



CASIRIVIMAB  
+  
IMDEVIMAB (REGN-COV2)

.....

El rol de la combinación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento temprano de la COVID-19.

Dr. Steven Tapia-Villacís, Dr. Julio Medina.

Abril de 2021



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

## CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB (REGN-COV2)

El rol de la combinación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento temprano de la COVID-19

Dr. Steven Tapia-Villacís,<sup>1</sup> Dr. Julio Medina, MD, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Posgrado de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina, UdeLaR.

<sup>2</sup> Profesor Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UDELAR.

A microscopic image of a coronavirus particle, showing its characteristic spherical shape and surface covered in spike proteins. The image is rendered in a golden-brown color scheme. A semi-transparent orange rectangular box is overlaid on the center of the image, containing text.

## CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB (REGN-COV2)

.....

El rol de la combinación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento temprano de la COVID-19.

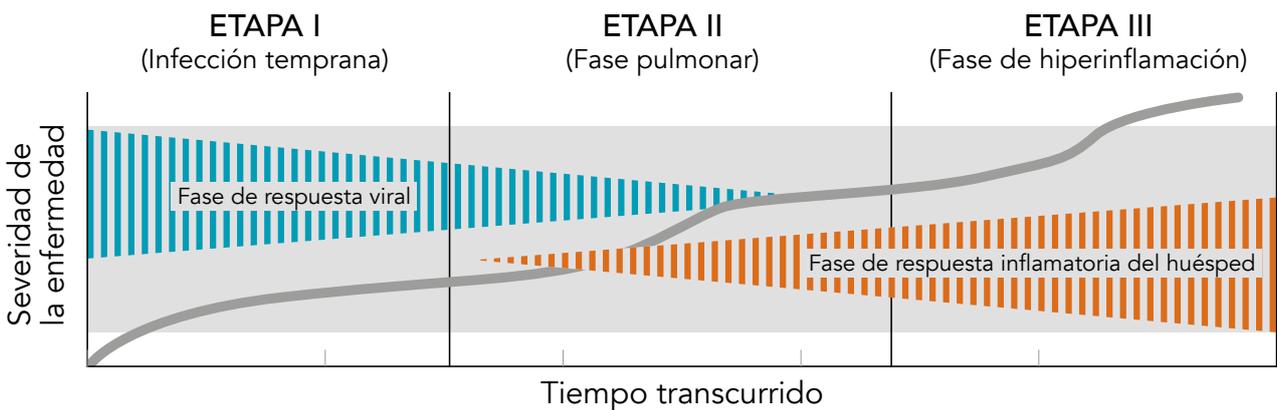
## Introducción

El tratamiento de la COVID-19 supone uno de los más grandes desafíos que la medicina moderna ha experimentado, desde la declaratoria de emergencia sanitaria de interés global hecha por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 hasta la fecha, no existe un tratamiento específico para este trastorno multisistémico.

La terapéutica actual se basa en el uso de medidas de soporte: corticoides (Dexa-

metasona o equivalentes), inmunomoduladores (Antagonistas de IL-6 como Tocilizumab) y tromboprolifaxis, además de otros medicamentos bajo autorización de emergencia que han arrojado resultados prometedores en ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo, todas estas terapias se ven limitadas para el uso en las fases pulmonar e inflamatoria de la enfermedad, con nulo beneficio sobre las infección temprana.

### Fases de la enfermedad COVID-19: respuesta viral e inmunoinflamatoria del huésped.



**FASE VIRAL**  
D 7 aprox.

**FASE MIXTA**  
**VENTANA DE OPORTUNIDAD?**  
D6-D12  
(Precaución ptes con infiltrados pulmonares + fiebre + hipoxemia + FR progresión)

**FASE INFLAMATORIA**  
**SDRA.**  
**Shock**  
-Activación de macrófagos  
-Liberación de mediadores inflamatorios  
-Infiltrados pulmonares  
-Alteraciones analíticas inflamatorias

Fecha: 14/3/2021

ADAPTADO de: Siddiqi and Mehra. Journal of Heart and Lung Transplantation (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Con excepción de las intervenciones no farmacológicas (uso de máscaras y distanciamiento social), las vacunas aprobadas y el uso temprano de plasma de convalecencia, existen pocas alternativas disponibles que hayan demostrado evidencia fehaciente en la adquisición y/o prevención de la progresión de la enfermedad. Es así que dentro del abordaje integral de la COVID-19 existe particular interés en el uso de

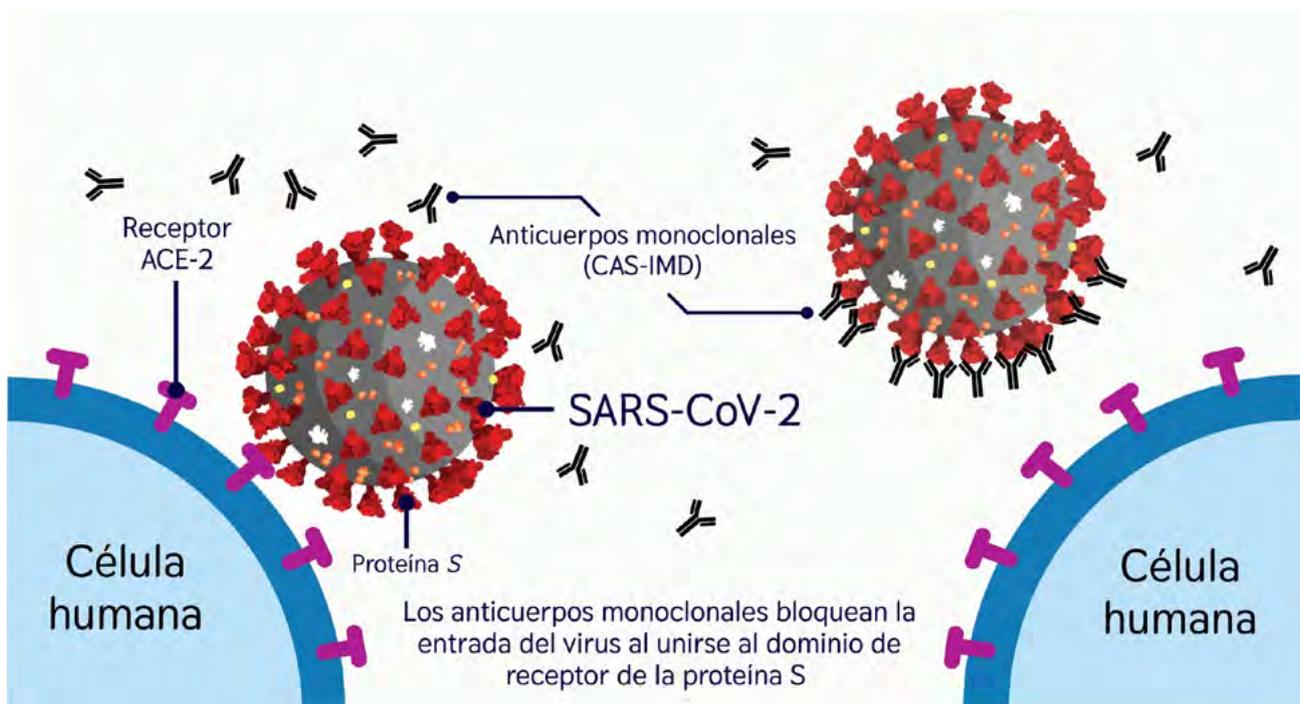
**anticuerpos monoclonales** (mAbs). Este tipo de anticuerpos obtenidos a través de tecnología de ADN recombinante en cultivos celulares han sido diseñados con el fin de emular la neutralización efectuada por los anticuerpos *naturales* que el organismo desarrollaría a través de la inmunidad humoral adquirida tras la infección natural, de esta forma actúan como una inmunidad adquirida pasiva controlando la infección.

### El rol de los anticuerpos monoclonales en el control viral

Los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 tienen como diana las glicoproteínas de superficie (denominadas S por el término "spike" traducido como espícula en castellano) que permiten la adhesión y entrada del virus en las células del

hospedero. La proteína S está constituida por 2 subunidades funcionales: **S1** que permite la adhesión a la célula y **S2** que promueve la fusión de las membranas viral y celular.

Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales (mAbs). Elaborado por: S. Tapia-Villacís MD.



Hasta el momento existen 5 anticuerpos neutralizantes que han sido estudiados

en el contexto de la emergencia sanitaria: Bamlanivimab (LY-CoV555, Eli Lilly & Co,

AbCellera), Etesevimab (LY-CoV016, Eli Lilly & Co, AbCellera), Casirivimab e Imdevimab (REGN-COV2, Regneron) y VIR-7831 (VIR Biotechnology; GlaxoSmithKline). En la actualidad solo 4 han sido autorizados bajo uso de emergencia por agencias reguladoras (Food and Drug Administration, FDA y la European Medicines Agency, EMA).

Dentro de este grupo destaca el REGN-COV2 constituido por una combinación de anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana tipo G-1 kappa (IgG1κ) (Casirivimab) y lambda (IgG1λ) (Imdevimab) obtenidos a través de ADN recombinante en cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO). Actúan bloqueando la unión al receptor ACE2 en la célula humana uniéndose al receptor RBD en 2 sitios diferentes de forma simultánea, evitando así la evasión de reconocimiento surgida por mutaciones a nivel de la glicoproteína S presentes en mayor o menor grado en las variantes de SARS-CoV-2. Dada la naturaleza de los anticuerpos tipo IgG, estos podrían tener efecto tanto en la prevención de la adquisición de la enfermedad (a manera de inmunidad pasiva adquirida) así como en la progresión del cuadro (a través del control de la carga viral circulante).

## Datos sobre seguridad y eficacia

### Eficacia

Los datos sobre la eficacia de Casirivimab + Imdevimab (CAS-IMD) se obtienen a través de los reportes preliminares de 3 ensayos clínicos (COV66, COV67 Y COV69) resumidos en la Tabla 1.

## Seguridad

### Pacientes hospitalizados

Las reacciones durante la infusión fueron el evento adverso más frecuente tanto en el grupo de 2400 y 8000 mg (0.9% y 2.7%). En cuanto eventos adversos graves (EAG), 24.3% fueron reportados en el grupo placebo, 20.1% en el grupo de 2400 mg y 20.9% a dosis de 8000 mg.

La mortalidad fue similar entre grupos 10.8% en el grupo placebo, 9.4% en el esquema de 2400 mg y de un 8.9% en el grupo de 8000 mg. La mortalidad no fue atribuible al medicamento sino al curso de la enfermedad y/o complicaciones asociadas.

### Pacientes ambulatorios

REGN-COV2 evidenció un buen perfil de seguridad en el análisis preliminar. En total se registraron 12 EAG en el estudio, 4 de 258 participantes (1,6%) en el grupo de REGN-COV2 2400 mg presentaron un EAS en comparación con el brazo de 8000 mg que reportó 2 en 260 participantes (0,8%). En el grupo placebo se registraron 6 eventos adversos graves en 262 participantes (2,3%). Ninguno de los eventos adversos graves se consideró relacionado con el medicamento estudio. Se reportó un episodio de anafilaxia después de la infusión.

No se reportaron muertes asociadas a la infusión de REGN-COV2.

### Contactos convivientes de casos confirmados

El 20% de los participantes de REGN-COV2 presentó algún evento adverso comparado con el 29% en el grupo placebo, y los EAS ocurrieron en el 1% (n = 10) de REGN-COV y el 1% (n = 15) de los participantes con placebo. No se registraron hospitalizaciones en el grupo de Casirivi-

mab-Imdevimab mientras que 4 pacientes en el grupo control fueron hospitalizados o visitaron la sala de emergencias debido al COVID-19 durante el período de evaluación de eficacia de 29 días. Las reacciones en el sitio de la inyección fueron más frecuentes en el grupo experimental (4%) que en el grupo placebo (2%).

### Riesgo de enfermedad potenciada por anticuerpos (ADE)

Estudios in vitro aportaron información limitada en cuanto a demostrar o descartar el riesgo de ADE. No se pueden sacar conclusiones con implicancia clínica con estos resultados. Se recomienda vigilancia estricta, pese a que en experiencia con plasma de convalecencia no se ha registrado cuadros de ADE.

Tabla 1: Datos de eficacia de REGN-CoV-2.

Estudio	COV-2066 (Datos preliminares interinos)	Estudio COV-2067 (Datos preliminares Fase 2)	Estudio COV-2069 (Datos preliminares)
Tipo de estudio:	Estudio adaptativo fase 1/2/3, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	Estudio adaptativo Fase I/II/III, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	Estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.
Intervención:	REGN-CoV2 vs placebo en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.	REGN-CoV2 vs placebo en pacientes adultos con atención ambulatoria que presentan COVID-19 leve – moderado.	REGN-CoV2 subcutáneo vs placebo en convivientes de pacientes con diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2
Diseño del estudio:	<p><b>4 cohortes (Aleatorización 1:1:1)</b></p> <p><b>1A:</b> (Aire ambiente): sintomáticos sin necesidad de O2 suplementario</p> <p><b>1B:</b> Oxígeno a bajo flujo: Sat &gt;93% con cánula nasal, máscara facial sin reservorio o similares.</p> <p><b>2:</b> Oxígeno de alto flujo</p> <p><b>3:</b> Ventilación mecánica invasiva</p> <p>Se incluyeron <b>217 pacientes</b> de la fase I/II en el reporte.</p> <p>Grupo control = 96</p>	<p><b>2 cohortes (Aleatorización 1:1:1):</b></p> <p>Asintomáticos (n=275)</p> <p>Sintomáticos (n=524)</p> <p>Se incluyeron <b>799 pacientes</b> en el reporte fase I/II</p> <p>Grupo control n= 213</p>	<p><b>2 cohortes (Aleatorización 1:1)</b></p> <p><b>A:</b> RT-PCR negativa, serología negativa.</p> <p><b>B:</b> RT-PCR positiva</p> <p><b>Total:</b> 753 pacientes</p> <p>Grupo control n=752</p>

Estudio	COV-2066 (Datos preliminares interinos)	Estudio COV-2067 (Datos preliminares Fase 2)	Estudio COV-2069 (Datos preliminares)
<b>Criterios de inclusión:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio.</li> <li>› Cuadro clínico compatible con COVID-19.</li> <li>› Inicio de síntomas de COVID-19 <math>\leq</math> 10 días desde aleatorización.</li> <li>› Hospitalización menor a 72 horas.</li> <li>› Edad <math>&gt;</math>18 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio,</li> <li>› Inicio de síntomas de COVID-19 <math>\leq</math> 7 días desde aleatorización.</li> <li>› No requerir soporte ventilatorio (saturación de O<sub>2</sub> <math>\geq</math>93% respirando aire ambiente)</li> <li>› No haber estado bajo tratamiento previo o actual para COVID-19 (por ejemplo, plasma de convalecencia, corticosteroides sistémicos o remdesivir)</li> <li>› No haber sido hospitalizado anterior o durante la aleatorización por COVID-19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Contactos domiciliarios en domicilio</li> <li>› Adultos y niños* (no incluidos en el análisis)</li> <li>› Convivientes con caso índice con infección por SARS-CoV-2 confirmada con prueba viral.</li> </ul>
<b>Intervención Grupo/s Experimental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg intravenoso (Dosis baja)</li> <li>› Casirivimab 4000 mg + Imdevimab 4000 mg intravenoso (Dosis alta)</li> </ul>	<p><b>Cohortes sintomática y asintomática:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg intravenoso (Dosis baja)</li> <li>› Casirivimab 4000 mg + Imdevimab 4000 mg intravenoso (Dosis alta)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Casirivimab + Imdevimab 1200 mg subcutáneo</li> </ul>
<b>Intervención Grupo Control</b>	Placebo (250 mL solución salina 0.9%)	Placebo (250 mL solución salina 0.9%)	Placebo (250 mL solución salina 0.9%)
<b>Endpoint primario</b>	<p><b>Fase 2:</b> cambio en la carga viral basal.</p> <p><b>Fase 2/3:</b> mejora del estado clínico.</p>	<p><b>Fase 2:</b> cambio respecto a la carga viral basal.</p> <p><b>Fase 3:</b> requerimiento de visitas con asistencia médica al día 29.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Infección por SARS-CoV-2 sintomática o asintomática confirmada mediante RT-PCR al día 29.</li> </ul>

Estudio	COV-2066 (Datos preliminares interinos)	Estudio COV-2067 (Datos preliminares Fase 2)	Estudio COV-2069 (Datos preliminares)
<p><b>Resultados en el grupo experimental de las variables clínicamente relevantes</b></p>	<p><b>Riesgo de muerte o necesidad de ventilación mecánica</b> Pacientes seronegativos para SARS-CoV-2 presentaron un riesgo menor de muerte o progresión a la ventilación mecánica después de recibir Casirivimab e Imdevimab (HR: 0,78; IC del 80%: 0,51-1,2).</p> <p><b>Riesgo de muerte entre los días 9 a 29</b> Reducción del riesgo del 69% (<math>p = 0,006</math>) en muerte o ventilación mecánica para pacientes seronegativos que requirieron oxígeno a bajo flujo.</p> <p><b>Reducción carga viral</b> Pacientes seronegativos, redujo la carga viral promedio ponderada por día: Hasta día 7 en <b>-0,54 log<sub>10</sub> copias/ml</b> Hasta el día 11 en <b>-0,63 log<sub>10</sub> copias/ml</b> (<math>p = 0,002</math>) No hubo efecto en pacientes seropositivos que recibieron REGN-CoV2.</p>	<p><b>Reducción de la carga viral</b> REGN-COV2 en sus 2 esquemas redujo significativamente la carga viral comparado con placebo en todos los pacientes con PCR positiva al día 7. (-2 logaritmos comparado con placebo) <math>-0.41 \pm 0.15</math> IC (-0.71 to -0.10).</p> <p>El beneficio fue mayor en pacientes con alta carga viral basal (<math>&gt;7 \log_{10}</math>) y con estatus seronegativo a la administración. No hubo diferencia respecto al placebo en pacientes con estatus seropositivo para SARS-CoV-2.</p> <p><b>Visitas médicas relacionadas con COVID-19.</b> REGN-COV2 redujo las visitas médicas relacionadas con COVID-19 en un 57% hasta el día 29 (2.8% grupos de dosis combinada; 6.5% placebo; <math>p = 0.024</math>).</p> <p>En pacientes de alto riesgo (1 o más factores de riesgo) las visitas médicas relacionadas con COVID-19 se redujeron en un 72% (<math>p = 0,0065</math>).</p> <p><b>Riesgo de muerte al día 29:</b> 1200 mg IV (7/736) vs placebo (24/748) Reducción del 70% (<math>p &lt; 0.0024</math>) 2400 mg IV (18/1355) vs placebo (62/1341) Reducción del 71% (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p><b>Media de tiempo de resolución de síntomas</b> Redujo 4 días la duración promedio de síntomas en ambos grupos (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p>	<p><b>Enfermedad sintomática en convivientes domiciliarios</b> Experimental: 11/753 (1.5%) Placebo: 59/752 (10.3%) RR: 0.19 (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p>

## Eficacia frente a variantes de SARS-CoV2

El advenimiento de las variantes o linajes de SARS-CoV2 ha despertado especial interés no solo por las implicancias que éstas toman en el escenario epidemiológico, sino también por el riesgo de resistencia a la neutralización al existir cambios estructurales en la glicoproteína de superficie, determinados por mutaciones en el genoma viral que ocurren naturalmente dentro del ciclo de replicación.

La tabla 2 resume los efectos de las variantes de preocupación (VOC por su término original en inglés *Variants of concern*)

sobre Casirivimab e Imdevimab. Sobre el desarrollo de resistencias relacionadas al uso de mAbs, los estudios sugieren que incluso la neutralización efectiva es insuficiente para evitar el surgimiento de nuevas mutaciones virales; el uso combinado de anticuerpos específicos que se unan a diferentes sitios del dominio de receptor de unión en la proteína S limitaría el desarrollo de resistencias ya que se necesitarían varias mutaciones en sitios diferentes del genoma para lograr una evasión inmunitaria total, por lo tanto una combinación de anticuerpos resultaría efectiva.

**Tabla 2. Efectos de las VOC sobre REGN-COV2.**

<b>Variantes de riesgo con lugar de origen</b>	<b>Mutaciones Clave</b>	<b>Efectos sobre la capacidad neutralizante</b>
B.1.1.7 (Reino Unido)	N501Y	Casirivimab: conservada Imdevimab: conservada
B.1.351 (Sudáfrica)	K417N, E484K, N501Y	Casirivimab: evasión parcial* Imdevimab: conservada
P.1 (Brasil)	K417T + E484K	Casirivimab: evasión parcial* Imdevimab: conservada
B.1.427/B.1.429 (California, EUA)	L452R	Casirivimab: conservada Imdevimab: conservada
B.1.526 (Nueva York, EUA)	E484K	Casirivimab: evasión parcial* Imdevimab: conservada

\*Presencia de mutación E484K se asocia a evasión del reconocimiento por anticuerpos.

## Indicaciones clínicas

REGN-COV2 recibió autorización de emergencia por la FDA el 21 de noviembre de 2020 y la EMA emitió su recomendación favorable del CHMP 25 de febrero de 2021.

Tratamiento de COVID-19 **leve a moderado** en adultos y pacientes pediátricos que cumplen los siguientes criterios:

- › **Edad  $\geq 12$  años y/o peso  $\geq 40$  kg.**

- › **Prueba de detección viral positiva** (RT-PCR) para SARS-CoV-2.
- › **Alto riesgo de progresar** a COVID-19 grave y/u requerir hospitalización.

La indicación y el criterio de estratificación de riesgo se basa en los siguientes criterios:

Edad	Indicación
$\geq 65$ años	Indicación de mAb sin otro requerimiento
$\geq 55$ años	Indicación de mAb si asocian cualquiera de las siguientes: A. Enfermedad cardiovascular B. Hipertensión arterial C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o otra enfermedad respiratoria crónica que requiera tratamiento
$\geq 12$ años	Indicación de mAb si asocian cualquiera de las siguientes: A. IMC $\geq 35$ . B. Enfermedad renal crónica. C. Inmunosupresión congénita / adquirida. D. Trastorno crónico que requiera uso de medicamentos inmunosupresores.
12-17 años	Indicación de mAb si asocian cualquiera de las siguientes: A. IMC $\geq$ percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los CDC. B. Enfermedad de células falciformes. C. Enfermedad cardíaca congénita o adquirida. D. Trastornos del neurodesarrollo, por ejemplo, parálisis cerebral, E. Dependencia tecnológica relacionada con la medicina, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía, ventilación con presión positiva (no relacionada con COVID-19) F. Asma, hiperreactividad de la vía respiratoria u otra enfermedad respiratoria crónica que requiera medicación para su control.

## Dosis y esquema de administración

**Pacientes adultos y pediátricos** (a partir de los 12 años que pesen al menos 40 kg) 1200 mg de Casirivimab y 1200 mg de Imdevimab administrados juntos en dosis única por infusión intravenosa.

Debe administrarse lo antes posible después de una prueba de detección viral po-

sitiva para SARS-CoV-2 o en casos sintomáticos dentro de los **10 días posteriores al debut**.

Se recomienda vigilar a los pacientes durante 1 hora luego de la infusión de REGN-CoV2.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad registrada por el uso de Casirivimab o Imdevimab o alguno de los excipientes (incluyen: L-histidina, polisorbato 80). Dado que no se ha usado previamente, el antecedente alérgico a los excipientes es fundamental.

## Precauciones

- › Riesgo de hipersensibilidad durante la infusión. Es importante administrar con equipo de riesgo de anafilaxia.
- › Casirivimab e Imdevimab no están autorizados para su uso en pacientes que están hospitalizados debido a COVID-19 o que requieren oxigenoterapia debido a COVID-19, o que requieren un aumento en la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a COVID-19, dado que no existió beneficio en el análisis por subgrupos tanto en la mortalidad como en la estadía hospitalaria.

## Consideraciones en grupos especiales

### Gestantes

Hasta el momento, no existen datos suficientes sobre su seguridad en el contexto de la gestación. La FDA recomienda administrar en pacientes gestantes sólo si el riesgo supera el beneficio. La inmunoglobulina humana G1 (IgG1) atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, Casirivimab e Imdevimab tienen el potencial de ser transferidos de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce si la potencial transferencia de los anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 proporciona algún beneficio o riesgo durante el tratamiento para el feto.

## Mujeres en período de lactancia

Datos insuficientes sobre la excreción de ambos anticuerpos monoclonales en leche materna, así como de los efectos en la lactancia y en el desarrollo del lactante. La FDA recomendó administrar considerando riesgos y beneficios, considerando los posibles impactos sobre el desarrollo del lactante y las condiciones clínicas de la madre. Se conoce la presencia de IgG en leche materna, lo cual plantea la plausibilidad del paso a través de la lactancia.

## Niños menores de 12 años

Datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia en este grupo poblacional, no se recomienda su administración.

## Limitaciones potenciales de su uso

Puede verse limitado ya sea por la disponibilidad real o debido al alto costo de compra. El uso de los anticuerpos monoclonales en lo posible debe ser planificado y enfocado según directrices objetivas que regulen el acceso y disponibilidad de los usuarios conforme a lo definido por las políticas sanitarias nacionales.

## Conclusiones

1. Casirivimab e Imdevimab (REGN-COV2) es una combinación de anticuerpos monoclonales tipo IgG1 con actividad neutralizante frente a SARS-CoV2.
2. Existe evidencia preliminar sobre la reducción de la carga viral en pacientes ambulatorios, así como en reducir la progresión del cuadro y el requerimiento de asistencia médica, especialmente en aquellos con alta carga viral al debut y que no han desarrollado anticuerpos contra SARS-CoV2.
3. El uso de Casirivimab e Imdevimab en contactos convivientes de caso confirmado redujo el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática en este grupo.
4. El beneficio del uso de Casirivimab e Imdevimab es mayor entre los primeros 10 días del debut sintomático, pacientes con alta carga viral (Ct bajo) y estatus serológico negativo. Está pendiente aún identificar aún más "quirúrgicamente " el grupo y los días donde la administración REGN-COV2 tendría el mayor impacto clínico.
5. Casirivimab e Imdevimab conservan capacidad neutralizante frente a variantes de preocupación de SARS-CoV2, incluida la variante P.1 que circula en nuestro medio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés en esta revisión.

## Bibliografía:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
2. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
3. Weinreich D, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(3):238-251.
4. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. *Phase 3 Trial Shows REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab) Antibody Cocktail Reduced Hospitalization or Death by 70% in Non-hospitalized COVID-19 Patients* | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [online] Disponible en: <<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>> [Accessed 7 April 2021].
5. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021. *Regeneron Announces Encouraging Initial Data from COVID-19 Antibody Cocktail Trial in Hospitalized Patients on Low-flow Oxygen* | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [online] Disponible en: <<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-encouraging-initial-data-covid-19-antibody>> [Accessed 7 April 2021].
6. Phase 3 Prevention Trial Showed 81% Reduced Risk of Symptomatic SARS-CoV-2 Infections with Subcutaneous Administration of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab) | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2021 [cited 18 April 2021]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-prevention-trial-showed-81-reduced-risk-symptomatic-sars>
7. Ema.europa.eu. 2021. [online] Disponible en: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)> [7 de Abril 2021]
8. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich B, Hahn A et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination. 2021.
9. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer A, Ginn H et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. 2021.
10. Chen R, Zhang X, Case J, Winkler E, Liu Y, VanBlargan L et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nature Medicine*. 2021;27(4):717-726.



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Piso 16. Av. Italia, S/N.  
Montevideo, 11600. Uruguay.

 [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

 +598 2 4876981

 @Infectologia\_uy

 /infectologia.edu.uy

 [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)