# Guía de inmunización especial frente a COVID-19 con *Evusheld* para determinados grupos de alto riesgo

(29 de marzo de 2022)

En esta guía se incluyen las pautas de inmunización especial con la medicación preventiva *Evusheld*, basada en anticuerpos monoclonales frente a la proteína S del SARS-CoV-2, según lo establecido en la *Actualización 11 de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España* [1], del 8 de febrero de 2022, y en el acuerdo de la Comisión de Salud Pública del 8 de febrero de 2022, revisado el 18 de marzo, sobre *Recomendaciones para seleccionar a personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de la COVID-19* [2].

En la actualidad, *Evusheld* está pendiente de recibir la autorización comercial definitiva en la Unión Europea, tras la recomendación de autorización por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En España se ha acordado un suministro de este producto con carácter de urgencia, mediante un Acuerdo Temporal de Uso (ATU), a la espera de su aprobación por la EMA. Las características específicas de *Evusheld* que se describen se basan en la ficha técnica ya disponible en EMA [3].

## Indicaciones para el uso de *Evushled* (cilgavimab/tixagevimab)

Las personas candidatas a recibir *Evusheld* (ver características del producto en el siguiente apartado) son las personas **a partir de 18 años de edad** con condiciones de riesgo que cursan con **inmunosupresión** y en las que se demuestra una **respuesta inadecuada a la vacunación**, así como las que presentan un alto riesgo de enfermedad grave por SASRS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento inmunosupresor) y tienen **contraindicadas las vacunas actualmente disponibles**.

Las condiciones de riesgo candidatas a recibir *Evusheld* son las siguientes:

1. Receptores de **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos** (TPH) o de **terapias CART-T**, en los dos años siguientes al trasplante o tratamiento, o que sigan en tratamiento inmunosupresor o presenten Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH.
2. Receptores de **Trasplante de Órgano Sólido** (TOS), en los dos años siguientes al trasplante o que sigan en tratamiento inmunosupresor.
3. **Inmunodeficiencias primarias combinadas o de células B** con ausencia de respuesta confirmada a las vacunas frente a COVID-19.
4. Tratamiento inmunosupresor con **inmunomoduladores biológicos anti-CD20 o belimumab** en los 3 meses anteriores (6 meses para rituximab) a la vacunación inicial.
5. Cáncer de órgano sólido en tratamiento con **quimioterapia citotóxica**.
6. Personas con **alto riesgo de enfermedad grave** por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento inmunosupresor) **que tienen contraindicada la vacunación** frente a COVID-19 por reacción alérgica grave a las vacunas disponibles actualmente, y que no presenten contraindicación a recibir *Evusheld*.

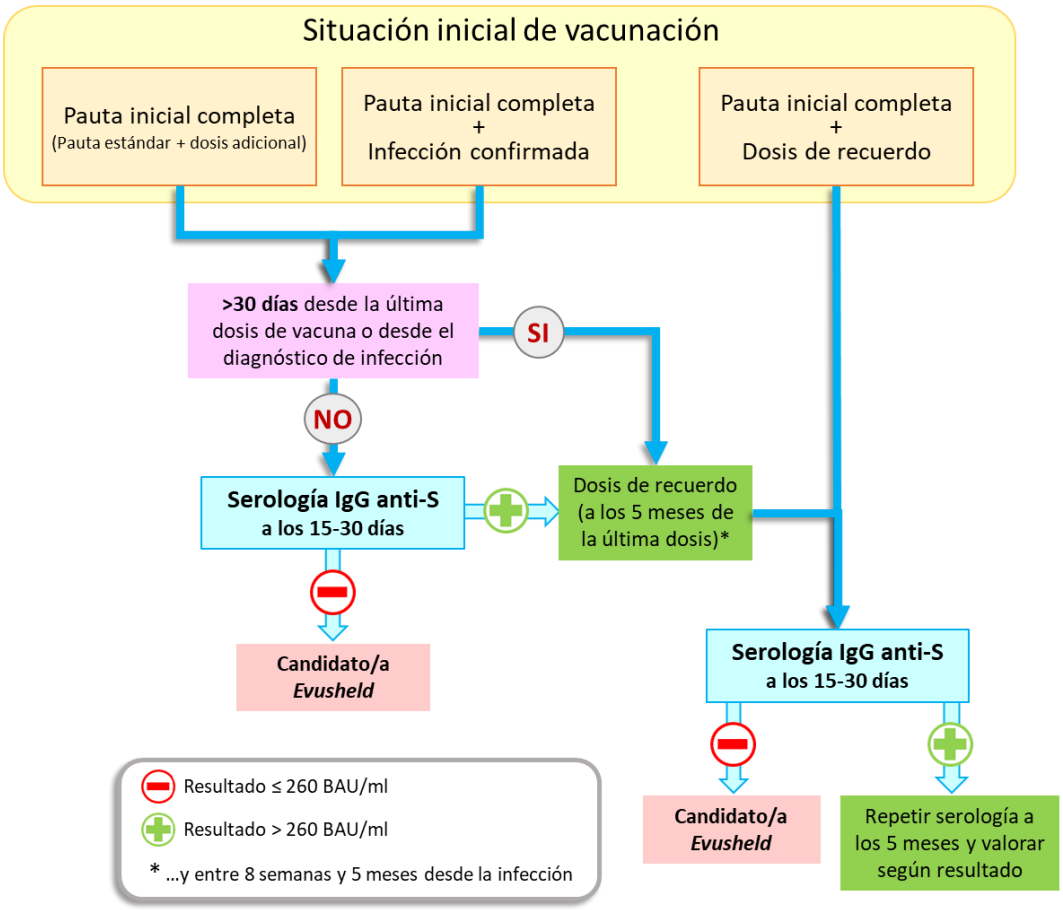
En las personas a partir de 18 años de edad que presenten alguna de las condiciones indicadas en los **puntos 1 a 5**, se realizará un **estudio serológico para confirmar la respuesta a la vacunación** (determinación de IgG frente a la proteína S del SARS-CoV-2) **entre los 15 a 30 días después** de recibir una dosis de vacuna o de haber pasado la infección.

El resultado de la serología (IgG anti-S) se considerará **positivo** si el título de anticuerpos, ajustado según el estándar internacional de la OMS [4], está **por encima de 260 BAU/ml** (*binding antibody units* por mililitro), y se considerará como **negativo con valores inferiores**.

De manera general, la serología se realizará entre los 15 a 30 días **después de recibir la dosis de recuerdo**. Para las personas de estos grupos que aún no hayan recibido la dosis de recuerdo, la serología se realizará según el tiempo transcurrido desde que hayan recibido la última dosis de la pauta inicial de vacunación (dosis adicional), o desde que hayan pasado una infección COVID-19 confirmada tras la dosis adicional de vacunación:

- La serología solo se realizará cuando hayan pasado **entre 15 y 30 días después de recibir la dosis adicional, o desde el diagnóstico** de infección confirmada tras la dosis adicional.
- **Cuando haya transcurrido más de un mes** desde la dosis adicional o desde la infección, **se esperará hasta que corresponda administrar la dosis de recuerdo**, y se realizará la serología entre 15 y 30 días después de administrar esa dosis.

**Las personas de los puntos 1 a 5 con una serología negativa tras la vacunación son candidatas a recibir una dosis de *Evusheld***. En los casos en los que el riesgo de exposición es muy alto, y no se disponga de *Evusheld*, se administrará una nueva dosis de vacuna. Si el resultado de la serología es positivo, en las personas con la pauta inicial de vacunación se administrará la dosis de recuerdo, según la pauta establecida; si la serología es positiva después de la dosis de recuerdo, se realizará una nueva serología a los 5 meses de la vacunación y se hará una nueva valoración según el resultado. En la imagen siguiente se muestra un algoritmo que resume la selección de candidatos a *Evusheld* en las personas de los puntos 1 a 5.




**Las personas incluidas en el punto 6, con riesgo alto de enfermedad grave y contraindicación a las vacunas disponibles, no necesitan realizar el estudio serológico**. Pueden recibir *Evusheld* en el momento que se identifiquen, y siempre que no presenten una contraindicación para recibirlo.

*Evusheld* contiene polisorbato 80, por lo que **las personas con hipersensibilidad alérgica demostrada a este producto no deben recibirlo**. Sin embargo, el polisorbato 80 (también denominado *tween 80*) es un producto de uso muy amplio en alimentación y cosmética, y se encuentra también en otras vacunas de uso general en Asturias (*Prevenar 13*, *Gardasil 9*, las vacunas antigripales *Fluad tetra*, *Flucelvax tetra*, *Fluarix tetra* e *Influvac tetra* y las vacunas frente a COVID-19 de vector viral de AstraZneneca y de Janssen). Aunque existe la posibilidad de reacción alérgica cruzada con el polietilenglicol (PEG) la evidencia disponible actualmente es muy limitada. Para les personas con antecedentes de reacciones alérgicas previas, se recomienda las siguientes actuaciones:

- ***Personas sin antecedente de reacciones alérgicas graves previas, con buena tolerancia a vacunas que contienen polisorbato 80 y que presentaron una reacción alérgica grave a una vacuna de ARNm***: considerar la administración de *Evusheld* bajo supervisión médica y con un período de observación más prolongado (30-45 minutos).
- ***Personas sin antecedente de reacciones alérgicas graves previas, con buena tolerancia a dosis previas de vacunas que contienen polisorbato 80 y que presentaron una reacción alérgica grave a una vacuna de vector viral de adenovirus (vacunas de AstraZeneca y de Janssen)***: considerar la administración de *Evusheld* bajo supervisión médica y con un período de observación más prolongado (30-45 minutos).
- ***Personas con alergia demostrada al PEG y que previamente presentaron buena tolerancia a vacunas que contienen polisorbato 80:*** considerar la administración de *Evusheld* bajo supervisión médica y con un período de observación más prolongado (30-45 minutos).

En cualquiera de los supuestos anteriores, también se puede valorar la vacunación tras un estudio por parte del Servicio de Alergología.

Por el momento, y como medida de precaución, **se debe considerar con precaución la administración de *Evusheld* en pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares**, valorando si los beneficios potenciales son mayores que los riesgos potenciales. A los receptores de *Evusheld* se les debe indicar que busquen asistencia sanitaria inmediata en caso de presentar síntomas sugestivos de un evento cardiovascular.

## Consentimiento informado y formulario de seguimiento

Al disponer de una Ficha Técnica oficial de la EMA, la administración de *Evusheld* no requiere obligatoriamente la firma de un Consentimiento Informado por parte del paciente. No obstante, al tratarse de una medicación para personas de alto riesgo, puede ser conveniente utilizarlo.

Para dicho consentimiento, se entregará al paciente una copia del Documento de información para los pacientes y del Prospecto para pacientes del medicamento, elaborados por la AEMPS, así como la hoja de Consentimiento Informado para la firma del paciente y del sanitario que proporciona la información.

Aunque tampoco es obligatorio, se recomienda cumplimentar los formularios de Registro y Seguimiento tras la administración y de Fin de seguimiento, elaborados por la AEMPS, y registrarlos en la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS. Para el seguimiento se establecen, al menos, 4 visitas, en los meses 3, 6 12 y 15 tras la administración, en las que se recomienda realizar, al menos, una serología IgG anti-S y controlar posibles efectos adversos y la presencia de una infección por SARS-CoV-2.

Esta documentación se remite en archivos separados.

# Características de *Evushled* (tixagevimab/cilgavimab)

*Evusheld* (de la compañía AstraZeneca) es una combinación de dos anticuerpos monoclonales IgG1κ de acción prolongada, tixagevimab y cilgavimab, derivados de células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2 y producidos por tecnología recombinante en células de ovario de hámster chino. Tanto tixagevimab como cilgavimab se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2, impidiendo la unión del RBD al receptor humano ACE2, y así la entrada del virus en las células.

## Presentación y composición

Cada caja de *Evushled* contiene 2 viales, uno de cada anticuerpo, con una cantidad de producto suficiente para extraer 150 mg (1,5 ml). Además de los principios activos, incluye los siguientes excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina, sacarosa, polisorbato 80 y agua para inyección. *Evusheld* sin abrir tiene una caducidad de 18 meses y debe mantenerse en refrigeración (2°C a 8°C).

| EVUSHELD (envase con tixagevimab y cilgavimab) | Anticuerpo monoclonal | Vial | Dosis y volumen a extraer |
|---|---|---|---|
| | tixagevimab | 1 vial (tapa gris oscura) | 150 mg (1,5 ml) |
| | cilgavimab | 1 vial (tapa blanca) | 150 mg (1,5 ml) |

## Preparación y administración

Cada anticuerpo monoclonal viene en un vial monodosis que contiene una solución transparente o algo opalescente, sin color o ligeramente amarillenta. Examinar los viales y descartar el producto si la solución está turbia, tienen un color alterado o presenta partículas visibles. **No agitar los viales**.

Extraer 1,5 ml de la solución de tixagevimab y 1,5 ml de la solución de cilgavimab en **DOS jeringas diferentes**, y desechar el sobrante de la solución. Tras la extracción, las jeringas cargadas deben administrarse de manera inmediata; el tiempo máximo para la administración es de no más de 4 horas tras la carga de la jeringa, mantenida a una temperatura entre 2°C y no más de 25°C.

Administrar las **dos inyecciones** de los componentes de *Evusheld* **de manera consecutiva** por vía intramuscular, preferiblemente **en cada uno de los glúteos, una después de la otra**. Tras la inyección, el paciente debe mantenerse en observación durante al menos 30 minutos.

## Indicaciones

*Evusheld* está indicado para la **profilaxis pre-exposición** en adolescentes y adultos a partir de los 12 años de edad, y con un peso de al menos 40 kg, con **condiciones de alto riesgo** que cursan con inmunosupresión, en los que se demuestra una **respuesta inadecuada a la vacunación**, o en las que está **contraindicada la vacunación**.

## Contraindicaciones y precauciones

*Evusheld* está contraindicado personas con reacciones graves de hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, tras la administración de anticuerpos monoclonales IgG1 como los de *Evusheld*. Si aparecen síntomas o signos de una reacción clínicamente significativa de hipersensibilidad o de anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de *Evusheld* e iniciar un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos se detecta una frecuencia algo mayor de eventos adversos cardiovasculares en los que recibieron *Evusheld* con respecto a los que recibieron placebo, incluyendo eventos coronarios (como infarto de miocardio) y, con menor frecuencia, eventos tromboembólicos (principalmente embolismo pulmonar). No obstante, la mayoría de participantes en estos estudios tenían factores de riesgo y co-morbilidades que pueden contribuir a la ocurrencia de estos eventos. No se ha establecido una relación causal entre *Evushled* y estos eventos. Por el momento, **se debe considerar con precaución la administración de *Evusheld* en pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares o tromboembólicos**, valorando si los beneficios potenciales son mayores que los riesgos potenciales. A los receptores de *Evusheld* se les debe indicar que busquen asistencia sanitaria inmediata en caso de presentar síntomas sugestivos de un evento cardiovascular (en particular dolor en el pecho, disnea, mareos o desvanecimientos).

Como para otras inyecciones intramusculares, *Evusheld* debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación.

No hay datos suficientes para valorar el uso de *Evusheld* en el embarazo ni durante la lactancia, por lo que solo debe usarse en estas situaciones si los beneficios potenciales son mayores que los riesgos potenciales.

No hay estudios de interacción con otros medicamentos.

## Efectos adversos

En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad fue muy parecido entre los sujetos que recibieron *Evusheld* y los que recibieron un placebo (<1% de diferencia). Los eventos adversos reportados fueron mayoritariamente leves (73%) o moderados (24%) siendo los eventos adversos más frecuentemente notificados: cefalea, fatiga y tos.

En uno de los ensayos clínicos (PROVENT, n=5.197) se ha encontrado una frecuencia algo mayor de eventos cardiovasculares en las personas que recibieron *Evusheld* que en los que recibieron placebo (0,6% vs 0,2%), incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca, pero todos los sujetos que presentaron estos efectos adversos tenían factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, y no hubo un patrón temporal definido de aparición. En el otro ensayo clínico en marcha (STORM CHASER, n=1.121) no se detectaron eventos adversos cardiovasculares, si bien los sujetos de este estudio eran más jóvenes y presentaban una menor frecuencia de factores de riesgo o enfermedad vascular al inicio que en el primer estudio.

## Eficacia

La eficacia y seguridad de *Evusheld* en profilaxis preexposición de enfermedad sintomática COVID-19 se está estudiando en un ensayo clínico de fase 3 (PROVENT, n=5.172). Los datos de seguimiento a 6 meses, muestran una reducción del 83% (IC 95%: 66%-91%) en el riesgo a desarrollar COVID-19 sintomático, y no se han detectado casos graves en los receptores de *Evusheld* frente a 5 casos graves en los receptores de placebo. No obstante, estos datos se refieren a un periodo en el que las variantes predominantes eran Alfa, Beta, Gamma y Delta.

Los estudio de capacidad de neutralización de *Evusheld* frente a pseudovirus expresando la proteína S o virus SARS-CoV-2 vivos mostraron una capacidad completa, o casi completa, de neutralización frente a las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Delta con sustitución K417N (sublinajes AY.1/AY.2) y Ómicron sublinaje BA.2. Se ha encontrado una susceptibilidad reducida frente a las variantes Ómicron sublinaje BA.1 y Ómicron sublinaje BA.1.1. Sin embargo, aún no se ha establecido una correlación entre la capacidad de neutralización y el resultado clínico.

Basado en datos clínicos del estudio PROVENT, se ha estimado que la duración de la protección sería de, al menos, 6 meses; debido a la menor capacidad de neutralización frente a los sublinajes Ómicron BA.1 y BA.1.1, la duración de la protección frente a ellos no se conoce por el momento. Actualmente no hay datos de seguridad y eficacia de dosis repetidas de *Evusheld*.

Programa de Vacunaciones
Dirección General de Salud Pública
*29 de marzo de 2022*

## Documentos de referencia

[1] Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España. Actualización 11. 8 de febrero de 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf

[2] Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19. Aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del SNS, 8 de febrero de 2022. Revisado y aprobado el 1 de marzo y el 18 de marzo de 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf

[3] EMA. EVUSHELD. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf

[4] World Health Organization. WHO/BS.2020.2403 Establishment of the WHO international standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. November 2020. March 2021. Disponible en:
https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403