



Cambio en las recomendaciones de utilización de Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab) para la prevención de COVID-19

Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 22 de febrero de 2023.

Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y revisado por FACMEⁱ.

1. Resumen

El 8 de febrero de 2022, la Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó la recomendación de uso de Evusheld® en personas con alto grado de inmunosupresión y en otras personas que no se pueden vacunar frente a COVID-19¹. La administración de este fármaco, una combinación de anticuerpos monoclonales cilgavimab y tixagevimab, proporciona mediante una inmunización pasiva, protección frente a una posible infección por variantes del virus SARS-CoV-2 frente a las cuales es susceptible de neutralizar. Posteriormente, estas recomendaciones se han ido revisando según la evidencia sobre el uso de este fármaco y las nuevas variantes de ómicron que han ido surgiendo^{2,3,4}.

Teniendo en cuenta lo descrito en el apartado 2 sobre la ausencia de actividad neutralizante *in-vitro* frente a las variantes circulantes actualmente predominantes en España (derivados de los linajes BQ.1, XBB y BA.2.75), corroborado por el estudio observacional en Francia^{5,6,7}, **en este momento no se recomienda el uso de Evusheld® para profilaxis preexposición de COVID-19.**

Se continuará revisando la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 que circulen en España y se revisarán las recomendaciones en función de la susceptibilidad de neutralización de Evusheld® frente a las mismas.

Estas recomendaciones están en línea con las realizadas en otros países de nuestro entorno (como Francia⁸ o EE.UU.⁹).

Se recomienda conservar adecuadamente todas las dosis disponibles en los centros hospitalarios según lo establecido en la ficha técnica del medicamento^{ii,10}.

2. Situación epidemiológica y actividad neutralizante de Evusheld® frente a las nuevas variantes ómicron de SARS-CoV-2

La información epidemiológica disponible a partir de SIVIES (3 de febrero 2023) indica una disminución en los indicadores de gravedad en las personas con 60 y más años, con un descenso en el número de casos y reducción en las tasas de hospitalización, ingresos en UCI y letalidad en personas de esta edad¹¹.

La variante ómicron sigue siendo la dominante en España y en todo el mundo. Esta variante se caracteriza por una mayor capacidad de escape inmune respecto a variantes previas, un incremento en la transmisibilidad y una menor gravedad de los casos. Según el último informe

ⁱ Sociedades de FACME que han participado en la revisión: SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia), SEI (Sociedad Española de Inmunología), SEFC (Sociedad Española de Farmacología Clínica), SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), S.E.N. (Sociedad Española de Nefrología), SEN (Sociedad Española de Neurología), SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), SEPD (Sociedad Española de Patología Digestiva), AEP (Asociación Española de Pediatría), SER (Sociedad Española de Reumatología) y SET (Sociedad Española de Trasplante).

ⁱⁱ Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar y no agitar.



semanal sobre la actualización de variantes circulantes, publicado el 13 de febrero 2023, realizado a partir de secuenciación de muestras aleatorias en la semana 4 de 2023 (23 a 29 de enero), el porcentaje de ómicron se sitúa en 100%. Los linajes BQ.1 y derivados de este, incluyendo BQ.1.1, que dominan también en otros países europeos y presentan mutaciones clave en la espícula adicionales a las de BA.4/5, en la semana 4, suponen el 70,3% de todas las muestras secuenciadas de manera aleatoria.

Los linajes derivados de XBB se sitúan en 14,1% (incluido XBB.1.5 que alcanza esta semana el 10,5%) y los derivados de BA.2.75, también en 12,5%¹². El ECDC considera a varios de esos linajes y sus derivados como variantes de interés: BQ.1, BA.2.75 y XBB¹³.

Los datos publicados hasta la fecha de estudios *in-vitro* de neutralización muestran una pérdida completa de actividad neutralizante *in-vitro* de la combinación cilgavimab/tixagevimab frente a las variantes dominantes en el momento actual en España derivados de los linajes BQ.1, XBB y BA.2.75 ^{14,15,16,17,18,19,20}.

En Francia, se está llevando a cabo un estudio observacional de cohortes (ANRS166s PRECOVIM)²¹ donde se hace un seguimiento prospectivo de los pacientes inmunocomprometidos que reciben Evusheld® (incluye dos grupos, uno que recibió 300 mg y otro 600 mg).

Se han publicado recientemente los primeros resultados de actividad neutralizante de este estudio, a partir del suero de 94 pacientes inmunocomprometidos un mes después de recibir 300 mg de Evusheld (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab) frente a las variantes BA.1, BA.2 y BA.5⁵, así como de 23 pacientes un mes después de recibir 600 mg de Evusheld (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) frente a variantes BA.1, BA.2, BA.5 y BQ.1.1⁶.

En ambas publicaciones se muestran resultados similares a los obtenidos en los estudios *in-vitro* frente a las variantes BA.1, BA.2, BA.5 y BQ.1.1. Es decir, una pérdida considerable de actividad frente BA.1 y BA.5, una recuperación de actividad neutralizante frente a BA.2 y una pérdida de actividad aún mayor frente a BQ.1.1, variante predominante actualmente en España^{5,6,7}.

3. Referencias bibliográficas

- ¹ Comisión de Salud Pública (CSP). Marzo 2022. Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld_mar2022.pdf
- ² Comisión de Salud Pública (CSP). Junio 2022. Recomendaciones de utilización de Evusheld para la prevención de COVID-19. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf
- ³ Comisión de Salud Pública (CSP). Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España. 22.09.2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Covid_VF.pdf
- ⁴ Comisión de Salud Pública (CSP). Actualización de las recomendaciones de utilización de Evusheld® para la prevención de COVID-19. 15.12.2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Actualizacion_recomendaciones_uso_Evusheld.pdf
- ⁵ de Lamballerie X, Martin-Blondel G, Dupont A, et al. Low serum neutralization of Omicron variants a month after AZD7442 prophylaxis initiation. J Infect. 2023 Jan;86(1):66-117. doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.006. Epub 2022 Oct 8.
- ⁶ Touret F, Martin-Blondel G, de Lamballerie X, et al. Low to undetectable Omicron BQ.1.1 neutralization by patient's sera a month after initiation of AZD7442 600mg. J Infect. 2023 Feb 5: S0163-4453(23)00071-3. doi: 10.1016/j.jinf.2023.02.002. Epub ahead of print.
- ⁷ Ministère de la Santé en de la Prevention. Annexe 1. Avis du groupe AvATher du 16 Janvier 2023. Réponse à la demande d'avis complémentaire de la DGS du 6 décembre 2022 concernant la population cible de Paxlovid® et l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition. Disponible en: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexe_1_-_dgs_urgent_2023-05.pdf
- ⁸ Ministère de la Santé en de la Prevention. Actualisation des recommandations de prise en charge prophylactique contre le COVID-19. DGS-URGENT N°2023-05. 31.01.2023 Disponible en: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_n2023-05_-_recommandations_prep_covid19.pdf
- ⁹ Food and Drug Administration. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. 26.01.2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>
- ¹⁰ European Medicines Agency (EMA). Evusheld Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_es.pdf
- ¹¹ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Actualización nº 657. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 03.02.2023 Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_657_COVID-19.pdf
- ¹² Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 13.02.2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230213.pdf
- ¹³ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). SARS-CoV-2 variants of concern as of 26 January 2023. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>



-
- ¹⁴ Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med*. 2022 Dec 7. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub ahead of print.
- ¹⁵ Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov 18:S1473-3099(22)00733-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Epub ahead of print.
- ¹⁶ Planas D, Bruel T, Staropoli I, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *MedRxiv Preprint*. 21:2022.11.17.516888. doi: 10.1101/2022.11.17.516888.
- ¹⁷ Cao Y, Jian F, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *MedRxiv Preprint*. doi: 10.1101/2022.09.15.507787
- ¹⁸ The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- ¹⁹ Stanford University. Coronavirus antiviral and resistente Database. Table 1. Virus variants and spike mutation vs monoclonals antibodies. [Consultado 09 febrero 2023]. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>
- ²⁰ Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):279-286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018. Epub 2022 Dec 14
- ²¹ ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT05216588. Pre-exposure prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) by monoclonal antibodies with early access authorization in immunocompromised patients. A prospective cohort. (PRECOVIM); Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05216588>