud público.

Se deberá garantizar un acceso uniforme en las 17 CCAA con el fin de evitar desigualdades ante la misma enfermedad.

El escenario más probable es que al controlarse la incidencia COVID-19 en España y reducirse el número de pacientes con criterios de elegibilidad para mAb neutralizantes, se pueda garantizar que existirá suficiente disponibilidad.

Sobre la base de estos posibles escenarios para avanzar y acelerar en el tratamiento de los mAb neutralizantes se propone aquí una batería de recomendaciones dirigidas a las Administraciones.

▼ *Figura 6: Resumen de intervenciones para obtener resultados óptimos del tratamiento mAb neutralizantes*



Fuente: Adaptado de [12]



6. Recomendaciones dirigidas a las Administraciones, Sociedades Científicas y al ámbito de los profesionales de la salud

El grupo de profesionales de la salud reunidos en este proyecto - "Estrategia del uso de los anticuerpos monoclonales en España" propone una batería de recomendaciones en esta sección.

Las innovaciones terapéuticas para la COVID-19, una vez aprobadas por la agencia del medicamento, pueden incorporarse de forma no estandarizada en el país o, al contrario, pueden hacerlo de forma más uniforme y planificada.

Para que su incorporación sea ordenada, el grupo de profesionales reunidos para este proyecto ERICO propone para los planificadores implantar un proceso asistencial más equitativo y efectivo basado en las intervenciones indicadas en el marco del Instituto de Medicina (IOM) adaptado a la COVID-19.

El marco de IOM descrito anteriormente y adaptado a mAb neutralizantes aporta un marco organizativo para avanzar en España.

Recomendaciones de Planificación

- Las innovaciones no siempre se incorporan de forma ordenada en la sanidad una vez aprobadas. Se propone en este documento un marco para su incorporación ordenada. Para ello, conviene razonar la planificación de nuevos tratamientos innovadores en el marco de la adaptación de los 6 componentes del Instituto de Medicina (IOM). Implementar esos componentes de forma alineada permite obtener el resultado óptimo.
- Comprender, en términos de salud pública que, se esté en fase endémica o en un escenario más grave de nuevas variantes, los tratamientos innovadores de la COVID-19 serán claves en términos de control de la situación.
- Por ello, conviene reforzar la capacidad de planificación en las CCAA de los tratamientos contra la COVID-19.

- Los mAb neutralizantes son medicamentos que están aprobados en España y se están usando en la clínica diaria. En ese contexto conviene desarrollar rápidamente una guía clínica para el uso de mAb neutralizantes.
- Garantizar la equidad y acceso al tratamiento a innovaciones terapéuticas mediante el empleo de estrategias que aumenten el acceso a las poblaciones que se han visto afectadas de manera desproporcionada como las personas en residencias.
- Comunicarse con la **sociedad** para que sepan más sobre los nuevos tratamientos y tengan confianza en su seguridad y efectividad de la misma forma que se ha hecho con las vacunas.
- Esta pandemia es incierta y cambiante. Se extenderá durante meses y años en forma de brotes. Mientras dure la pandemia se harán test poblacionales allí donde haya un brote o franca transmisión comunitaria. Conviene que la Administración permita en esos eventos la detección de pacientes de alto riesgo en lugares de prueba COVID-19 (test poblacional en puntos calientes con brotes COVID-19) con el fin de identificar de manera rápida a los pacientes elegibles y permitir una rápida derivación a los sitios de infusión.
- De la misma forma que se han identificado pacientes a riesgo para vacunar se podría apoyar la definición y **estandarización de pacientes como posibles candidatos** a los mAb neutralizantes. Son conocidos por los sanitarios los factores de riesgo de sus poblaciones. Están en los sistemas de información de la mayor parte de las CCAA. La estratificación por factores de riesgo en una población se usa para el control proactivo de pacientes en otras patologías incorporando alertas para actuar desde atención primaria. Por ejemplo, los inmunodeprimidos, diabéticos, hipertensos y obesos, todos ellos factores de riesgo para el COVID-19, ya están identificados en los sistemas de información. Adaptarlos a las necesidades de identificación proactiva en atención primaria es posible.
- Consecuentemente, sensibilizar y educar al ámbito hospitalario y **de atención primaria** sobre los mAb neutralizantes para que tengan en el radar **la necesidad de actuar rápido** con estos tratamientos. Asimismo, la atención primaria, no solo deberá actuar proactivamente en el diagnóstico y derivación a una infusión, sino que deberá poder ofrecer continuidad de cuidados a esos pacientes ya que son pacientes no hospitalizados.
- **Responder ágilmente a los brotes** de COVID-19 promoviendo estos tratamientos con mAb neutralizantes como una opción para aquellos pacientes elegibles.
- Aunque es lógico planificar **en una primera etapa** las infusiones en una estructura asistencial segura como **urgencias**, es oportuno apoyar el desarrollo de **pilotos** y evidencia sobre la efectividad de los modelos de infusión más diversificados (en residencias, domicilio...).
- Proporcionar recursos de personal para apoyo clínico y no clínico en infusión y gestión y monitorización de pacientes con mAb neutralizantes.

Recomendaciones sobre Evidencia

- Apoyar el desarrollo de evidencia sobre la efectividad de los mAb neutralizantes en grupos poblacionales concretos. Hay que destacar la necesidad de **generar evidencia adicional** sobre qué pacientes deben considerarse de mayor riesgo, cuándo deben usarse los mAb neutralizantes y en qué contexto.
- Establecer un proceso para la obtención de datos adicionales de ensayos clínicos y otras

fuentes de evidencia. Se considera una alta prioridad para determinar **qué pacientes se beneficiarán más**.

- Recopilar datos vía **registros** sobre seguridad y efectividad en las infusiones iniciales y reportar públicamente esta información para informar la práctica clínica.
- Reagrupar la evidencia sobre los **factores de riesgo** COVID-19 para hospitalizaciones y urgencias. Al evolucionar la pandemia se podrá afinar más que edad, obesidad y diabetes. Los factores de riesgo permiten la identificación proactiva de pacientes elegibles para mAb neutralizantes.
- A medida que se acumula esta evidencia, es posible que las recomendaciones de este documento deban ajustarse en consecuencia.
- El propio proyecto ERICO podría servir para generar más y más evidencia según avanza la pandemia.

7. Bibliografía

- [1] NIH - U.S National Library of Medicine, «ClinicalTrials.gov,» [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- [2] Nuffield Department of Population Health, «Recovery: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy,» [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.recoverytrial.net/>.
- [3] World Health Organization (WHO), «WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial,» [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
- [4] National Institutes of Health, «Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV),» [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ>.
- [5] National Institutes of Health, «Table 3a. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies: Selected Clinical Data,» 19 Octubre 2021. [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-3a/>.
- [6] R. Sherer, «The IAS COVID-19 Conference: Prevention,» de *Monoclonal Antibodies Are Expanding SARS-CoV-2 Prevention and Treatment Strategies*. 2021 Mar 9. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.clinicaloptions.com/infectious-disease/conference-coverage/covid19-prevention-2021/clinicalthoughts/ct2/page-1#, 2021>.
- [7] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al., «Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial,» *JAMA*, vol. 326, nº 1, p. 46-55, 2021.
- [8] World Health Organization (WHO), «Therapeutics and COVID-19: living guideline,» 2021.
- [9] Gandhi, R., Lynch, J. and del Rio, C., «Mild or Moderate Covid-19,» *New England Journal of Medicine*, vol. 18, nº 383, pp. 1757-1766, 2020.
- [10] Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII), «Situación de COVID-19 en España a 17 de noviembre de 2021,» 2021.
- [11] Motos A, López-Gavín A, Riera J, Ceccato A, Fernández-Barat L, Bermejo-Martin JF, Ferrer R, de Gonzalo-Calvo D, Menéndez R, Pérez-Arnal R, García-Gasulla D, Rodríguez A, Peñuelas O, Ángel Lorente J, Almansa R, Gabarrus A, Marin-Corral J, Ricart P, Roche-Campo F, Sancho Chinesta S, Socias L, Barbé F, Torres A; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Higher frequency of comorbidities in fully vaccinated patients admitted to icu due to severe covid-19: a prospective, multicenter, observational study. *Eur Respir J*. 2021 Nov 25:2102275. doi: 10.1183/13993003.02275-2021. Epub ahead of print. PMID: 34824059.

- [12] Six Domains of Health Care Quality. Content last reviewed November 2018. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [En línea] (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.ahrq.gov/talkingquality/measurements/six-domains.html>.
- [13] North Dakota State Government, «North Dakota. Monoclonal Antibody clinical pathway,» [En línea]. 2021 Jan 11. (cited Oct 28, 2021). Available: https://www.health.nd.gov/sites/www/files/documents/Files/MSS/coronavirus/Monoclonal_Antibody_Clinical_Pathway.pdf.
- [14] Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), «REGISTRO SEMI-COVID-19,» [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://www.fesemi.org/investigacion/proyectos/registro-semi-covid-19>.
- [15] Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers. Criteria for Identifying High Risk Individuals. [En línea] (cited Nov 26, 2021). Available: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
- [16] Hippisley-Cox J, Coupland C A, Mehta N, Keogh R H, Diaz-Ordaz K, Khunti K et al, «Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study,» *BMJ*, vol. 374, 2021.
- [17] IMSERSO, «Actualización nº 36. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales,» España, 31 de octubre de 2021.
- [18] Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. [En línea]. CDC; 2021 Oct 14. (cited 2021 Nov 20). Available: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html#anchor_1616780486662
- [19] Stanford University: Coronavirus antiviral and resistance database, «Table 1: Virus Variants and Spike Mutations vs Monoclonal Antibodies,» Last updated on Nov 4, 2021, 9:26 PM. [En línea]. (cited Oct 28, 2021). Available: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/#table.1.virus.variants.and.spike.mutations.vs.monoclonal.antibodies>.
- [20] Malani AN, LaVasseur B, Fair J, et al, «Administration of Monoclonal Antibody for COVID-19 in Patient Homes,» *JAMA Netw Open*, vol. 4, nº 10, 2021.

