PROTOCOLO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES (TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB) COMO PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN FRENTE A COVID-19

Actualización 17 junio 2022

INTRODUCCIÓN

Algunas personas con condiciones de muy alto riesgo que inducen gran inmunosupresión (grupo 7 de la Estrategia de la vacunación) o que han recibido tratamiento inmunosupresor con algunos fármacos inmunomoduladores biológicos, presentan una respuesta inmune insuficiente o nula por tener el sistema inmune debilitado, tanto tras la dosis adicional necesaria para completar la primovacunación como tras la dosis de recuerdo, por lo que quedarían sin estar protegidos, al menos a través de la inmunidad humoral, frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2. Es **por esto que en este grupo de personas es fundamental continuar manteniendo las medidas de protección que han demostrado eficacia en la prevención del contagio de SARS-CoV-2, como son el uso de mascarilla, el distanciamiento social, la higiene de manos y la ventilación de espacios cerrados.**

Por otro lado, existen personas con alergia a alguno de los componentes de las vacunas frente a COVID-19 o que tras la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 han presentado una reacción alérgica grave (incluyendo reacción anafiláctica), en los que se contraindica la vacunación. Algunas de estas personas presentan un alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2.

En estos grupos de población, la vacunación frente a COVID-19 no garantiza la respuesta inmune esperada. Por ello, puede ser necesaria otra alternativa, como la inmunización pasiva mediante la administración de fármacos con indicación de uso para profilaxis preexposición que proporcionan protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

Según datos del Servicio de Epidemiología, en la Región de Murcia, **entre los meses de enero y abril de 2022** se han producido un total de 14 fallecimientos por COVID-19 en personas trasplantadas renales. **Esta cifra es la misma que el total de fallecidos a lo largo de todo el año 2021 y el doble de los fallecidos en el año 2020**. Esto indica que

aunque la tasa de mortalidad es menor, el aumento de la incidencia de COVID-19 por la variante ómicron hace que el número absoluto de fallecimientos en este grupo de riesgo sea mayor.

Dada la predominancia actual de la variante ómicron, solo hay un posible fármaco Evusheld® (AZD7442, combinación de los anticuerpos monoclonales IgG1k de acción prolongada, cilgavimab y tixagevimab) que muestra eficacia como profilaxis preexposición según estudios recientes de neutralización in vitro. Tanto cilgavimab y tixagevimab se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, que impide la unión del RBD al receptor humano ACE2, y así la entrada del virus en las células. La eficacia y seguridad de Evusheld® en profilaxis preexposición de enfermedad sintomática COVID-19 se ha estudiado en el ensayo clínico de fase 3 PROVENT, que continúa activo.

A fecha 25 de marzo 2022, recibió la autorización de comercialización por la Comisión Europea para profilaxis preexposición de CCOVID-19en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg tras la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En España las personas candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales de Evusheld® serán personas de 12 años o más de edad con peso de al menos 40 kg con condiciones de riesgo que cursan con inmunosupresión en los que se demuestra respuesta inadecuada a la vacunación y aquellas en las que se contraindica la vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2. La administración de este fármaco proporciona, mediante una inmunización pasiva, protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

Actualmente Evusheld® se recomienda también en países de nuestro entorno, como EEUU, Francia, Alemania, Austria, Israel o Reino Unido.

La adquisición de las dosis se ha realizado a cargo de la Dirección de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, con una asignación de dosis entre las comunidades autónomas se realizará según la distribución poblacional de 18 y más años de edad (INE, 1 enero 2021). En el escenario actual, Evusheld® es un medicamento autorizado en la Unión Europea, si bien la disponibilidad de dosis es limitada por lo que la distribución a los centros hospitalarios se realiza directamente por parte del laboratorio titular con un mecanismo de control por la AEMPS a través de la aplicación de MSE. En el momento actual no existe evaluación individualizada de las solicitudes por parte de la AEMPS ni requisitos específicos de seguimiento de los pacientes. El médico responsable debe hacer la prescripción por los cauces habituales establecidos en su centro.

En este documento se describen las características del fármaco, así como las personas candidatas a recibir estos fármacos en España y el esquema a seguir para la selección de estas personas en la Región de Murcia.

POBLACIÓN CANDIDATA

Inicialmente se estableció un listado de condiciones de riesgo por orden de prioridad, que son las indicadas:

1. Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o terapias celulares CART-T en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH.
2. Receptores de trasplante de órgano sólido.
3. Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta a las vacunas frente a COVID-19.
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos que puedan haber ocasionado una respuesta inadecuada a la vacunación, en particular fármacos tales como los antiCD20 (6 meses anteriores a la primovacuanción, abatacept, belimumab o micofenolato.
5. Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica u otros tratamientos (iniciadores de las kinasas de Bruton, por ejemplo) que conlleven elevado riesgo de progresión a formas graves de COVID-19 (que requieran hospitalización o causen el fallecimiento).
6. Personas con muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento con terapias inmunosupresoras) y que tienen contraindicada la vacunación frente a COVID-19 por presentar alergia grave (incluyendo anafilaxia) a alguno de los componentes de las vacunas o que han desarrollado reacciones adversas graves asociadas a la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 y que a criterio médico no pueden completar la pauta de vacunación.

Sin embargo, teniendo en cuenta la disponibilidad del medicamento, se considera candidato asimismo **cualquier persona con inmunosupresión basal grave, ya sea debido a una patología o un tratamiento**, teniendo en cuenta el criterio clínico individualizado.

CARACTERÍSTICAS DEL ANTICUERPO MONOCLONAL (EVUSHELD®)

Evusheld® (AZD7442) se trata de una combinación de dos anticuerpos monoclonales IgG1k de acción prolongada, tixagevimab y cilgavimab, derivados de las células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2. La dosis recomendada es de 300 mg de la combinación de ambos principios activos, administrado de forma secuencial en dos inyecciones intramusculares separadas de 150 mg de tixagevimab en 1.5 ml y 150 mg de cilgavimab en 1.5 ml. Como excipientes destacan:

- L-histidina.
- Clorhidrato de L-histidina.
- Sacarosa.
- Polisorbato 80.
- Agua para inyección.

La presentación de Evusheld® contiene dos viales, uno con tapón gris oscuro en la solución de tixagevimab para inyección y otro vial de tapón blanco con la solución de cilgavimab para inyección, ambos con un volumen de 1,5 ml. Los viales no precisan reconstitución y NO DEBEN agitarse previamente a su administración. Es una solución para inyección de incolora a discretamente amarillo, de claro a opalescente. El período de validez es de 18 meses.

Con respecto a la conservación, ésta se debe llevar a cabo en frigorífico (entre 2 y 8ºC), NO debiendo congelarse. Siempre se debe conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

<u>Eficacia y efectividad:</u>

La eficacia y seguridad de Evusheld en profilaxis preexposición de enfermedad sintomática COVID-19 se ha estudiado en un ensayo clínico de fase 3 (PROVENT) que sigue activo. Los participantes son adultos, no vacunados, sin infección previa por SARS-CoV-2, seronegativos en el momento de la inclusión en el estudio. Además, los participantes debían tener un mayor riesgo de respuesta inadecuada a la vacunación: edad ≥60 años (43% de los participantes), estar inmunodeprimidos, tener alguna comorbilidad o enfermedad crónica pre-existente (77.5% de los participantes), como obesidad, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal o insuficiencia hepática, tener contraindicada la vacunación o un mayor riesgo de adquirir infección por SARS-CoV-2. No se dispone de datos de eficacia y seguridad de administración de dosis repetidas. El estudio, en el que 3.441 recibieron combinación de tixagevimab (150 mg) y cilgavimab (150 mg) mientras que

1.731 recibieron placebo, excluyó participantes con historia previa de infección confirmada por SARS-CoV-2 o anticuerpos positivos al mismo en un screening.

Los datos más recientes publicados por la compañía, tras un seguimiento medio de 196 días, muestran una reducción del 83% (95% IC: 66-91%) en el riesgo a desarrollar COVID-19 sintomático. Previamente se había reportado una reducción de 77% (95% IC: 46-90%) tras un seguimiento de 3 meses (rango de 3 a 166 días). Además, según este último análisis, no se ha reportado ningún caso de enfermedad grave en el grupo de Evusheld® frente a 5 casos en el grupo placebo. Tampoco se han reportado fallecimientos relacionados con COVID-19 en el brazo de Evusheld® frente a 2 fallecimientos relacionados con COVID-19 en el grupo de placebo.

El ensayo clínico sigue activo, con la fase de selección finalizada, pero se va realizar un seguimiento de 15 meses.

Actividad de neutralización frente a ómicron:

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, ser resistentes a los fármacos.

Desde diciembre 2021 la variante dominante en España es la variante ómicron (B.1.1.529). Esta variante tiene mayor capacidad de transmisión y de escape del sistema inmune respecto a la variante delta, que a su vez era más transmisible que la cepa original de Wuhan y la variante alfa.

La variante ómicron no circulaba durante los ensayos clínicos de Evusheld®. Por ello, desde que comenzó la expansión de esta variante a nivel mundial, se están llevando a cabo estudios *in vitro* de neutralización del fármaco (combinación de anticuerpos monoclonales) y de cada principio activo independientemente mediante ensayos con partículas similares al virus (*Virus-Like Particle*, -VLP-) pseudotipadas que expresan la variante de la proteína S completa y con virus vivos aislados de personas que contrajeron la variante ómicron de COVID-19.

Datos preliminares de estudios recientemente publicados muestran que Evusheld® mantiene su actividad neutralizante frente a la variante ómicron (B.1.1.529), aunque esta capacidad de neutralización disminuye en comparación a la que tenían frente a cepas originales y a delta.

Cabe destacar que, el linaje BA.2 es ahora el predominante en España, siendo el porcentaje de casos con BA.2 entre el 66% y el 100% en las diferentes CCAA en la semana

20 de 2022 (16 a 22 de mayo). Un estudio (pre-print) que utilizó proteína S pseudotipadas en lentivirus observó una menor neutralización del linaje BA.2 de la variante ómicron por varios anticuerpos monoclonales, pero la combinación de anticuerpos monoclonales de Evusheld® mantenía la actividad de neutralización frente a esta variante.

Recientemente, han aparecido nuevos linajes de la variante ómicron como BA.3, BA.4 y BA.5 y se considera probable que estos linajes desplacen a BA.2 en Europa. Se desconoce cómo va a evolucionar el escenario de las diferentes variantes en España. Un estudio reciente (en fase preprint) estudió la actividad neutralizante in-vitro usando psedovirus frente a estos linajes, observó que la combinación cilgavimab/tixagevimab conserva su actividad neutralizante frente a BA.3, BA.4/BA.5 siendo las concentraciones medias inhibitorias (IC50) 19 ng/ml y 40 ng/ml respectivamente.

Evusheld® mostró potencia inhibitoria frente a BA.2, linaje actualmente predominante en España, similar a la observada frente a la cepa original de SARS-CoV-2 anteriormente denominada cepa Wuhan y la variante alfa. Datos preliminares muestran que esta potencia se mantiene frente a los nuevos linajes como BA.3, BA.4 y BA.5. Por lo tanto, en este momento no se recomienda incrementar la dosis recomendada en la ficha técnica.

Seguridad y reacciones adversas:

La seguridad de la combinación de tixagevimab y cilgavimab se basa en los análisis de dos ensayos de fase III: PROVENT para la profilaxis preexposición y STORM CHASER para la profilaxis postexposición. En ambos estudios, un total de 4210 participantes recibieron una dosis única de 300 mg de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab administrada como dos inyecciones im consecutivas independientes.

En cuanto a la seguridad, según los datos obtenidos del informe público de evaluación del medicamento (EPAR), tras un seguimiento medio de 137 días (rango entre 3-221 días), 40.9% de los sujetos que recibieron Evusheld notificaron algún evento adverso comparado con 40.2% de los que recibieron placebo. Sólo se notificaron 2.7% de eventos adversos graves en el grupo de Evusheld (92 eventos) y 2.4% en el grupo placebo (42 eventos). Los eventos adversos notificados fueron mayoritariamente leves o moderados en severidad. La reactogenidad observada fue principalmente local siendo los eventos adversos más frecuentemente notificados: cefalea, fatiga y tos. El perfil de seguridad fue similar en a los 6 meses de seguimiento.

Al igual que con otros anticuerpos monoclonales IgG1, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de diversa gravedad con la combinación de tixagevimab y cilgavimab.

INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA

Con respecto a la interpretación de la serología que se realizará, hasta ahora se ha establecido que si el título de anticuerpos frente a la proteína S es menor de 260 BAU/ml se considera una respuesta inadecuada a la vacunación. Este umbral se estableció a partir de un estudio realizado en el contexto de la cepa original de Wuhan, al igual que las instrucciones de uso del Panel Internacional de Normas de Referencias de la OMS para anticuerpos anti-SARS-CoV que se establecieron en diciembre 2020. Hasta la fecha no se ha validado el nuevo umbral frente a las diferentes variantes de interés, por lo que actualmente este umbral se puede considerar orientativo e indicativo de una pobre respuesta a la vacunación. Por otro lado, para demostrar una respuesta adecuada sólida a la vacunación sería necesario disponer de serologías seriadas que aseguraran el mantenimiento en el tiempo de la respuesta inmune lo cual no es posible desde el punto de vista práctico.

ESQUEMA DE SELECCIÓN

Se seleccionarán las personas de ≥12 años de edad que pesen ≥40 kg, con alto grado de inmunosupresión, ya sea por una patología o por un tratamiento, y preferentemente en los que se pueda demostrar de forma objetiva una respuesta inadecuada a la vacunación a través de una prueba serológica realizada al menos 15 días tras la administración de la vacunación. La persona tendrá que haber recibido al menos 3 dosis de vacuna.

Ante los resultados de la serología, se puede considerar:

- **Respuesta adecuada a la vacunación**. Se valorará el resultado de la serología junto con el grado de inmunosupresión del paciente y el riesgo individual de infección para determinar si la persona puede ser candidato/a a terapia con anticuerpos monoclonales.
- **Respuesta inadecuada a la vacunación**. Será candidato/a a terapia con anticuerpos monoclonales.

A las personas con alto grado de inmunosupresión que han pasado la infección COVID-19 recientemente (tras dosis adicional o tras dosis de recuerdo) se les realizará una serología lo antes posible, al menos 15 días tras el alta clínica de la infección. Se valorará la respuesta como se indicar con anterioridad.

Las personas con muy alto riesgo de enfermedad grave no inmunodeprimidas y que tienen contraindicada la vacunación, tras padecimiento de infección por SARS-CoV-2 podrán recibir Evusheld® al menos 6 meses tras la misma. En estas personas, cuando

sea necesario la administración de Evusheld®, serán seleccionadas directamente si no tienen inmunodepresión y **no** será necesaria la realización de una serología previa.

En personas con reciente inmunosupresión, lo ideal es que se vacunen antes de inducirla con la pauta recomendada para su grupo de edad. La administración de anticuerpos monoclonales (Evusheld®) se realizará según se indica anteriormente.

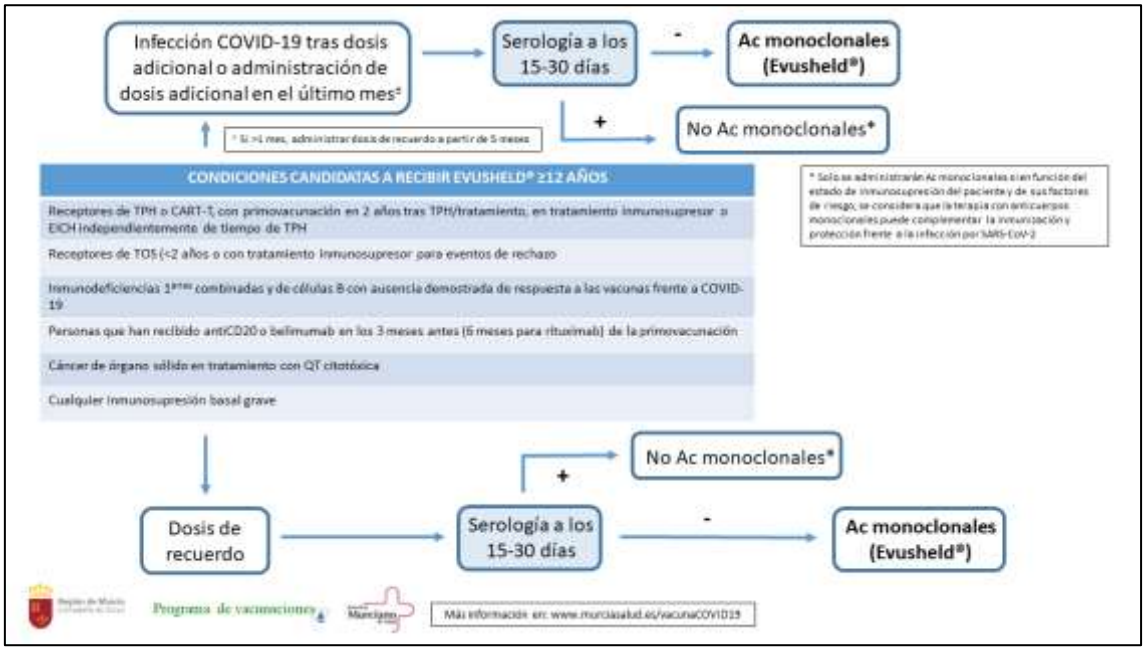

Figura 1. Esquema para la selección de personas con condiciones de riesgo candidatas a recibir Evusheld®.

MANEJO DE EVUSHLED®

Se deben administrar los dos componentes de Evusheld® por separado y consecutivamente, como inyecciones intramusculares en lugares anatómicos diferentes, preferiblemente en cada una de las regiones glúteas, asegurando que el sitio de inyección es apropiado para el volumen a inyectar. Si la jeringa preparada no se administra inmediatamente, no se debe exceder su uso más allá de 4 horas a una temperatura que no exceda los 25ºC. Este tratamiento debe administrarse y supervisarse por un profesional sanitario durante 30 minutos en condiciones que permitan el manejo de una reacción alérgica.

En el momento de la administración del fármaco se le proporcionará al paciente una hoja informativa sobre Evusheld® (anexo 1), signos de alarma a vigilar y otras recomendaciones generales que las personas de alto riesgo deben seguir manteniendo.

Tras la administración profiláctica de Evusheld® a esta dosis se estima una protección de al menos 6 meses.

Circuito de solicitud y administración de Evusheld®:

El fármaco será de uso hospitalario, por lo que deberá solicitarse al Servicio de Farmacia Hospitalaria del centro.

Las personas con condiciones candidatas a Evusheld® se citarán para la administración de la dosis de recuerdo según los cauces establecidos en cada área sanitaria. En el momento de la citación de la dosis de recuerdo se citará, asimismo, para realización de la serología en su centro de salud correspondiente 15-30 días tras la administración de la misma. Los resultados de la serología se remitirán periódicamente desde los distintos laboratorios de Microbiología a los Servicios de Medicina Preventiva o servicios implicados en el seguimiento de estos pacientes para información del resultado de la misma y toma de decisión de actitud a seguir en función de éste. En caso de que en algún Servicio de Medicina Preventiva no sea posible llevar a cabo la administración de Evusheld® en caso de estar indicado, se establecerá desde el área el circuito hospitalario pertinente.

En personas en las que se ha administrado la dosis adiciones de la vacuna frente a COVID-19 en el último mes o con infección por SARS-CoV-2 tras la administración de la dosis adicional en los últimos 30 días, se solicitará la serología de la misma manera que el apartado anterior sin necesidad de administración de la dosis de recuerdo. Solo en caso de serología positiva, se administrará la dosis de recuerdo a partir de los 5 meses de la dosis adicional; mientras que en caso de negatividad de la misma, la persona sería candidato a administración de Evusheld®.

REGISTRO

El sistema de registro de las dosis administradas se realizará únicamente a través de VACUSAN, en el que el código de producto será 77EVU. El número de orden siempre será 1, indicando asimismo el lote administrado.

Con respecto a las indicaciones personales para el registro según las distintas condiciones, se utilizará la siguiente codificación:

CÓDIGOS PARA INDICACIÓN EN VACUSAN	CÓDIGOS PARA INDICACIÓN EN OMI-AP	DESCRIPTIVOS VACUSAN	CORRESPONDENCIA CON CONDICIÓN DE GRUPO 7 ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN COVID-19
75	S4	Neoplasia	Cáncer de órgano sólido
112	S9	Trasplantes de órgano sólido	Trasplante de órgano sólido
113	S7	Tratamiento inmunosupresor	Tratamiento inmunosupresor
133	T1	Otras inmunodeficiencias	Inmunodeficiencias primarias
165	S6	Trasplante precursores hematopoyéticos	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
211	T5	Contraindicación vacuna COVID-19 riesgo	Contraindicación vacuna COVID-19 por anafilaxis y muy alto riesgo de infección grave por SARS-CoV-2

En caso de estar indicada la administración de Evusheld® y que finalmente ésta no tenga lugar, se cumplimentará en VACUSAN como el motivo de no vacunación con código de germen 33 (SARS-Cov-2 pre) y los distintos motivos de no administración del producto.

COADMINISTRACIÓN CON OTROS PRODUCTOS

No se han realizado estudios de coadministración con Evusheld®.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Evusheld® solo está contraindicado en personas con hipersensibilidad a alguna de las sustancias activas o sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aunque de manera muy infrecuente, las personas que recibieron Evusheld® en el estudio sufrieron un porcentaje mínimamente mayor de eventos adversos cardiovasculares que aquellos que recibieron placebo. No se ha establecido una relación causal entre Evusheld® y estos eventos.

En personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares o tromboembólicos se debería considerar el beneficio-riesgo antes de iniciar Evusheld®. Se debería informar a los pacientes sobre los signos o síntomas sugerentes de un evento cardiovascular (en particular, dolor torácico, disnea, malestar general, sensación de mareo o desmayo) y que busquen atención médica inmediata si se presentan tales síntomas.

ADMINISTRACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

1. Personas con trastornos de la coagulación. Como otras inyecciones intramusculares, la combinación de tixagevimab y cilgavimab se debe administrar con precaución en pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.
2. Mujeres gestantes. Hay datos limitados de uso de Evusheld® en mujeres gestantes. Tampoco hay estudios de toxicidad reproductiva. Se ha descrito paso transplacentario de anticuerpos humanos IG1 de la madre al feto. Sin embargo, el efecto de este paso transplacentario es desconocido. Evusheld® debe administrarse durante el embarazo en caso que los beneficios superen el potencial riesgo para la madre y el feto.
3. Mujeres en período de lactancia. Se desconoce si Evusheld® se excreta en leche materna, por lo que el riesgo para los lactantes no puede ser descartado. El desarrollo y los beneficios para la salud de la lactancia materna se deben valorar junto con la necesidad de la madre de la administración de la combinación de tixagevimab y cilgavimab y los potenciales efectos adversos para el niño.