

Protocolo para la solicitud, distribución, administración y registro de Evusheld en Castilla y León como profilaxis preexposición frente a COVID-19.

Actualización 10 de noviembre de 2022

Introducción

Evusheld es una combinación de dos anticuerpos monoclonales (cilgavimab y tixagevimab) que ha sido incluido en la [Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España](#) con el objetivo de 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. 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 de 2022 y el 18 de marzo de 2022, se aprobaron y se revisaron de nuevo por la CSP.

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 de 2022.

El 25 de marzo de 2022, 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).

La disponibilidad de dosis de Evusheld sigue siendo limitada, por lo que la distribución a los centros hospitalarios se continúa realizando directamente por parte del laboratorio titular, con un mecanismo de control por la AEMPS, a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

Con fecha 17 de junio de 2022, la Comisión de Salud Pública aprobó la actualización de las [Recomendaciones de utilización de Evusheld para la prevención de COVID-19](#), elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y revisado por FACME. Se actualizaron tanto en lo relativo a las personas candidatas como al 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 el documento de [Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España](#), aprobado por la Comisión de Salud Pública el 22 de septiembre de 2022, se incluyó una nueva recomendación, que las

personas con alto grado de inmunosupresión que recibieron Evusheld y mantienen la indicación del fármaco, reciban otra dosis del fármaco a partir de los 6 meses después de la primera administración.

Además, el 16 de septiembre de 2022 la EMA ha autorizado la utilización de Evusheld para el **tratamiento** de adultos y adolescentes, a partir de 12 años y que pesen al menos 40 kg, con COVID-19, que no requieren oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. La dosis para tratamiento es de 600 mg (300 mg de tixagevimab + 300 mg de cilgavimab).

Por último, el 2 de noviembre de 2022 la AEMPS ha actualizado los [Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2](#).

En este documento, se incorporan las actualizaciones relativas al uso de Evusheld en el Protocolo para la solicitud, distribución, administración y registro de Evusheld en Castilla y León como profilaxis preexposición frente a COVID-19, de fecha 8 de abril y actualizado el 17 de junio de 2022.

1. Personas candidatas a recibir Evusheld

Son potenciales candidatas para recibir la combinación de anticuerpos monoclonales, 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.

Las condiciones de riesgo de las personas candidatas a recibir este medicamento son las siguientes:

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.

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

2. Selección de personas candidatas

El umbral del título de anticuerpos frente a la proteína S de 260 BAU/ml, considerado antes como requisito para demostrar una respuesta inadecuada a la vacunación, actualmente debe considerarse orientativo e indicativo de una pobre respuesta a la vacunación.

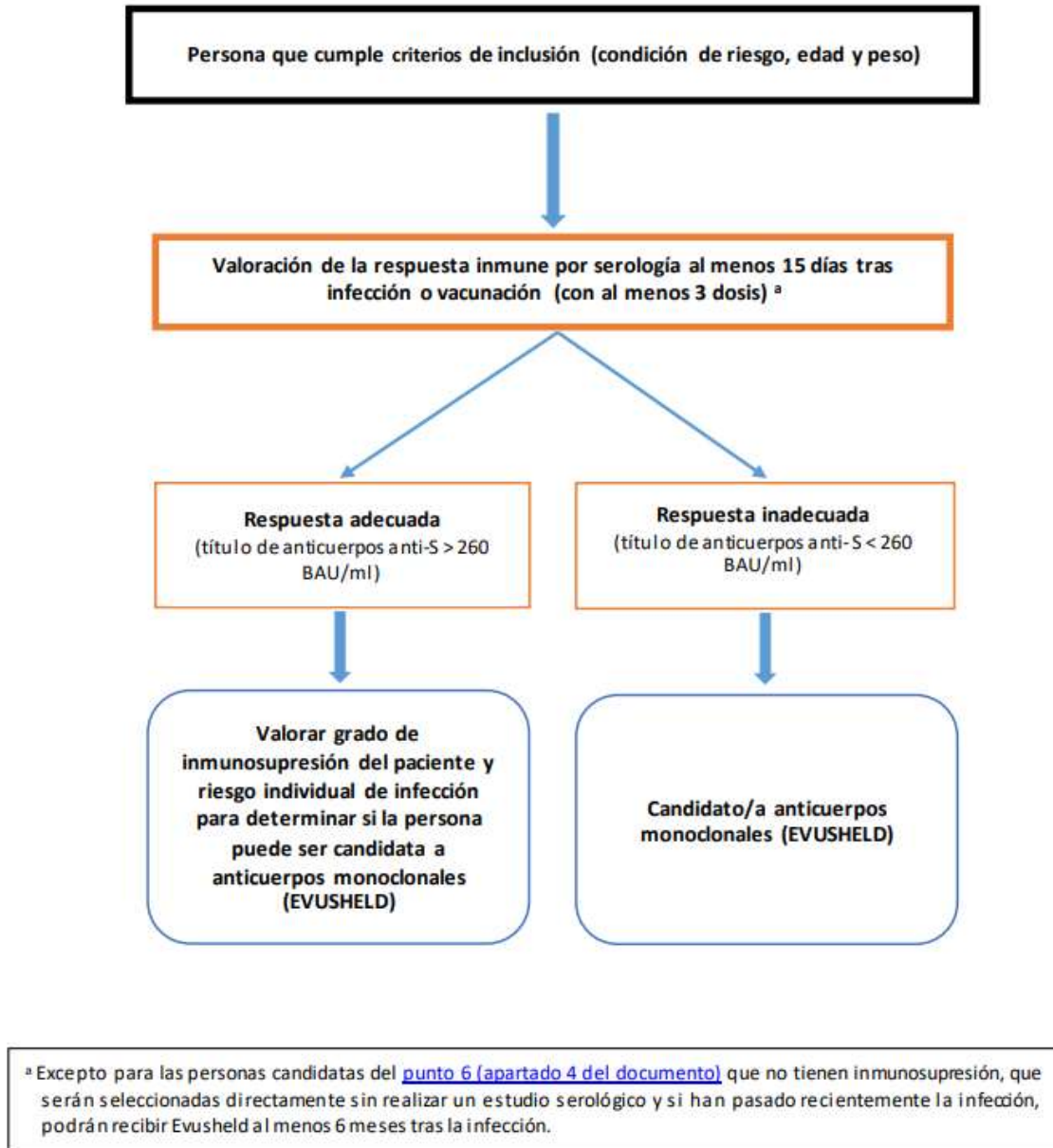
Además de valorar la cuantificación de los títulos de anticuerpos frente a la proteína S, se debe tener en cuenta el grado de inmunosupresión del paciente. Es decir, la interpretación del resultado de la serología tendrá que llevarse a cabo junto con las características del paciente en cuanto a su grado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

Se deben seleccionar las personas de 12 y más años 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 vacuna frente a COVID 19. 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 candidata a terapia con anticuerpos monoclonales.
- **Respuesta inadecuada a la vacunación:** La persona es candidata a terapia con anticuerpos monoclonales.

Las personas descritas en el punto 6 del apartado anterior en las que no es posible completar la primovacunación 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.



3. Disponibilidad y utilización de dosis en Castilla y León

En el reparto por CCAA, a Castilla y León se le asignaron **un total de 1.564 dosis**. Hasta la fecha de elaborar esta actualización, 8 de noviembre de 2022, se han solicitado un total de 993 dosis.

Se ha realizado la siguiente distribución en los hospitales de la Comunidad. La tabla se ha actualizado incluyendo un hospital privado que ha solicitado dosis de Evusheld para profilaxis preexposición de COVID-19. Las dosis asignadas a este hospital se han detraído del hospital público al que corresponde por su área de influencia.

Paseo de Zorrilla, 1 – 47007 Valladolid – Teléfono 983 41 36 00 – fax 983 41 37 44 - <http://www.jcyl.es>



DISTRIBUCIÓN DE DOSIS DE EVUSHELD EN CASTILLA Y LEÓN					
HOSPITAL	Nº DOSIS ASIGNADAS	Nº DOSIS RECEPCIONADAS	FECHA RECEPCIÓN	Nº DOSIS ADMINISTRADAS	Nº DOSIS DISPONIBLES
CAU ÁVILA	104	104	05/05/2022	60	44
CAU BURGOS	200	100	06/05/2022	72	128
		100	21/07/2022		
HOSPITAL SANTOS REYES DE ARANDA DE DUERO	15	5	05/07/2022	1	14
HOSPITAL SANTIAGO APÓSTOL DE MIRANDA DE EBRO	15	0		0	15
CAU LEÓN	265	20	30/06/2022	13	237
		30	14/10/2022		
HOSPITAL DEL BIERZO	40	2	03/06/2022	9	31
		10	13/06/2022		
		28	21/07/2022		
CAU PALENCIA	105	7	12/07/2022	23	82
		20	22/07/2022		
CAU SALAMANCA	220	10	26/04/2022	122	98
		20	16/06/2022		
		45	28/06/2022		
		60	13/07/2022		
		15	06/09/2022		
CAU SEGOVIA	100	10	15/06/2022	22	78
		10	17/06/2022		
		5	14/10/2022		
		10	20/10/2022		
CAU SORIA	50	25	28/04/2022	12	38
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID	145	80	05/07/2022	25	120
HOSPITAL MEDINA DEL CAMPO	15	2	28/07/2022	0	15
HOSPITAL RIO HORTEGA DE VALLADOLID	160	160	06/05/2022	27	133
HOSPITAL RECOLETAS CAMPO GRANDE (VA)	15	0		0	15
CAU ZAMORA	115	20	12/05/2022	34	81
		40	08/08/2022		
		55	08/09/2022		
	1.564	993		420	1.155

Hasta la fecha de elaboración de esta actualización, las 420 dosis que se han registrado se han administrado a pacientes con las siguientes indicaciones:

INDICACIÓN	Nº PERSONAS
CÁNCER DE ÓRGANO SÓLIDO Y QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA	20
CONTRAIND VAC COVID-19 Y MUY ALTO RIESGO ENF GRAVE	9
HEMOPATIAS MALIGNAS	1
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	11
TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO	75
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS O CAR-T	45
TRATAMIENTO CON INMUNOMODULADOR BIOLÓGICO	252
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR-INMUNOMODULADOR	3
NO FIGURA INDICACIÓN*	4
Total	420

4. Solicitud, recepción y conservación de Evusheld

Evusheld se sigue distribuyendo exclusivamente a centros hospitalarios previa petición a través de sus Servicios de Farmacia Hospitalaria.

La solicitud por parte de los Servicios de Farmacia Hospitalaria debe hacerse a la AEMPS a través de la aplicación de “**Medicamentos en Situaciones Especiales**” (MSE).

La solicitud se puede hacer para el número total de dosis que se hayan indicado desde la Dirección General de Salud Pública o en cantidades fraccionadas, según se considere en cada centro.

La AEMPS (MSE) autorizará la distribución a los hospitales y comunicará a AstraZeneca las solicitudes recibidas para que puedan procesar la solicitud y realizar los envíos pertinentes.

Las dosis solicitadas se envían a cada hospital desde AstraZeneca. Serán recepcionadas por el correspondiente Servicio de Farmacia Hospitalaria, firmando el albarán de entrega por una persona autorizada del Servicio.

Deberá enviarse copia de este albarán a:

- La Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad (dgsp@sanidad.gob.es) con copia al Área de Programas de Vacunación (vacunas@sanidad.gob.es).
- La Dirección General de Salud Pública de Castilla y León (dgsp@jcy.es) y el Servicio de Epidemiología (epidemiologia@jcy.es).

Además, en los hospitales públicos de SACYL, las dosis recibidas deberán grabarse en el módulo almacén de VACU y en el sistema de información de farmacia, FARMATOOLS.

La compra de Evusheld se ha realizado a nivel central, es decir, han sido adquiridas por el Ministerio de Sanidad. Del transporte se hace cargo AstraZeneca. Por tanto, los hospitales no tienen que pagar nada ni deberían recibir ninguna factura, aunque en el albarán que les entregan aparezca el precio.

El fármaco se presenta en cajas que contienen dos viales:

- Tixagevimab, solución inyectable (tapa del vial de color gris oscuro);
- Cilgavimab, solución inyectable (tapa blanca del vial).

El medicamento se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Con fecha 8 de noviembre de 2022, AstraZeneca ha compartido con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) datos adicionales de estabilidad para evaluar la posible extensión de la fecha de caducidad de los lotes adquiridos y que se encuentran actualmente en España. **Teniendo en cuenta la evaluación de los datos presentados la fecha de caducidad de los lotes CAAH, CAAK, CAAL, CAAM, adquiridos por el Ministerio de Sanidad, puede extenderse hasta el 31/01/2023 (24 meses).**

5. Selección de pacientes

La selección y valoración individualizada de los pacientes candidatos se realizará por los servicios de Medicina Preventiva en coordinación con los servicios clínicos responsables de los pacientes.

Deberá establecerse un circuito en cada hospital para disponer del resultado de la serología en los tiempos recomendados.

No es necesario realizar consentimiento informado ni seguimiento específico de los pacientes que reciban Evusheld.

6. Administración

La administración de Evusheld® se realizará por parte del servicio que se establezca en cada hospital.

La dosis recomendada para profilaxis preexposición es de 300 mg de la combinación de tixagevimab y cilgavimab, que se presenta en dos inyecciones separadas de 1,5 ml cada una, con 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab.

Tixagevimab y cilgavimab deben administrarse por vía intramuscular en diferentes sitios de inyección, preferiblemente una en cada uno de los músculos glúteos.

Después de la administración, los pacientes deben ser vigilados durante al menos 30 minutos.

El intervalo recomendado entre la administración de una dosis de vacuna frente a COVID 19 y Evusheld es de al menos 15 días.

Dosis de recuerdo

Se recomienda que las personas con alto grado de inmunosupresión que recibieron Evusheld y mantienen la indicación del fármaco, **reciban otra dosis del fármaco a partir de los 6 meses de la primera administración.**

La administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a COVID-19 en las personas que reciben Evusheld se realizará según valoración médica individualizada. Las vacunas COVID-19 pueden administrarse a la vez o en cualquier momento después de la administración de Evusheld.

7. Registro de las dosis administradas

Las dosis administradas de Evusheld **deben quedar registradas de forma adecuada**.

En el caso de los hospitales públicos, las dosis administradas deberán registrarse en VACU, indicando fecha, lote y motivo de administración. Esta actividad será realizada por los Servicios de Medicina Preventiva, quienes disponen de acceso a VACU.

Debe marcarse una de las condiciones de riesgo mencionadas en las recomendaciones de uso:

1. Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o de terapias celulares CART-T.
2. Receptores de trasplante de órgano sólido (TOS).
3. Inmunodeficiencias primarias.
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos.
5. Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica.
6. Contraindicación vacunación frente a COVID-19 y con muy alto riesgo de enfermedad grave.
7. Inmunosupresión de alto grado por criterio clínico.

Las dosis registradas en VACU se envían telemáticamente al registro de vacunaciones e inmunizaciones de la Dirección General de Salud Pública de Castilla y León, REVA, de igual forma que las vacunas COVID-19.

8. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En el estudio PROVENT, los participantes del grupo de EVUSHELD sufrieron eventos adversos cardiovasculares más graves que los del grupo de placebo (0,7% frente a 0,3%), en particular, eventos coronarios (p. ej., infarto de miocardio). Se ha observado un desequilibrio menor para los eventos tromboembólicos graves (0,5% frente a 0,2%), en particular la embolia pulmonar. La mayoría de los sujetos tenían factores de riesgo cardiovascular y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular que podrían explicar la ocurrencia de tales eventos. No se ha establecido una relación causal entre EVUSHELD y estos eventos. No obstante, debido a estos hallazgos, la Ficha Técnica del producto recomienda que en personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares o tromboembólicos se considere el beneficio-riesgo de la administración de EVUSHELD frente a la enfermedad por COVID-19.
- Durante el embarazo solo debe usarse si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para la madre y el feto. No hay datos disponibles en embarazo y lactancia.

9. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Personas con antecedente de reacción alérgica grave demostrada al **polisorbato 80**.

10. Comunicación de reacciones adversas

Evusheld lleva el distintivo **triángulo negro** que significa que este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Es importante notificar todas las sospechas de reacciones adversas que ocurran tras su administración, sobre todo si se trata de reacciones desconocidas.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Esta notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano se realiza on-line en la página web: <https://www.notificaram.es>

El nombre y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados.

Hasta el momento, no se han notificado casos de reacciones adversas en Castilla y León. En el resto de España se han notificado 12 casos: 6 de ellos graves (arritmias cardíacas, infecciones e infestaciones, pirexia y trastorno de la regulación de la temperatura) y 6 leves (mareo y vértigos, parestesia, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

11. Referencias

- Ficha técnica EVUSHELD.
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1221651001/FT_1221651001.pdf
- Recomendaciones de utilización de Evusheld para la prevención de COVID-19. (Correcciones) 27 de junio de 2022.
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_uso_Evusheld.pdf
- Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 22 de septiembre de 2022.
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Covid_VF.pdf
- Evusheld: EPAR - Información de producto (PDF/365.72 KB) 16/09/2022 Evusheld - EMEA/H/C/005788 - II/000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_en.pdf



- Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
- Al-Obaidi MM et al. The prevention of COVID-19 in high-risk patients using tixagevimab-cilgavimab (Evusheld): Real-world experience at a large academic center. *Am J Med.* 2022 Sep 28:S0002-9343(22)00637-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.08.019. Epub ahead of print: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9519524/pdf/main.pdf>
- Nguyen Y et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Aug 1:S1198-743X(22)00383-4. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.015. Epub ahead of print. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9340091/pdf/main.pdf>
- Ocon AJ, Mustafa SS. Real-World Experience of Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in Rheumatologic Patients on Rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2022 Sep 20. doi: 10.1097/RHU.0000000000001907. Epub ahead of print. PMID: 36126256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126256/>
- Stuver R et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell.* 2022 Jun 13;40(6):590-591. doi: 10.1016/j.ccell.2022.05.007. Epub 2022 May 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9108069/pdf/main.pdf>