

Recomendaciones de utilización de Evusheld para la prevención de COVID-19

Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 17 de junio de 2022.

*Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y revisado por FACME**

1. Introducción

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' (de aquí en adelante Recomendaciones de uso de Evusheld). Posteriormente, el 1 de marzo 2022 y el 18 de marzo 2022, se revisaron y aprobaron de nuevo por la CSP¹. El 15 de marzo 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 la Comisión Europea autorizó la comercialización de Evusheld para profilaxis preexposición de COVID-19 en 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)^{2,3}.

Evusheld, una combinación de los anticuerpos monoclonales cilgavimab y tixagevimab, ha sido incluido en la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España⁴, 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 protegidos frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2^{5,6,7}. La administración de este fármaco proporciona, mediante una inmunización pasiva, protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.

Cabe recordar que el 7 de septiembre 2021, se recomendó la administración de dosis adicionales para completar la primovacunación en los pacientes incluidos en el grupo 7 y para las personas sometidas a ciertas terapias que cursan con alto grado de inmunosupresión^{8,9} (ver Actualizaciones 9¹⁰, 9 modificada¹¹ y 10¹² de la Estrategia). Por último, en la reunión de la CSP del 13 de enero de 2022, se acordó administrar una dosis de recuerdo a estos grupos de población (grupo 7 y personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores) a los 5 meses de recibir la dosis adicional¹³.

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.

Hasta la fecha de este documento, Evusheld se ha utilizado en España de acuerdo a las 'Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19'¹, donde se define que las personas candidatas son las adultas con 18 o más años

* 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)



de edad con condiciones que inducen alto grado de 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. Las condiciones de riesgo candidatas a recibir Evusheld establecidas en este documento son: receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, receptores de trasplante de órgano sólido, ciertas inmunodeficiencias primarias, cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia o que han recibido tratamiento con fármacos inmunosupresores (anti-CD20 o belimumab) en los 3 meses anteriores (6 meses en caso de rituximab). Además, son también candidatas a recibir Evusheld las personas con 18 o más años de edad que tienen contraindicada la vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2¹.

Asimismo, se estableció un esquema para la selección de personas con condiciones de riesgo a recibir Evusheld basado en la realización de serologías (anticuerpos frente a proteína S) para confirmar la respuesta inadecuada a la vacunación. Para más detalle consultar Anexo 1 del documento 'Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19'¹.

Cabe señalar que Evusheld se recomienda también en países de nuestro entorno, como EEUU¹⁴, Francia^{15,16,17}, Alemania¹⁸, Austria¹⁹, Israel²⁰ o Reino Unido²¹.

El escenario actual ha cambiado, Evusheld es ahora un medicamento autorizado en la Unión Europea^{2,3}, 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. Asimismo, tras tres meses de experiencia de uso en España puede haber diversos aspectos que están dificultando que las personas con inmunosupresión que no han respondido adecuadamente a la vacunación no se estén beneficiando de la inmunización pasiva que proporciona este medicamento.

Por todo ello, se considera necesario modificar las Recomendaciones de utilización de Evusheld, tanto las personas candidatas como el esquema a seguir para su selección con el fin de garantizar un acceso rápido y simplificado a la inmunización pasiva para la prevención de enfermedad grave por COVID-19 en las personas mencionadas.

En este documento se describe el fármaco Evusheld (cilgavimab/tixagevimab), su mecanismo de acción, al igual que datos de eficacia y seguridad como uso en profilaxis preexposición (todo ello estaba incluido también en el documento anterior de Recomendaciones de uso de Evusheld¹) y se revisan los criterios para la selección de las personas candidatas.

2. Descripción de Evusheld (cilgavimab/tixagevimab)

Evusheld^{2,22} (AZD7442) 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. Estos anticuerpos monoclonales fueron aislados por la Universidad de Vanderbilt y, posteriormente, han sido optimizados por AstraZeneca (titular de la autorización de comercialización) para aumentar su vida media²³. Tanto cilgavimab y tixagevimab se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al

[†] <https://mse-piloto-info.aemps.es/mse/login>

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 células²⁴.

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 \geq 60 años, alguna comorbilidad o enfermedad crónica pre-existente (como obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal o insuficiencia hepática), estar inmunodeprimidos, tener contraindicada la vacunación o un mayor riesgo de adquirir infección por SARS-CoV-2. 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^{2,25,26}. No se dispone de datos de eficacia y seguridad de administración de dosis repetidas.

Este ensayo clínico ha incluido 5.197 participantes (3.460 en el grupo de Evusheld y 1.737 en el grupo de placebo). El 43% de los participantes tenían \geq 60 años, el 43% eran mujeres y el 77,5% de los participantes tenían comorbilidades asociadas a mayor riesgo desarrollar enfermedad grave por COVID-19 o menor respuesta inmune tras la vacunación^{2,25}.

El análisis primario incluyó a 5.172 participantes (3.441 recibieron Evusheld y 1.731 recibieron placebo). Se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del riesgo relativo de enfermedad sintomática positiva por RT-PCR para el SARS-CoV2 del 77% (95% IC: 46-90) en base a una incidencia de eventos en brazo de Evusheld y placebo del 0,2% y 1%, respectivamente, y tras un seguimiento de 3 meses (rango de 3 a 166 días)^{2,25}. En un segundo análisis, tras un seguimiento medio de 196 días, se obtuvieron resultados consistentes con el objetivo primario del estudio, el riesgo de enfermedad sintomática se redujo en 83,83% (95% IC: 66-91)²⁵. No se ha notificado ningún caso de enfermedad grave en el grupo de Evusheld frente a 5 casos en el grupo placebo. Tampoco se han notificado fallecimientos relacionados con COVID-19 en el brazo de Evusheld frente a 2 fallecimientos relacionados con COVID-19 en el grupo de placebo^{27,28}.

En cuanto a la seguridad, según los datos obtenidos del informe público de evaluación del medicamento (EPAR)²⁵ 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 gravedad. La reactogenicidad 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 seguimiento²⁵.

El ensayo clínico sigue activo, con la fase de selección finalizada, pero se está realizando un seguimiento de 15 meses²⁶.

Actividad neutralizante frente a la variante 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. Por ello, es importante conocer la actividad neutralizante de estos fármacos frente a las diferentes variantes conocidas catalogadas como de preocupación (VOC) y de interés (VOI).

Desde diciembre 2021 la variante dominante en España es la variante ómicron (B.1.1.529)^{29,30}. 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^{22,31,32,33,34,35,36}. Estos datos se incluyeron en el documento anterior de Recomendaciones de uso de Evusheld¹.

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)³⁰. 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 variante³⁷.

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 Europa³⁰. Se desconoce cómo va a evolucionar el escenario de las diferentes variantes en España. Un estudio reciente (en fase *pre-print*) estudió la actividad neutralizante *in-vitro* usando pseudovirus 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 respectivamente³⁸.

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 técnica².

3. Principales cambios en las Recomendaciones

- Personas candidatas:

Evusheld se ha autorizado por la Comisión Europea a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg^{2,25}. Por ello, se considera conveniente ampliar la edad de las personas candidatas a Evusheld en España.

Asimismo, inicialmente se estableció un listado restringido de condiciones de riesgo candidatas a recibir Evusheld por orden de prioridad¹. Sin embargo, teniendo en cuenta la disponibilidad del medicamento, se considera conveniente ampliarlo a cualquier persona con alto grado de inmunosupresión, ya sea debido a una patología o a un tratamiento, teniendo en cuenta el criterio clínico individualizado.

- Esquema para la selección de personas con condiciones de riesgo a recibir Evusheld:

La evidencia reciente sugiere que la vacunación y la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales no son exclusivas una de la otra. Los datos científicos recientes, unidos a la experiencia adquirida frente al virus del Ebola³⁹, sugieren que, pasados quince días tras la administración de anticuerpos monoclonales, el riesgo de neutralización de la proteína antigénica de la vacuna es bajo¹⁷. Por otra parte, se recomienda iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales a partir del día 15 tras la vacunación^{17,22,40}.

Asimismo, 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.

Por todo ello, además de valorar la cuantificación de los títulos de anticuerpos frente a la proteína S, se propone tener en cuenta el grado de inmunosupresión del paciente. Es decir, la interpretación del resultado de la serología tendrá que llevarse a cabo junto con las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección.

4. Personas candidatas a recibir Evusheld en España

Son potenciales candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales en Evusheld las personas de 12 y más años que pesen al menos 40 kg con condiciones que cursan con alto grado de inmunosupresión, ya sea debido a una patología o a un tratamiento, que no responden adecuadamente a la vacunación. Otro grupo a considerar son aquellas personas en las que no es posible completar la pauta de vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 (descritas a continuación en el punto 6).

A continuación, se incluyen las condiciones de riesgo candidatas a recibir este medicamento:

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 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 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.

5. Esquema para la selección de personas candidatas

Como se ha comentado anteriormente, se seleccionarán las personas de 12 y más años de edad que pesen al menos 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[§]:** 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 diagnóstico de la infección. Se valorará la respuesta como se indica en el párrafo anterior.

Las personas descritas en el punto 6 del apartado anterior que no tienen inmunosupresión y que han pasado la infección recientemente, podrán recibir Evusheld al menos 6 meses tras la infección.

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 para la valoración de la respuesta a la vacunación.

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 realizar estudio serológico si no tienen inmunosupresión.

[‡] Se considera respuesta adecuada a la vacunación, cuando el título de anticuerpos frente a la proteína S es superior a 260 BAU/ml.

[§] Se considera respuesta inadecuada a la vacunación, cuando un título de anticuerpos frente a la proteína S es inferior a 260 BAU/ml.

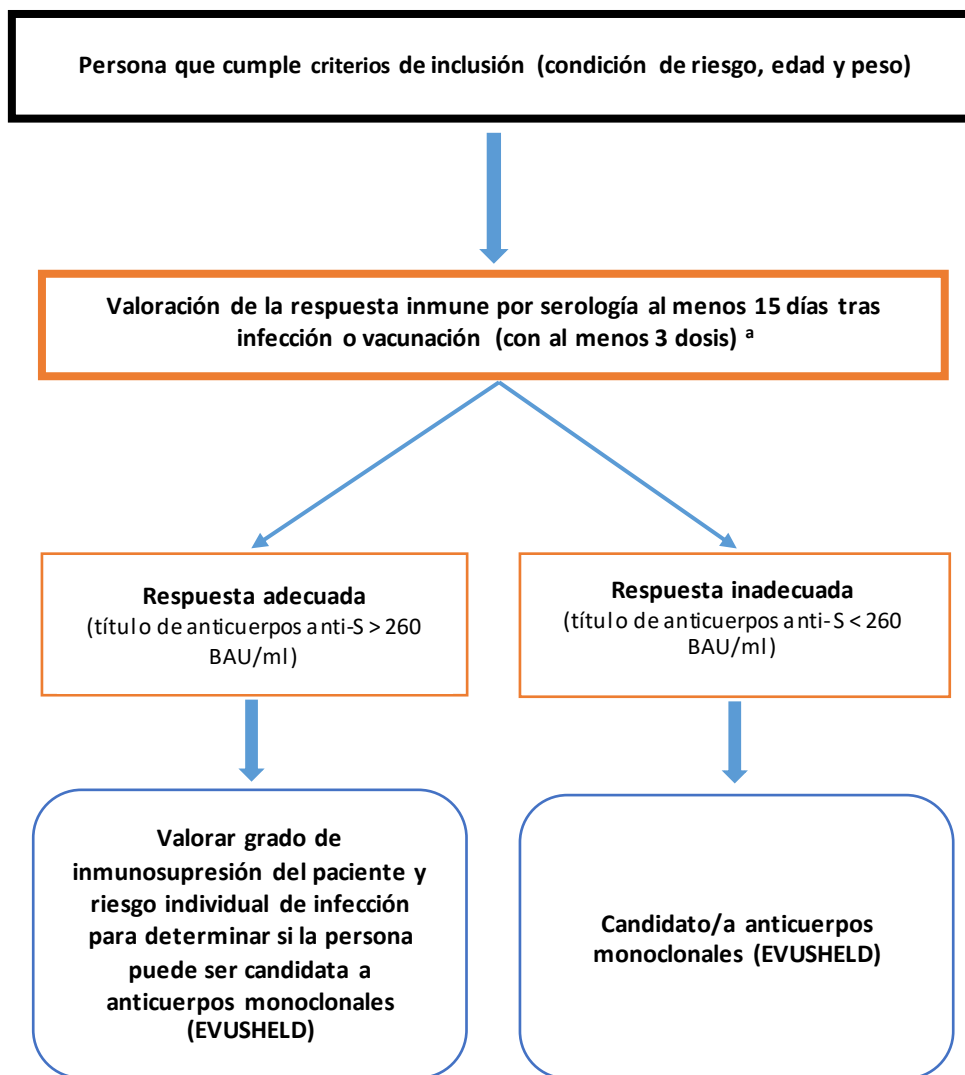


6. Recomendaciones

Son potenciales candidatas a recibir Evusheld las personas con 12 y más años que pesen al menos 40 kg con alto grado de inmunosupresión y que no responden adecuadamente a la vacunación. 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 apartados 4 y 5 sobre personas candidatas a Evusheld y el esquema para su selección).

Cabe señalar la importancia de alcanzar la mejor respuesta inmune frente a COVID-19 posible en estas personas con alto grado de inmunosupresión. Ante una pobre respuesta a la vacunación, además de valorar la administración de anticuerpos monoclonales, debería optimizarse la administración de dosis adicionales de vacuna en esta población. Actualmente se recomienda la administración de una dosis adicional para completar la primovacunación y una dosis de recuerdo.

7. Flujograma para la selección de personas candidatas a recibir Evusheld (ver texto en apartados 4 y 5)



^a Excepto para las personas candidatas del [punto 6 \(apartado 4 del documento\)](#) que no tienen inmunosupresión, que serán seleccionadas directamente sin realizar un estudio serológico y si han pasado recientemente la infección, podrán recibir Evusheld a l menos 6 meses tras la infección.

8. 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/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf
- ² European Medicines Agency (EMA). Evusheld Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_es.pdf
- ³ European Medicines Agency (EMA). Nota de prensa. 24 marzo 2022. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-covid-19-medicine-evusheld>
- ⁴ 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
- ⁵ Kamar N, Abravanel F, Marion O 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
- ⁶ Galliche 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 ahead of print. PMID: 35020589; PMCID: PMC8595936
- ⁷ Caillard S, Thaunat 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 ahead of print. PMID: 35007148; PMCID: PMC8754215. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/L21-0598>
- ⁸ Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19. Aprobado por la CSP el 7 septiembre 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf
- ⁹ Recomendaciones de administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo frente a COVID-19 Aprobado por la CSP el 16 septiembre 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Historico_NotasCOVID-19/docs/Recomendaciones_dosis_adicionales.pdf
- ¹⁰ 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 9. Octubre 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf
- ¹¹ 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 9 modificada. Noviembre 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion9_Modificada_EstrategiaVacunacion.pdf
- ¹² 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 10. Diciembre 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion10_EstrategiaVacunacion.pdf



-
- ¹³ Próximos grupos a vacunar con dosis de recuerdo frente a COVID-19. Comisión de Salud Pública. 13 enero 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/CSP-Proximos_grupos_dosis_de_reuerdo_COVID_19.pdf
- ¹⁴ The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Tixagevimb Plus Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection. National Institutes of Health (NIH). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-evusheld-for-prep/>
- ¹⁵ EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab). Décision d'accès précoce. Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimb/cilgavimab
- ¹⁶ EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab). Modificación de l'autorisation d'accès précoce. Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324748/fr/evusheld-tixagevimb/cilgavimab-150-mg/-150-mg
- ¹⁷ Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. 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
- ¹⁸ Paul- Ehrlich-Institut. Coronavirus and COVID-19. Disponible en: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5 [Consultado el 23 febrero 2022].
- ¹⁹ BASG (Austrian Federal Office for Safety in Health Care). COVID-19 Treatment. <https://www.basg.gv.at/en/covid-19/covid-19-therapeutika#c23347> [Consultado el 23 febrero 2022].
- ²⁰ Ministry of Health Israel. Nota de Prensa. 15 febrero 2022. The Ministry of Health Has Instructed the HMOs to Vaccinated Immunosuppressed Individuals with AstraZeneca's Evusheld Vaccine. Disponible en: <https://www.gov.il/en/departments/news/15022022-02>
- ²¹ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Nota de Prensa. 17 marzo 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/evusheld-approved-to-prevent-covid-19-in-people-whose-immune-response-is-poor>
- ²² The U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimb co-packaged with cilgavimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- ²³ Astrazeneca. AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-request-for-emergency-use-authorization-for-covid-19-prophylaxis-filed-in-us.html>
- ²⁴ Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. Nat Microbiol 6, 1233–1244 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2>
- ²⁵ 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
- ²⁶ 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>
- ²⁷ AstraZeneca. New analyses of two AZD7442 COVID-19 Phase III trials in high-risk populations confirm robust efficacy and long-term prevention. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/new-analyses-of-two-azd7442-covid-19-phase-iii-trials-in-high-risk-populations-confirm-robust-efficacy-and-long-term-prevention.html>

-
- ²⁸ 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 ahead of print.
- ²⁹ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 17 de enero de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220117.pdf
- ³⁰ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 6 junio de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220606.pdf
- ³¹ Syed AM, Ciling A, Khalid MM, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268048v3>
- ³² VanBlargan LA., Errico JM, Halfmann PJ et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>
- ³³ Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):467-484.e15. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046. Epub 2022 Jan 4.
- ³⁴ Nota de Prensa AstraZeneca. 16 diciembre 2021. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in independent FDA study. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html>
- ³⁵ Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- ³⁶ Boschi C, Colson P, Bancod A et al. Omicron variant escapes therapeutic mAbs including recently released Evusheld®, contrary to eight prior main VOC. *Clin Infect Dis*. 2022 Feb 16: ciac143. doi: 10.1093/cid/ciac143. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac143>
- ³⁷ Zhou H, Tada T, D Costa BM et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Variant Evades Neutralization by Therapeutic Monoclonal Antibodies. *MedRxiv Preprint*. doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.15.480166v2.article-info>
- ³⁸ Cao Y, Yisimayi A, Jian F et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *MedRxiv Preprint*. doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.04.30.489997v1>
- ³⁹ Cross RW, Bornholdt ZA, Prasad AN et al. Prior vaccination with rVSV-ZEBOV does not interfere with but improves efficacy of postexposure antibody treatment. *Nat Commun*. 2020 Jul 27;11(1):3736. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385100/pdf/41467_2020_Article_17446.pdf
- ⁴⁰ 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>