

## Anticuerpo monoclonal neutralizante para COVID-19 leve a moderado

Preeti N. Malani, MD, MSJ; Robert M. Golub, MD.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor (Malani); Associate Editor, *JAMA* (Malani); Deputy Editor, *JAMA* (Golub).

*JAMA*, doi:10.1001/jama.2021.0585, 21 de enero, 2021.

---

En este número de *JAMA*, Gottlieb y colegas<sup>1</sup> informan los hallazgos del estudio en curso BLAZE-1 (Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody), un ensayo clínico aleatorizado, de fase 2/3, de un tratamiento con un anticuerpo monoclonal neutralizante anti-proteína S, entre 577 pacientes ambulatorios con COVID-19. Este informe representa el análisis final parte de la fase 2 de este ensayo, e incluyó 5 cohortes (3 grupos con diferentes dosis de bamlanivimab en monoterapia, 1 grupo con una combinación de terapias de bamlanivimab y etesevimab, y un grupo placebo). Los resultados de la diferencia entre cada uno de los 3 grupos de monoterapia, en comparación con el grupo de placebo, para el resultado final primario, el cambio en el logaritmo de la carga viral de SARS-CoV-2 el día 11 a partir de la línea de base, no fueron estadísticamente significativos, pero tuvieron una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal en el grupo de terapia combinada en comparación con el grupo de placebo.

En una publicación anterior de este ensayo, Chen y colegas<sup>2</sup> informaron resultados de un análisis intermedio para las 3 cohortes de monoterapia (grupo sin combinación) y el grupo placebo. Los resultados de ese estudio difieren de los análisis finales informados en el estudio actual.<sup>1</sup> En la publicación anterior, la dosis de 2800 mg de bamlanivimab, en comparación con placebo, alcanzó significancia estadística para el resultado primario de cambio de la carga viral media desde el inicio, al día 11, mientras que las dosis de 700 mg y las dosis de 7000 no lo hicieron<sup>2</sup>; las medidas del efecto, para todas las comparaciones, fueron diferentes del análisis final de Gottlieb y colegas.<sup>1</sup>

¿Por qué los resultados son diferentes? En la publicación anterior, el seguimiento para el grupo de placebo estaba incompleto en el momento del bloqueo de la base de datos, el 5 de septiembre del 2020. En el análisis final reportado en el artículo actual,<sup>1</sup> la base de datos estaba bloqueada el 6 de octubre de 2020 y, el seguimiento más prolongado del grupo placebo, que ahora está completo, dio lugar a cambios en el resultado primario entre esos grupos. La comparación de los grupos de monoterapia frente a los resultados finales del grupo placebo llevaron a cambios en los tamaños del efecto, y al reporte de la pérdida de significancia estadística en el grupo que recibió 2800 mg de bamlanivimab.<sup>2</sup>

Además de informar resultados diferentes a los de los anteriores análisis, el estudio actual plantea preguntas oportunas sobre las indicaciones de uso de anticuerpos monoclonales. La FDA ha emitido una Autorizaciones de Uso de Emergencia tanto para bamlanivimab, como para la combinación de casirivimab e imdevimab, para pacientes ambulatorios con síntomas de COVID-19 leve a moderada y factores de riesgo de progresión a enfermedad grave (como edad avanzada, obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica e inmunosupresión).

A pesar de que el estudio BLAZE-1 utilizó un objetivo y criterio de valoración principal medible (cambio en el registro de carga viral del SARS-CoV-2 desde el inicio hasta el día 11), este punto

final no se traduce fácilmente en resultados clínicos tangibles. La carga viral disminuye naturalmente durante la enfermedad, y las diferencias estadísticamente significativas en este resultado pueden ocurrir solo si el tratamiento se administra temprano durante el curso de la enfermedad. Más bien, los resultados secundarios preespecificados de hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencias relacionadas con COVID-19, es probable que sean más significativas para los pacientes y sus familias. Según lo informado por Gottlieb y colegas,<sup>1</sup> la proporción de pacientes con hospitalizaciones o visitas al departamento de emergencias relacionadas con COVID-19 fue de 5,8% (9 eventos) para placebo, 1,0% (1 evento) para 700 mg de bamlanivimab, 1,9% (2 eventos) para 2800 mg de bamlanivimab, 2,0% (2 eventos) para 7000 mg de bamlanivimab, y 0,9% (1 evento) para la combinada.

Los casos de COVID-19 en los Estados Unidos continúan aumentando<sup>3</sup>; cada día trae nuevos registros de hospitalizaciones y muertes, con la preocupación de que las variantes genéticas emergentes pueden acelerar aún más propagación,<sup>4</sup> mientras que los esfuerzos de vacunación hasta la fecha han sido decepcionantes. Durante tiempos normales, un análisis intermedio de un ensayo clínico normalmente no se publicaría, pero estos no son tiempos normales. Aunque los anticuerpos monoclonales probablemente mejoren los resultados clínicos en pacientes seleccionados, los estudios necesarios para responder las restantes preguntas sobre la utilidad del tratamiento (qué pacientes pueden beneficiarse y en qué circunstancias) es poco probable que estén disponibles de manera oportuna.

Como ha sido el caso durante la pandemia, los médicos enfrentan una narrativa del tratamiento que nunca cambia y deben hacerse decisiones basadas en la mejor información disponible. Mientras que el mundo espera la administración generalizada de vacunas eficaces y datos adicionales sobre tratamientos, los esfuerzos locales deben trabajar para mejorar el acceso a las pruebas, el tiempo de respuesta, y reducir barreras logísticas, para asegurar que las terapias monoclonales puedan proveerse a los pacientes que tengan más probabilidades de beneficiarse.<sup>5</sup>

## Referencias

---

1. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published online January 21, 2021. doi:[10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202)
2. Chen P, Nirula A, Heller B, et al; for the BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. Published online October 28, 2020. doi:[10.1056/NEJMoa2029849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849)
3. US Centers for Disease Control and Prevention. United States COVID-19 cases and deaths by state. Accessed January 15, 2021. [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases\\_casesper100klast7days](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days)
4. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2-what do they mean? *JAMA*. Published online January 6, 2021. doi:[10.1001/jama.2020.27124](https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124)
5. Goldstein RH, Walensky RP. The challenges ahead with monoclonal antibodies: from authorization to access. *JAMA*. 2020;324(21):2151-2152. doi:[10.1001/jama.2020.21872](https://doi.org/10.1001/jama.2020.21872)