

Actualización de las recomendaciones de utilización de Evusheld® para la prevención de COVID-19

Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 15 de diciembre de 2022.

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

1. Antecedentes

Evusheld®, una combinación de los anticuerpos monoclonales cilgavimab y tixagevimab, se incluyó en la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España¹, cuyo objetivo es proteger a la población de la enfermedad grave causada por el virus SARS-CoV-2, como complemento a la vacunación en las personas con alto grado de inmunosupresión que no responden a la vacunación, por lo que quedarían sin estar protegidas frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2^{2,3,4,5}. La administración de este fármaco proporciona, mediante una inmunización pasiva, protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

Asimismo, este fármaco también es una alternativa para las 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). Algunas de estas personas presentan un alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2.

El 8 de febrero de 2022 se acordaron en la Comisión de Salud Pública (CSP) las ‘Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld® para la prevención de COVID-19’. Posteriormente, el 1 de marzo 2022 y el 18 de marzo 2022, se revisaron y aprobaron de nuevo por la CSP⁶. En estas primeras Recomendaciones se estableció que las personas candidatas eran las personas adultas con 18 o más años de edad con ciertas condiciones de riesgo que inducen alto grado de inmunosupresión en los que se demostraba respuesta inadecuada a la vacunación y aquellas en las que se contraíndica la vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2. La selección de personas candidatas a recibir Evusheld® se basaba en la realización de serologías (anticuerpos frente a proteína S) para confirmar la respuesta inadecuada a la vacunación⁶.

El 15 de marzo de 2022, la AEMPS aprobó la Resolución de la Autorización Temporal de Uso (ATU) para Evusheld®. Las dosis adquiridas por el Ministerio de Sanidad están disponibles desde el 14 de marzo 2022.

El 25 de marzo de 2022 Evusheld® se autorizó en la Unión Europea para profilaxis preexposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg^{7,8}, por lo que la evaluación individualizada de las solicitudes por parte de la AEMPS y los requisitos específicos de seguimiento de los pacientes dejaron de ser obligatorias. Desde entonces, el médico responsable debe hacer la prescripción por los cauces habituales establecidos en su centro.

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).



El 17 de junio de 2022 se aprobó por la CSP una revisión de las ‘Recomendaciones de utilización de Evusheld® para la prevención de COVID-19’⁹ donde se modificaron los requisitos para la selección de las personas candidatas. Por un lado, se amplió la edad (a partir de los 12 años de edad) y las condiciones de riesgo candidatas a recibir Evusheld® en España, de manera que cualquier persona con alto grado de inmunosupresión pueda recibir el medicamento, teniendo en cuenta el criterio clínico individualizado. Por otro lado, si bien se mantuvo la realización de serología para valorar la respuesta a la vacunación, el umbral de 260 BAU/ml pasó a considerarse como un valor orientativo e indicativo de una pobre respuesta a la vacunación. Se estableció considerar también las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección como criterios para seleccionar a las personas candidatas⁹.

Este documento actualiza las recomendaciones de salud pública para el uso de Evusheld® como profilaxis preexposición de COVID-19, teniendo en cuenta el informe emitido recientemente desde la EMA¹⁰.

En febrero 2022 se realizó una adquisición centralizada por parte del Ministerio de Sanidad de 30.000 dosis de este fármaco que se repartieron a las CCAA según criterio poblacional de personas de 18 y más años. A fecha de este documento, la disponibilidad de dosis sigue siendo limitada, por lo que la distribución se hace de forma exclusiva a los centros hospitalarios se realiza directamente por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización con un mecanismo de control por la AEMPS a través de la aplicación de MSEⁱⁱ.

1. Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab)

Evusheld® es una combinación de dos anticuerpos monoclonales IgG1k de acción prolongada, cilgavimab y tixagevimab, derivados de células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2. 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 con la fase de selección finalizada, pero se está realizando un seguimiento de 15 meses. Los participantes recibieron una dosis única de 300 mg (administrada en 2 inyecciones intramusculares de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) o un placebo^{7,11,12,13}. Esta es la posología aprobada en profilaxis preexposición⁷.

Desde las últimas recomendaciones aprobadas la CSP en junio 2022⁹, cabe señalar que el 16 de septiembre de 2022, la Comisión Europea aprobó la extensión de indicación de Evusheld® para el tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg) con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave^{7,14}.

El 22 de septiembre de 2022, la CSP aprobó las ‘Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España’, donde se recomendó que las personas que recibieron Evusheld® y mantienen la indicación del fármaco deben de recibir una segunda dosis de Evusheld® a partir de los 6 meses después de la primera administración¹⁵.

Asimismo, la evidencia sugiere que la vacunación y la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no son excluyentes una de la otra y se recomienda administrar anticuerpos monoclonales a partir del día 15 tras la vacunación^{16,17}. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld®^{18,19}. La

ⁱⁱ <https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/login>

administración de dosis de recuerdo de otoño de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld® se realizará según valoración médica individualizada¹⁵.

La experiencia de uso previa con este fármaco muestra que, frente a variantes susceptibles, el uso de Evusheld® se asocia con una protección frente a infección por SARS-CoV-2 en la población con alto grado de inmunosupresión^{20,21,22,23}.

Actividad neutralizante frente a la variante ómicron

Según el último informe semanal sobre la actualización de variantes circulantes, publicado el 12 de diciembre²⁴, realizado a partir de secuenciación de muestras aleatorias en la semana 47 de 2022 (21 a 27 de noviembre), el porcentaje de ómicron se sitúa en 100%. Los linajes BQ.1 y derivados de este, incluyendo BQ.1.1, que han demostrado un rápido ritmo de crecimiento en otros países europeos y presentan mutaciones clave en la espícula adicionales a las de BA.4/5, en la semana 47, suponen el 78,4%.

Los cribados aleatorios mediante PCR específica en las CCAA que han cribado un número de muestras superior a 30 en la semana 48 (28 de noviembre a 4 de diciembre) han detectado, para los linajes BA.4 y BA.5 porcentajes que oscilan entre el 87% y el 96,3% y para el linaje BA.2, entre el 0% y el 39,9%. Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguno de ellos²⁴. El 20 de octubre de 2022, el ECDC designó el linaje BQ.1 y sus sublinajes, incluyendo BQ.1.1, como variantes de interés²⁵. Son los linajes que están creciendo a mayor ritmo en los países europeos y su prevalencia en las dos últimas semanas de noviembre supera el 40%. El 8 de diciembre se designó también como variante de interés al linaje recombinante²⁴.

Los datos publicados hasta la fecha de estudios *in-vitro* de neutralización muestran una pérdida de actividad neutralizante frente a BA.4 y BA.5 de la combinación cilgavimab/tixagevimab comparado a la observada frente a BA.2 y las cepas originales. Si bien esta pérdida de actividad no es tan pronunciada como la observada frente a BA.1 y BA.1.1^{16,17,26,27,28,29}.

Frente a las nuevas subvariantes circulantes, BQ.1 y BQ.1.1, derivados de BA.5, se ha observado que Evusheld® pierde su actividad de neutralización *in-vitro* en algunos casos hasta más de 2000 veces^{16,30,31,32}. Asimismo, un estudio recientemente publicado indica que la combinación de cilgavimab/tixagevimab pierde totalmente su actividad neutralizante *in-vitro* frente a BQ.1.1³³. Frente a otras nuevas subvariantes como BF.7 y XBB, se ha observado una reducción en su actividad neutralizante *in-vitro* del orden de 5000 y 476 veces respectivamente o incluso pérdida de actividad neutralizante en el caso de XBB^{16,33,34,35}.

Si bien la evidencia actual muestra que posiblemente este fármaco no proporcione protección frente a las nuevas variantes circulantes (incluyendo BQ.1 y BQ.1.1)¹⁰, no debe descartarse la posible circulación posterior de variantes que pudieran ser susceptibles a Evusheld® como ha ocurrido previamente cuando empezó a circular la variante BA.2.

Dada la evidencia reciente, basada en datos de estudios *in-vitro*, la decisión sobre el uso de Evusheld® debe tener en cuenta no solo el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19, sino también la información sobre las características de variantes circulantes y los patrones de sensibilidad a los mismos. Se recomienda consultar la última información disponible al respecto: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/> o <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>.



2. Personas candidatas a recibir Evusheld® para profilaxis preexposición

Son potenciales candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales en Evusheld® como profilaxis preexposición las personas de 12 y más años que pesen al menos 40 kg con las siguientes condiciones:

1. Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o de 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.
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos, en particular fármacos tales como los anti-CD20 (en los seis meses anteriores a la primovacuna), abatacept, belimumab o micofenolato.
5. Cáncer de órgano sólido o hematológico en tratamiento con quimioterapia citotóxica u otros tratamientos (inhibidores de 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.

Además, cualquier persona con alto grado de inmunosupresión, ya sea debido a una patología o a un tratamiento, puede también ser candidata teniendo en cuenta el criterio clínico individualizado.

Selección de personas candidatas

En el momento actual, no se considera necesario realizar serología para determinar si la persona candidata ha respondido o no adecuadamente a la vacunación. Si bien se puede realizar una prueba serológica, prevalecerá la valoración clínica individualizada para determinar si la persona es candidata a profilaxis preexposición con Evusheld®, incluyendo las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19. Esto está en línea con las recomendaciones de otros países de nuestro entorno como Francia³⁶ o Italia³⁷.

En personas con reciente inmunosupresión se puede vacunar antes de inducir la inmunosupresión con la pauta recomendada para su grupo de edad. Se valorará el beneficio-riesgo de manera individualizada en función de las características de la inmunosupresión.

Las personas descritas en el punto 6 del apartado anterior, en las que no es posible completar la pauta de vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2, serán seleccionadas directamente, sin necesidad de valorar su grado de inmunosupresión. Si han pasado la infección recientemente, podrán recibir Evusheld® al menos 6 meses tras la infección.

Revisión de la posología

La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que la dosis actualmente aprobada para profilaxis preexposición 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab) podría no haber sido suficiente para proteger frente a variantes BA.1 y BA.1.1³⁸. Asimismo, en un estudio llevado a cabo cuando las variantes dominantes eran B.1.1.529, BA.2 y BA.2.12.1 en EE.UU. se observó que una dosis más alta de 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) proporcionaba una mayor protección frente a infección que la dosis actualmente aprobada para prevención³⁹.

Además, una reciente revisión sistemática (en fase *pre-print*) sugiere que una dosis más alta de 600 mg (300 mg tixagevimab/ 300 mg cilgavimab), podría reducir la posibilidad de resistencia de esta combinación de anticuerpos monoclonales frente a variantes de ómicron²³.

Por todo ello y dada la menor, e incluso falta de capacidad de neutralización observada en ensayos *in-vitro* frente a los nuevos sublinajes circulantes (BQ.1 y BQ.1.1) y en línea con las recomendaciones de otros países de nuestro entorno como EE.UU.⁴⁰, Francia⁴¹, Alemania⁴² o Canadá,⁴³ se revisa la posología de administración de Evusheld® para profilaxis preexposición. Esta recomendación no está incluida en la ficha técnica.

La revisión de posología de administración de Evusheld® para profilaxis preexposición se detalla a continuación:

- Nuevos pacientes que aún no han recibido Evusheld®, se les administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab).
- Pacientes que han recibido hasta la fecha Evusheld® según las recomendaciones anteriores, es decir 300 mg (150 mg de tixagevimab/150 mg de cilgavimab):
 - o Si han pasado ≤ 3 meses desde la dosis inicial: se les administrará 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab)
 - o Si han pasado > 3 meses desde la dosis inicial: se les administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab)
- Se administrará 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) a los 6 meses de haber recibido la última dosis de este fármaco.

3. Otras consideraciones

Dado que se desconoce el grado y duración de protección que confiere Evusheld®, si tras recibir este fármaco la persona desarrolla síntomas compatibles con COVID-19, se debe realizar una prueba diagnóstica para descartar infección. Si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo, la persona puede recibir cualquiera de los tratamientos disponibles para COVID-19 siempre que cumplan los criterios e indicación para ello.

La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld® se realizará según valoración médica individualizada.

La evidencia reciente sugiere que la vacunación y la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no son excluyentes una de la otra y se recomienda administrar anticuerpos monoclonales a partir del día 15 tras la vacunación^{16,44,45,46}. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld®^{18,45}.

Es importante recordar a las personas con alto grado de inmunosupresión que es fundamental mantener 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.

4. Recomendaciones

En el momento actual, Evusheld® sigue siendo el único fármaco autorizado para profilaxis preexposición de COVID-19 que ha mostrado eficacia frente a la variante ómicron.

Son potenciales candidatas a recibir Evusheld® para prevención, las personas con 12 y más años que pesen al menos 40 kg con alto grado de inmunosupresión. También son candidatas aquellas personas con un alto riesgo de padecer enfermedad grave en las que no es posible completar la pauta de vacunación, ya sea por tener contraindicada la vacunación frente a COVID-19 o por haber desarrollado reacciones adversas graves asociadas a la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 (ver apartado 2 sobre personas candidatas a Evusheld®).

Cabe señalar la importancia de alcanzar la mejor respuesta inmune posible frente a COVID-19 en estas personas con alto grado de inmunosupresión. Además de valorar la administración de anticuerpos monoclonales, debería optimizarse la administración de dosis adicionales de vacuna en esta población. Este fármaco es una herramienta adicional para la prevención de COVID-19 en poblaciones en riesgo y no debe reemplazar la vacunación, que sigue siendo la herramienta de elección para prevenir complicaciones de COVID-19.

La experiencia de uso previa con este fármaco muestra que, frente a variantes susceptibles, el uso de Evusheld® se asocia con una protección frente a infección por SARS-CoV-2 en la población con alto grado de inmunosupresión. Si bien la evidencia actual muestra que posiblemente este fármaco no proporcione protección frente a las nuevas variantes circulantes (incluyendo BQ.1 y BQ.1.1), no debe descartarse la posible circulación posterior de variantes que pudieran ser susceptibles a Evusheld® como ha ocurrido previamente cuando empezó a circular la variante BA.2.

Dada la evidencia reciente, basada en datos de estudios *in-vitro*, la decisión sobre el uso de Evusheld® debe tener en cuenta no solo el riesgo individual de infección y de desarrollar enfermedad grave de COVID-19, sino también la información sobre las características de variantes circulantes y los patrones de sensibilidad a los mismos. Se recomienda consultar la última información disponible al respecto: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/> o <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>. BQSe seleccionarán a las personas candidatas a recibir Evusheld® para profilaxis preexposición por valoración clínica individualizada del beneficio-riesgo de administrar este fármaco incluyendo las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión, el riesgo individual de infección y el riesgo de desarrollar enfermedad grave de COVID-19.

Se revisa la posología de administración de Evusheld® a 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) para nuevos pacientes que aún no han recibido Evusheld®. Las personas que han recibido hasta la fecha Evusheld® según las recomendaciones anteriores, es decir 300 mg (150 mg de tixagevimab/150 mg de cilgavimab), se les administrará 300 mg (150 mg de tixagevimab/ 150 mg de cilgavimab si han pasado ≤ 3 meses desde la dosis inicial) o 600 mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab si han pasado más de 3 meses desde la dosis inicial.

Las personas que recibieron Evusheld® y mantienen la indicación del fármaco deberán recibir otra dosis de 600mg (300 mg de tixagevimab/ 300 mg de cilgavimab) a partir de los 6 meses después de la primera administración. Se revisará la necesidad de administración de dosis posteriores.

La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld® se realizará según valoración médica individualizada. Este fármaco es una



herramienta adicional para la prevención de COVID-19 en poblaciones en riesgo y no debe reemplazar la vacunación, que sigue siendo la herramienta de elección para prevenir complicaciones de COVID-19.

Las vacunas COVID-19 pueden administrarse en cualquier momento después de la administración de Evusheld®. En el caso de que la persona haya recibido recientemente una dosis de vacuna COVID-19, Evusheld® se podrá administrar a partir del día 15 tras esta vacunación.

Es importante recordar a las personas con alto grado de inmunosupresión que es fundamental mantener 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.

5. Referencias bibliográficas

- ¹ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 11. Febrero 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
- ² Kamar N, Abravanel F, Marion Om, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030
- ³ Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Oct 28;28(2):163–77. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036. Epub 2021 Nov.
- ⁴ Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, et al. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2022 Jan 11: L21-0598. doi: 10.7326/L21-0598. Epub 2022 Jan 11.
- ⁵ Parker EPK, Desai S, Marti M, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet Global Health*. 2022 Mar;10(3):e326-e328. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3
- ⁶ 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
- ⁷ European Medicines Agency (EMA). Evusheld Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_es.pdf
- ⁸ European Medicines Agency (EMA). Press release. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld. 24.03.2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld>
- ⁹ 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
- ¹⁰ European Medicines Agency (EMA). ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. 09.12.2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf
- ¹¹ Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 20: NEJMoa 2116620. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20.
- ¹² European Medicines Agency (EMA). Evusheld European Public Assessment Report (EPAR) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹³ ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04625725, Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. (PROVENT); 2020 Nov Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>



-
- ¹⁴ European Medicines Agency (EMA). Evusheld assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005788/II/0001. 15.09.2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evusheld-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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>
- ¹⁷ Hall E. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). February 4, 2022 Meeting. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/08-COVID-Hall-508.pdf>
- ¹⁸ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pre-exposure Prophylaxis with Evusheld. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/pre-exposure-prophylaxis.html>
- ¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). At a glance. COVID-19 Vaccination Schedule for People Who Are Moderately or Severely Immunocompromised. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/covid-19-vaccschedule-at-a-glance-508.pdf>
- ²⁰ Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(12):1654 e1- e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>
- ²¹ Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, et al. Association between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2022. Jul 29:ciac625. doi: 10.1093/cid/ciac625. Epub ahead of print.
- ²² Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. *MedRxiv Preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716>
- ²³ Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *MedRxiv Preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.07.22281786>
- ²⁴ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 12.12.2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20221212.pdf
- ²⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant sub-lineage BQ.1 in the EU/EEA. 21.10.2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/spread-sars-cov-2-omicron-variant-sub-lineage-bq1-eueea>
- ²⁶ Tuekprakhon A, Nutali R, Dijokaite-Guraliuc, et al. Antibody Escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from Vaccine and BA.1 Serum. *Cell.* 2022 Jul 7;185(14):2422-2433.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005. Epub 2022 Jun 9.
- ²⁷ Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y. Epub 2022 Jun 17.
- ²⁸ Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):603-608. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w. Epub 2022 Jul 5.
- ²⁹ Touret F, Baronti C, Pastorino B, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep.* 2022 Jul 23;12(1):12609. doi: 10.1038/s41598-022-16964-z.



-
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.* 2022 Nov 21:2022.11.17.516888. doi: 10.1101/2022.11.17.516888.
- ³² 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
- ³³ 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.
- ³⁴ Stanford University. Coronavirus antiviral and resistente Database. Table 1 Virus variants and spike mutation vs monoclonals antibodies. [Consultado 29 noviembre 2022]. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>.
- ³⁵ Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *MedRxiv Preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.23.517532>
- ³⁶ Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale (COSV). Note du 28 mars 2022. Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la Covid-19 Disponible en : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_note_du_28_mars_2022_-_adaptation_des_recommandations_de_protection_des_personnes_profondement_immunodeprimees_contre_la_covid-19.pdf
- ³⁷ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La CTS Amplia i Criteri di Prescrizione di Evusheld per la Profilassi Pre-Esposizione Nei Soggetti ad Alto Rischio di Malattia Severa COVID-19. 09.06.2022. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/-/la-cts-amplia-i-criteri-di-prescrizione-di-evusheld-per-la-profilassi-pre-esposizione-nei-soggetti-ad-alto-rischio-di-malattia-severa-covid-19>
- ³⁸ Focosi D, Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *Viruses.* 2022 Sep 9;14(9):1999. doi: 10.3390/v14091999.
- ³⁹ Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022 Dec;22(12):3130-3136. doi: 10.1111/ajt.17128. Epub 2022 Jul 1.
- ⁴⁰ National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Prevention of SARS-CoV-2 Infection. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-evusheld-for-prep/>
- ⁴¹ Haute Autorité de Santé (HAS). EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304020/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab
- ⁴² Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin n° 46. 17.11.2022. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/46/Art_01.html
- ⁴³ Government of Canada. Product Monograph Evusheld. Disponible en: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/evusheld-pm-en.pdf>
- ⁴⁴ Hall E. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). February 4, 2022 Meeting. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-02-04/08-COVID-Hall-508.pdf>
- ⁴⁵ Institut national de santé publique du Québec. Intervalle entre l'utilisation du tixagévimab/cilgavimab (EvusheldMC) en prophylaxie préexposition et la vaccination contre la COVID-19. 21.06.2022. Disponible en: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3218-intervalle-evusheld-covid>
- ⁴⁶ Government of Canada. COVID-19 vaccine: Canadian Immunization Guide. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-26-covid-19-vaccine.html>