

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

PT 111-2023/V1/21032023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) en profilaxis previa a la exposición de COVID-19

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) como pandemia (1). El agente causal es el SARS-CoV-2 (coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave), el cual produce un cuadro clínico generalmente leve o moderado con síntomas inespecíficos (fiebre, tos, dolor de garganta, astenia, cefalea, vómitos y diarrea) que aparecen entre 2 y 14 días después de la exposición al virus. La enfermedad grave se relaciona con el síndrome de distrés respiratorio agudo, que cursa con disnea y puede requerir ventilación mecánica. La COVID-19 se asocia a una respuesta inflamatoria excesiva e inadecuada y a complicaciones tromboembólicas. Respecto al pronóstico, la mayoría de casos son leves o asintomáticos, mientras que la enfermedad moderada o grave se asocia a factores de riesgo como edad avanzada y comorbilidades (enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, inmunosupresión, cáncer, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad renal o hepática crónica). Además, tras la enfermedad aguda algunos pacientes continúan experimentando síntomas durante semanas o meses, lo que la OMS ha denominado afección posterior a la COVID (2).

En España, a 22 de diciembre de 2022 se han confirmado 13.651.239 casos de COVID-19 (3) y existe una elevada cobertura vacunal, de modo que el 92,9 % de la población mayor de 12 años ha recibido la pauta completa de vacunación (4). No obstante, algunos pacientes presentan una respuesta inmunitaria insuficiente tras la vacunación, que no logra proteger frente a la enfermedad grave. Estos casos se beneficiarían de una alternativa terapéutica para la prevención de la COVID-19, así como en aquellos que tengan contraindicada la vacunación por haber sufrido una reacción alérgica grave.

Además, desde el aislamiento de la cepa original de SARS-CoV-2 se han identificado diversas variantes de preocupación para la salud pública, que son aquellas más transmisibles, más virulentas o que pueden escapar, total o parcialmente, al efecto de los anticuerpos adquiridos tras la infección natural o la vacunación con variantes previas. En el momento de redacción de este informe, la variante ómicron es la predominante en España de forma casi exclusiva. Inicialmente se extendió el linaje BA.1, seguido del linaje BA.2; mientras que actualmente predominan los linajes BA.4 y BA.5, que representan entre el 84,9 y el 100%, mientras que el linaje BA.2 representa entre el 0 y el 14,2%, según los cribados aleatorios realizados en

noviembre de 2022 en España. Además, los linajes BQ.1 y BQ.1.1 han demostrado un rápido crecimiento y se espera que se conviertan en los linajes predominantes (5, 6). Estos linajes presentan mutaciones en la proteína de la espícula que se relacionan con una posible evasión de la respuesta inmune y con una disminución de la actividad *in vitro* de los anticuerpos monoclonales contra la COVID-19.

TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD®)

Evusheld 150 mg + 150 mg solución inyectable (AZD7442) es una combinación de dos fármacos, tixagevimab (AZD8895) y cilgavimab (AZD1061), y está indicado para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg. Aunque en este IPT solo se evalúa el uso en profilaxis, tixagevimab/cilgavimab también está indicado 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.

Se presenta en dos viales que contienen 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, respectivamente, los cuales se administran mediante dos inyecciones intramusculares consecutivas, separadas en diferentes lugares de inyección (preferiblemente en los músculos glúteos). De modo que el tratamiento en profilaxis consiste en una dosis única de tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg. No se requiere un ajuste de dosis en poblaciones especiales como edad avanzada, insuficiencia renal o hepática ni en adolescentes de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más. No se dispone de información en población pediátrica de menor edad o peso.

La posología autorizada es diferente en la indicación de profilaxis, donde se administran 150 mg de tixagevimab + 150 mg de cilgavimab, y la indicación de tratamiento, donde se administran 300 mg de tixagevimab + 300 mg de cilgavimab. Se ha planteado la posibilidad de intensificar la posología en profilaxis para hacer frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2. Por su parte, la agencia reguladora estadounidense (FDA) autorizó una dosis inicial de 300 mg + 300 mg para profilaxis en febrero de 2.022 y la readministración de 300 mg + 300 mg a los seis meses en junio de 2.022 (7). En el momento de redacción de este IPT, la EMA mantiene la posología original de 150 mg + 150 mg para profilaxis, indicando que no se dispone de información acerca de la eficacia y seguridad de la

administración de dosis repetidas. Por su parte, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó, el 15 de diciembre de 2022, una actualización de las recomendaciones de vacunación frente a la COVID-19 donde se revisa la posología de tixagevimab/cilgavimab para hacer frente a los linajes emergentes. La posología propuesta en profilaxis es de 300 mg + 300 mg de tixagevimab/cilgavimab, administrando una nueva dosis de 300 mg + 300 mg a los seis meses (8).

Farmacología

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales IgG1κ desarrollados a partir de las células B de pacientes convalecientes de COVID-19 y cuyas regiones Fc han sido modificadas para incrementar la semivida y reducir las funciones efectoras (mediante sustituciones YTE y TM, respectivamente). La reducción de las funciones efectoras se ha realizado para prevenir el riesgo de potenciación de la infección mediada por anticuerpos. Esto se logra al disminuir la unión las regiones Fc del fármaco a los receptores Fcγ de las células del sistema inmunitario y a la molécula C1q del sistema de complemento (10).

La acción farmacológica de tixagevimab/cilgavimab se debe a su capacidad neutralizante, ya que ambos anticuerpos se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Una vez unidos, impiden la interacción del virus con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2), lo que evita la entrada y posterior replicación del virus en las células (9).

Eficacia

La eficacia de tixagevimab/cilgavimab en profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 ha sido evaluada en base a un único estudio pivotal (PROVENT, D8850C00002) fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, para el que se reclutaron pacientes en Europa (28%) y en EE.UU. (72%). Los participantes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a una dosis de 150 mg de tixagevimab y una dosis de 150 mg de cilgavimab o placebo. Actualmente este estudio sigue en marcha y continúa recopilando datos de seguridad y eficacia (10, 11).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos (edad mayor o igual a 18 años), clínicamente estables, que presentasen un resultado negativo en una prueba serológica para el SARS-CoV-2 en el momento del cribado y que perteneciesen a uno de los siguientes grupos de riesgo:

- A. Riesgo incrementado de respuesta inadecuada a la vacunación: por edad superior o igual a 60 años, obesidad (índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²), insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal o hepática, inmunosupresión (trasplante de órgano

sólido o de médula ósea, inmunodeficiencia, VIH, uso de corticoides o de otros medicamentos inmunosupresores) o intolerancia a las vacunas para la COVID-19.

- B. Riesgo incrementado de infección por SARS-CoV-2: personal sanitario (incluidos los trabajadores de centros sanitarios de larga estancia), trabajadores industriales, militares, estudiantes en residencias y otras personas que conviven en entornos de similar proximidad y alta densidad poblacional.

Asimismo, se formaron dos cohortes en función de la edad. Los sujetos de 60 o más años se incluyeron en la cohorte 1 y los sujetos de menos de 60 años, en la cohorte 2. A su vez, la cohorte 1 (≥ 60 años) se estratificó en función de si los sujetos vivían o no en una residencia. La cohorte 2 (< 60 años) se estratificó en función del riesgo de exposición al SARS-CoV-2. Los estratos se correspondieron con los grupos indicados en el criterio de inclusión B (riesgo incrementado de infección por SARS-CoV-2). Se limitó el reclutamiento en cualquiera de las cohortes a un máximo del 80% del total de sujetos.

Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de infección confirmada por el SARS-CoV-2, el SARS o el MERS, vacunación o tratamiento preventivo previo (biológico o anticuerpo monoclonal) contra la COVID-19, trastornos de la coagulación clínicamente relevantes, enfermedad aguda o infección el día de la aleatorización (o el día previo), extracción de sangre superior a 450 mL el mes previo a la aleatorización, embarazo y lactancia.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad, comparada con placebo, de una dosis única intramuscular de tixagevimab/cilgavimab para la prevención de la COVID-19.

La variable principal de eficacia midió la incidencia de un primer episodio de COVID-19 sintomática (confirmada por RT-PCR) tras la administración de tixagevimab/cilgavimab y antes del día 183. Se planificó un análisis principal al producirse aproximadamente 24 eventos o desenmascarse el 30% de los sujetos (lo que sucediese antes). Se permitió que los sujetos fuesen vacunados contra la COVID-19 durante el estudio, lo que implicaba el desenmascaramiento y censura del sujeto en el análisis principal del estudio. También se definió una variable principal de seguridad: la incidencia de eventos adversos después de la administración intramuscular de tixagevimab/cilgavimab.

Las variables secundarias de eficacia fueron la incidencia de la respuesta post-tratamiento a los anticuerpos de la nucleocápside de SARS-CoV-2, entendida como un resultado negativo al inicio (antes de la administración de tixagevimab/cilgavimab) y positivo en cualquier momento tras la administración del fármaco (variable secundaria clave); la incidencia de COVID-19 grave o crítica y las visitas a urgencias relacionadas con la COVID-19.

De este modo, se realizó un análisis jerárquico:

1. Análisis principal: incidencia de COVID-19 sintomática

2. Primer análisis de apoyo: incidencia de COVID-19 sintomática (considerando todos los datos, sin censuras)
3. Segundo análisis de apoyo: incidencia de COVID-19 sintomática o muerte por cualquier causa
4. Análisis secundario: incidencia de la respuesta post-tratamiento a los anticuerpos de la nucleocápside de SARS-CoV-2

La fecha de corte para el análisis principal (5 de mayo de 2021) se determinó al alcanzarse el 30% de sujetos desenmascarados, coincidiendo con que se produjeron 25 eventos. Posteriormente, a petición de las autoridades sanitarias, se realizó otro análisis en una fecha de corte posterior (29 de agosto de 2021), no pre-especificada, de modo que todos los valores de p asociados a este análisis son nominales.

La estimación inicial del tamaño muestral fue de 5.000 pacientes y la estimación final de 5.150 pacientes. Se reclutaron 5.254 pacientes, de los cuales 3.500 se aleatorizaron al grupo de tratamiento y 1.754 al grupo placebo. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que no recibieron ninguna dosis o que presentaron infección previa por SARS-CoV-2, con un total de 5.172 pacientes analizados (3.441 en el grupo de tratamiento y 1.731 en el grupo placebo). Las características demográficas y clínicas basales, detalladas en la Tabla 3 del Anexo, fueron comparables entre ambos grupos. Las comorbilidades más prevalentes se detallan en la Tabla 4 del Anexo. En el momento del análisis principal, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos, a excepción de la vacunación contra la COVID-19, que fue superior en el grupo placebo (41,8% vs 21,2%).

En la primera fecha de corte (mayo de 2021, censurando a los pacientes desenmascarados), con una mediana de seguimiento de 83 días, y atendiendo al análisis jerárquico, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Análisis principal: la incidencia de COVID-19 sintomática fue del 0,2% (8/3441) en el grupo de tratamiento y del 1,0% (17/1731) en el grupo placebo, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 77% (IC95%: 46 a 90%; p<0,001).
- Primer análisis de apoyo (sin censuras): la incidencia de COVID-19 sintomática fue del 0,3% (10/3441) en el grupo de tratamiento y del 1,3% (22/1731) en el grupo placebo, con una RRR del 77% (IC95%: 52 a 90%; p<0,001).
- Segundo análisis de apoyo: la incidencia de COVID-19 sintomática o muerte por cualquier causa fue del 0,3% (12/3441) en el grupo de tratamiento y del 1,1% (19/1731) en el grupo placebo, con una RRR del 69% (IC95%: 36 a 85%; p=0,002).
- Análisis secundario: incidencia de la respuesta post-tratamiento a los anticuerpos de la nucleocápside de SARS-CoV-2 del 0,7% (21/3123) en el grupo de tratamiento y del 1,3% (21/1564) en el grupo placebo, con una RRR del 51% (IC95%: 11 a 73%; p=0,020).

En la segunda fecha de corte (agosto de 2021, sin censurar a los pacientes desenmascarados), con una mediana de seguimiento de aproximadamente 6 meses, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Análisis principal: incidencia del 0,3% (11/3441) en el grupo de tratamiento y del 1,8% (31/1731) en el grupo placebo, con una RRR del 83% (IC95%: 66 a 91%; p nominal <0,001).
- Primer análisis de apoyo: incidencia del 0,6% (20/3441) en el grupo de tratamiento y del 2,5% (44/1731) en el grupo placebo, con una RRR del 77% (IC95%: 62 a 87%; p nominal < 0,001).
- Segundo análisis de apoyo: incidencia del 0,5% (18/3441) en el grupo de tratamiento y del 2,1% (36/1731) en el grupo placebo, con una RRR del 76% (IC95%: 57 a 86%; p nominal <0,001).
- Análisis secundario: incidencia del 1,2% (38/3121) en el grupo de tratamiento y del 2,7% (42/1564) en el grupo placebo, con una RRR del 58% (IC95%: 35 a 73%; p nominal <0,001).

En relación al resto de las variables secundarias, no se realizó un análisis comparativo de la incidencia de COVID-19 grave o crítica debido al bajo número de eventos (grupo placebo: 0,1% [1/1731] y grupo de tratamiento: 0% [0/3441]). Tampoco se realizó para las visitas a urgencias relacionadas con la COVID-19 por el mismo motivo (grupo placebo: 0% [0/1731] y grupo tratamiento: 0,2% [6/3441]).

Como estudios de soporte, tixagevimab/cilgavimab dispone de un ensayo clínico fase I (D8850C00001) de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en voluntarios sanos de 18 a 55 años.

También se evaluó la eficacia de tixagevimab/cilgavimab en profilaxis posterior a la exposición en un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (STORM-CHASER, D8850C00003). Se incluyeron pacientes adultos que, en los 8 días previos, hubiesen tenido contacto con un sujeto con infección confirmada por SARS-CoV-2 (sintomática o asintomática) en alguno de los siguientes contextos: contactos domiciliarios, personal sanitario y de residencias, trabajadores industriales, personal en instalaciones militares, estudiantes en residencias universitarias y otras personas que conviven en entornos de similar proximidad y alta densidad poblacional. Los sujetos no podían manifestar síntomas de COVID-19 desde 10 días antes del reclutamiento y la prueba serológica en el momento del cribado debía ser negativa. Asimismo, en este estudio se formaron dos cohortes: los adultos de 60 o más años que viven en residencias se incluyeron en la cohorte 1 y el resto de sujetos en la cohorte 2.

Al igual que en el PROVENT, la variable principal de eficacia del STORM-CHASER midió la incidencia de COVID-19 sintomática (confirmada por RT-PCR) tras la administración de tixagevimab/cilgavimab y antes del día 183, para la que se observó una RRR del 33% (IC95%: -26 a 65%; p = 0,212). Ya que no se alcanzó el objetivo

principal de este estudio en profilaxis posterior a la exposición, tixagevimab/cilgavimab no ha sido autorizado en esta indicación.

Seguridad

Los datos de seguridad clínica de tixagevimab/cilgavimab provienen del ensayo clínico fase I (D8850C00001) y de los dos ensayos clínicos fase III: el ensayo PROVENT (en profilaxis pre-exposición), con una mediana de seguimiento de seguridad de 137 días, y el ensayo STORM-CHASER (en profilaxis post-exposición), con una mediana de seguimiento de 121 días (9, 10). Analizando conjuntamente ambos estudios, se notificaron acontecimientos adversos en el 39% (1646/4210) de los sujetos del grupo de tratamiento y en el 40% (848/2108) del grupo placebo. En concreto, se notificaron acontecimientos adversos graves en el 2,4% (101/4210) de los sujetos del grupo de tratamiento y el 2,3% (49/2108) del grupo placebo. En el ensayo PROVENT se registraron un 0,3% de muertes (9/3461) en el grupo de tratamiento y un 0,4% (7/1736) en el grupo placebo. Se atribuyeron a la COVID-19 dos de las muertes del grupo placebo y ninguna del grupo de tratamiento. En el ensayo STORM-CHASER se registraron un 0,3% de muertes en ambos grupos (2/749 en el grupo de tratamiento y 1/372 en el grupo placebo). Ninguna de las muertes se relacionó con el tratamiento.

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, fatiga y tos y la mayoría fueron leves o moderados. Debido a la frecuencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la valoración de la relación de causalidad entre los acontecimientos adversos y el tratamiento fue compleja. En el grupo de tratamiento se produjo un caso de trombosis de la arteria mesentérica que se consideró posiblemente relacionado con tixagevimab/cilgavimab. También se observó una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves (0,7% en el grupo de tratamiento y 0,3% en el grupo placebo) (11) y de eventos tromboembólicos (0,5% en el grupo de tratamiento y 0,2% en el grupo placebo). Se produjeron 4 muertes por efectos adversos cardíacos en el grupo de tratamiento y ninguna en el grupo placebo. No se ha detectado un patrón temporal claro ni se ha establecido una relación causal con el fármaco. Sólo se consideraron reacciones adversas al medicamento la hipersensibilidad (incluida erupción cutánea y urticaria), la reacción en la zona de inyección (incluido dolor, eritema, prurito e induración) y la reacción relacionada con la inyección (incluido dolor de cabeza, escalofríos y enrojecimiento). La hipersensibilidad y la reacción en la zona de inyección fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y la reacción relacionada con la inyección fue poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Respecto al potencial de inmunogenicidad, cuando tixagevimab/cilgavimab se administra en una dosis única, se considera improbable que pueda inducir una formación de anticuerpos antifármaco relevante a nivel de seguridad. En cambio, no se dispone de datos sobre la administración de dosis repetidas. La limitada información de la que se

dispone sobre la formación de anticuerpos antifármaco no ha planteado dudas adicionales respecto a la inmunogenicidad y seguridad.

DISCUSIÓN

Tixagevimab/cilgavimab es una combinación de anticuerpos monoclonales indicada para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en pacientes a partir de 12 años y que pesen al menos 40 kg. Los datos de los dos ensayos en fase III, pre-exposición (PROVENT) y post-exposición (STORM-CHASER) se han considerado como base para la evaluación de la eficacia y seguridad de tixagevimab/cilgavimab.

La eficacia de tixagevimab/cilgavimab para la profilaxis pre-exposición de la COVID-19 está sustentada por un único estudio pivotal, el ensayo fase III (PROVENT) que comparó la administración de una dosis única de tixagevimab/cilgavimab frente a placebo. Este planteamiento de superioridad frente a placebo se consideró adecuado ya que en el momento del diseño del estudio no se disponía de otros tratamientos autorizados para la profilaxis pre-exposición de la COVID-19.

Los criterios de inclusión y exclusión restringieron la población a sujetos con alto riesgo de desarrollar una respuesta inadecuada a la vacunación o alto riesgo de exposición del SARS-CoV-2. Esto es adecuado para seleccionar una población candidata a la inmunización pasiva con tixagevimab/cilgavimab. La definición de la población de riesgo se basó en los criterios del CDC (*Center for Disease Control and Prevention*, EE. UU.) y fue adecuada. El 78% de los pacientes se consideró de alto riesgo, siendo las comorbilidades más frecuentes la obesidad (42%), la hipertensión (36%), el consumo de tabaco (21%), la diabetes (14%) y el asma (11%). No obstante, se reclutaron pocos pacientes con inmunosupresión (0,5% con enfermedad inmunosupresora y 3,3% en tratamiento inmunosupresor), por lo que no se pudieron extraer datos de eficacia específicos para esta población. La edad media de los participantes se situó en la quinta década de vida, con una importante representación de los mayores de 60 años (43%) pero una baja representación de los mayores de 75 años (4%).

La estratificación fue adecuada y el tamaño muestral estimado inicialmente fue de 5.000 pacientes, lo que tuvo en cuenta que el porcentaje de sujetos desmascarados podía ser elevado. Se produjeron varios cambios en la estimación de la potencia y el tamaño muestral del estudio relacionados con la evolución de la pandemia y la autorización de las vacunas, por lo que se consideran aceptables y apenas afectaron la estimación final del tamaño muestral (5.150 pacientes).

El criterio de valoración de la variable principal (incidencia de COVID-19 sintomática) fue pertinente ya que incluye síntomas y signos clínicos de COVID-19, además de confirmación microbiológica mediante RT-PCR. La reducción del riesgo relativo fue significativa, aunque la magnitud del efecto en términos absolutos fue moderada

(incidencia de 0,2% en el grupo de tratamiento frente a 1% en el grupo placebo). El análisis realizado en la segunda fecha de corte, las variables secundarias y las exploratorias y los análisis adicionales solicitados por las autoridades sanitarias apoyaron los resultados de la variable principal. No obstante, en dos de las tres variables no fue posible comparar ambos grupos (tratamiento y placebo) debido al bajo número de eventos. Esto sucedió en las variables “incidencia de COVID grave o crítica” y “visitas a urgencias relacionadas con la COVID-19”, por lo que no se obtuvo información suficiente acerca del posible efecto del tratamiento sobre la evolución de la enfermedad. Mientras que los resultados de la variable secundaria que sí fue valorable (respuesta post-tratamiento a los anticuerpos de la nucleocápside) se encuentran en línea con la variable principal. En cualquier caso, no se dispone de datos a largo plazo, por lo que la información acerca de la duración de la protección es limitada. El análisis principal del estudio PROVENT se realizó con una mediana de seguimiento de 83 días y el análisis en la segunda fecha de corte, con una mediana de seguimiento de unos 6 meses, no estaba preestablecida.

Respecto a la seguridad, las reacciones adversas observadas no generan especial preocupación, excepto el desequilibrio en los eventos cardiovasculares. Estos eventos se atribuyeron a las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular preexistentes de los pacientes, por lo que no se han establecido medidas adicionales. Se ha incorporado una advertencia en ficha técnica y la monitorización de este riesgo potencial se efectuará mediante las actividades rutinarias de farmacovigilancia.

En el estudio PROVENT se permitió que los sujetos optasen a la vacunación frente a la COVID-19 a medida que estuviera disponible según los programas de vacunación de cada país. Respecto al riesgo teórico de que la administración de tixagevimab/cilgavimab interfiera con la respuesta a la vacunación frente a la COVID-19, no se ha podido descartar mediante los estudios de farmacología *in vitro* realizados. Sin embargo, los resultados clínicos de eficacia y seguridad en el estudio PROVENT en los pacientes vacunados fueron consistentes con los no vacunados, así como los resultados de seguridad tanto en el PROVENT como en el STORM-CHASER.

Los estudios PROVENT y STORM-CHASER no han aportado datos clínicos respecto al uso de tixagevimab/cilgavimab en pacientes previamente vacunados contra la COVID-19 o con una historia de infección previa por SARS-CoV-2, ya que estos pacientes fueron excluidos de ambos estudios. Por tanto, se mantiene cierta incertidumbre en pacientes vacunados o con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (es decir, la mayoría de la población española actualmente), aunque la información preclínica disponible no ha generado preocupación adicional para estos casos. Sí se dispone de datos de eficacia y seguridad clínicos procedentes del estudio STORM-CHASER en pacientes con infección confirmada por el SARS-CoV-2 a los que se les administró tixagevimab/cilgavimab en las 72 h posteriores al resultado positivo de la PCR (profilaxis post-exposición). En este

caso, no se pudo demostrar la eficacia de tixagevimab/cilgavimab para prevenir la aparición de síntomas de COVID-19 en sujetos asintomáticos, pero ya infectados por el SARS-CoV-2. Tampoco se demostró un beneficio en el desarrollo de COVID-19 grave o muerte, para lo que se produjo un número muy bajo de eventos en ambos grupos (placebo y tratamiento). Por tanto, los resultados negativos del estudio de post-exposición (STORM-CHASER), junto a la menor magnitud del efecto observada en el subgrupo de sujetos asintomáticos pero que presentaban una PCR positiva en el cribado, llevó al CHMP a recomendar su uso únicamente en profilaxis pre-exposición.

En el estudio PROVENT solo se incluyeron sujetos adultos, pero el fármaco también ha recibido indicación en adolescentes (12 o más años que pesen 40 kg o más) en base a los modelos de farmacocinética poblacionales presentados. La administración de una dosis única de 150 mg + 150 mg de tixagevimab/cilgavimab se estima que proporcionará la misma exposición sistémica en adolescentes que en adultos, o ligeramente más alta. No se anticipa que esto suponga un problema de seguridad ya que se espera que la relación entre exposición y respuesta en adolescentes sea la misma que en adultos y tixagevimab/cilgavimab presenta un amplio margen de seguridad de acuerdo al intervalo de dosis empleado en los estudios preclínicos y los ensayos clínicos fase I.

Por otro lado, en noviembre de 2021 se autorizó en la Unión Europea casirivimab/imdevimab (Ronapreve®), una combinación de dos anticuerpos monoclonales para el tratamiento y prevención de la COVID-19 (12). Actualmente, casirivimab/imdevimab y tixagevimab/cilgavimab son los únicos fármacos autorizados para la prevención de la COVID-19, además de las vacunas.

Respecto a casirivimab/imdevimab, el estudio pivotal para la indicación de prevención de la COVID-19 fue un ensayo clínico fase III aleatorizado y doble ciego (R10987-10933-COV-2069) que evaluó la eficacia y seguridad de la administración subcutánea de casirivimab/imdevimab frente a placebo (14). El objetivo principal fue evitar la COVID-19 en sujetos asintomáticos en contacto domiciliario con personas con infección demostrada por SARS-CoV-2. Se formaron dos cohortes en función de si los sujetos presentaban un resultado negativo (cohorte A) o positivo (cohorte B) para el SARS-CoV-2 en la prueba de RT-qPCR realizada al inicio del estudio. Para la cohorte A (profilaxis pre-exposición), se evaluó si los sujetos (negativos al inicio) desarrollaban infección sintomática por SARS-CoV-2 durante el periodo de evaluación de la eficacia (veintiocho días). Esto sucedió en el 1,5% (11/753) del grupo de tratamiento frente al 7,8% (59/752) del grupo placebo, con una RRR del 81,4% ($p < 0,0001$). En la cohorte B (profilaxis post-exposición), se evaluó si los sujetos (positivos y asintomáticos al inicio) desarrollaban signos o síntomas de COVID-19 en los catorce días posteriores al resultado positivo de la RT-qPCR. Esto sucedió en el 29,0% (29/100) de los sujetos del grupo de tratamiento frente al 42,3% (44/104) de los sujetos en el

grupo placebo, con una RRR del 31,5% (p nominal = 0,038).

No obstante, la aparición de nuevas variantes y linajes del SARS-CoV-2 puede generar incertidumbre sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales contra la COVID-19. Cuando estos ensayos se llevaron a cabo no se encontraba en circulación la variante ómicron del SARS-CoV-2, para la cual no se disponen datos de eficacia clínica. En el estudio PROVENT (tixagevimab/cilgavimab), las variantes inicialmente presentes fueron alfa, beta y gamma, y durante el estudio comenzó a detectarse delta. Se secuenciaron las muestras de 21 pacientes que desarrollaron la infección, de los cuales 14 tenían variantes de interés o preocupación (en el grupo placebo: 8 alfa y 3 delta; en el grupo de tratamiento: 1 beta y 2 épsilon). En cambio, el estudio R10987-10933-COV-2069 (casirivimab/imdevimab) se inició en de junio 2020, antes de la identificación de estas variantes. En la fecha del análisis principal (marzo 2021), ya se encontraban en circulación alfa, beta y gamma, y en menor medida, delta y épsilon.

Ya que la proteína de la espícula es la diana de los anticuerpos monoclonales, los nuevos linajes con mutaciones en dicha proteína suponen una reducción en la actividad *in vitro* de los anticuerpos monoclonales que ha suscitado preocupación acerca de la eficacia de estos fármacos frente a las nuevas variantes (13). Según los estudios *in vitro* disponibles el 22 de diciembre de 2022, la capacidad de neutralización de casirivimab/imdevimab contra ómicron se redujo más de 1.000 veces en el linaje BA.1, 387 veces en el linaje BA.2 y 379 veces en los linajes BA.4 y BA.5 (15), por lo que actualmente no se puede esperar que casirivimab/imdevimab resulte una opción eficaz para la prevención de la infección por la variante ómicron del SARS-CoV-2. En cuanto a tixagevimab/cilgavimab, en los estudios *in vitro* la capacidad neutralizante se redujo 56 veces para el linaje BA.1, 8 veces para el linaje BA.2, 22 veces para los linajes BA.4 y BA.5, 476 veces para el linaje BQ.1 y más de 1000 veces para el linaje BQ.1.1. (15). Por lo que tixagevimab/cilgavimab mantiene cierta capacidad neutralizante frente a los linajes de ómicron predominantes en España hasta noviembre de 2022 (BA.4 y BA.5), mientras que se ha reducido drásticamente frente a los linajes de mayor crecimiento en diciembre de 2022 (BQ.1 y BQ.1.1). Por tanto, la actividad *in vitro* varía notablemente entre los diferentes linajes, de modo que no se puede descartar que los nuevos linajes recuperen parte de dicha actividad, actualmente muy reducida (8, 16). No obstante, se desconoce la relevancia clínica de la reducción en la capacidad neutralizante observada en los estudios de actividad *in vitro*.

CONCLUSIÓN

Tixagevimab/cilgavimab ha demostrado ser eficaz y seguro en la profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 en pacientes con riesgo incrementado de respuesta inadecuada a la vacunación o riesgo incrementado de infección por

SARS-CoV-2. En concreto, ha demostrado una reducción en la incidencia de la COVID-19 sintomática respecto a placebo (0,2% vs 1,0%). En cambio, se desconoce su eficacia respecto a la incidencia de COVID-19 sintomática grave, hospitalización o muerte. El estudio pivotal tampoco ha aportado datos clínicos de eficacia y seguridad en pacientes vacunados o con una historia previa de infección por SARS-CoV-2, por lo que la magnitud del efecto en la población actual podría ser menor a la observada en el estudio.

Esta eficacia y seguridad se ha demostrado contra las variantes del virus que circulaban en el momento en que se realizó el estudio pivotal PROVENT (alfa, beta, gamma y delta). No se dispone de datos de eficacia clínica frente a la variante ómicron del SARS-CoV-2, para la que se ha observado una reducción en la capacidad neutralizante *in vitro*, aunque se desconoce la relevancia clínica los estudios *in vitro*. La magnitud de esta reducción es muy variable en función del linaje. En el momento actual (diciembre de 2022), la actividad *in vitro* de tixagevimab/cilgavimab frente a los linajes BQ.1 y BQ.1.1 se encuentra drásticamente reducida. Por tanto, la decisión sobre el uso de tixagevimab/cilgavimab debe tener en cuenta no solo el riesgo individual de infección y de desarrollar COVID-19 grave, sino también la información sobre las características de las variantes circulantes y los patrones de sensibilidad a las mismas.

Actualmente el estudio PROVENT sigue en marcha y se continúa realizando el seguimiento de los pacientes para completar el perfil de seguridad del fármaco. El desequilibrio observado con tixagevimab/cilgavimab en la incidencia de eventos adversos cardiacos graves se continuará monitorizando mediante actividades rutinarias de farmacovigilancia

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Evusheld® (tixagevimab + cilgavimab), para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg. Se recomienda reservar el uso de los anticuerpos monoclonales frente al SARS-CoV a los casos en que no se sospeche una pérdida de actividad sobre las variantes del SARS-CoV-2 que sean predominantes en función de la situación epidemiológica de cada momento

REFERENCIAS

1. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [internet]. Organización Mundial de la Salud, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening>

remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

2. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 (16 de diciembre de 2021), Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

3. Actualización nº 650. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.12.2022, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_650_COVID-19.pdf

4. GIV COVID-19. Gestión integral de la vacunación COVID-19. Informe de actividad. (fecha del informe: 16/12/22). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20221216.pdf

5. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España (actualización: 19 de diciembre de 2022), Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20221219.pdf

6. Variantes de SARS-CoV-2 en España. Evaluación Rápida de Riesgo (última actualización: 28 de junio de 2022), Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/informe_covid_es_publico_2022-12-16.pdf

7. Drug Safety and Availability: FDA releases important information about risk of COVID-19 due to certain variants not neutralized by Evusheld [internet] (última actualización: 3 de octubre de 2022). U.S Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-releases-important-information-about-risk-covid-19-due-certain-variants-not-neutralized-evusheld>

8. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño-invierno en España. Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 15 de diciembre de 2022. Elaborado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/promocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_vacunacion_Otono_Invierno_Covid.pdf

9. Evusheld 150 mg + 150 mg solución inyectable. Ficha técnica o resumen de las características del producto, Agencia Europea del Medicamento.

10. Informe de Evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano: Evusheld (EMA/H/C/005788/0000), 24 de marzo de 2.022, Agencia Europea del Medicamento.

11. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.

12. Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión. Ficha técnica o resumen de las características del producto, Agencia Europea del Medicamento.

13. EMA News: ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 (publicado: 09/12/22). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>

14. Informe de Evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano: Ronapreve (EMA/H/C/005814/0000), 11 de noviembre de 2.021, Agencia Europea del Medicamento.

15. Virus Variants and Spike Mutations vs Monoclonal Antibodies. Susceptibility data: summaries [internet]. Stanford University Coronavirus Antiviral & Resistance Database. 2.022 [citado 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>

16. Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19, 8 de febrero de 2.022 (última revisión: 17 de junio de 2022) Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)	Casirivimab/imdevimab (Ronapreve)
Presentación	Evusheld 150 mg + 150 mg solución inyectable	Ronapreve 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml solución inyectable y para perfusión (vial multidosis)
Posología	150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab No hay datos de seguridad y eficacia disponibles sobre la administración de dosis repetidas	Dosis inicial: 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab Dosis posteriores: 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab una vez cada 4 semanas hasta que no sea necesaria más profilaxis No hay datos disponibles sobre dosis repetidas más allá de las 24 semanas (6 dosis)
Indicación aprobada en ficha técnica	Profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg	Prevención de COVID-19 en pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg
Efectos adversos	Hipersensibilidad, reacción en la zona de inyección (incluye dolor, eritema, prurito e induración de la zona de inyección) y reacción relacionada con la inyección (incluye dolor de cabeza, escalofríos y enrojecimiento, molestias o dolor cerca de donde se administró la inyección)	Reacciones relacionadas con la inyección, reacciones relacionadas con la perfusión, escalofríos, mareos, erupción cutánea, náuseas, linfadenopatía, prurito, rubor, urticaria y anafilaxia
Utilización de recursos	Dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas No hay datos de seguridad y eficacia disponibles sobre la administración de dosis repetidas	Dosis inicial (como perfusión intravenosa o inyección subcutánea) Se pueden administrar dosis posteriores una vez cada 4 semanas hasta que no sea necesaria más profilaxis. No hay datos disponibles sobre dosis repetidas más allá de las 24 semanas (6 dosis).
Conveniencia	Vía intramuscular La administración se debe realizar en condiciones en las que sea posible el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes después de la administración de acuerdo con la práctica médica local.	Vía subcutánea o intravenosa La administración se debe realizar en condiciones en las que sea posible el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes después de la administración de acuerdo con la práctica médica local.

Tabla 2. Resultados del estudio principal

PROVENT (D8850C00002)					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	Tixagevimab/ cilgavimab <i>N = 3441</i>	<i>Placebo</i> <i>N = 1731</i>	<i>Reducción riesgo relativo, RRR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<i>Análisis principal (fecha de corte: 5 de mayo de 2.021)</i>					
<u>Resultado principal</u> <i>Infeción por SARS-CoV-2 sintomática con RT-PCR positiva</i>	8 (0,2%)	17 (1,0%)	77% (46 a 90%)	< 0,001	133 (85 a 652)
<u>Resultados secundarios</u> <i>Respuesta post-tratamiento a los anticuerpos de la nucleocápside del SARS-CoV-2</i>	21 (0,7%) N=3123	21 (1,3%) N=1564	51% (11 a 73%)	0,02	149 (80 a -1461)
<i>COVID-19 grave o crítica</i>	0	1 (0,1%)	-	-	-
<i>Visitas a urgencias</i>	6 (0,2%)	0	-	-	-

Tabla 3. Características demográficas (análisis principal, mayo 2021)

PROVENT (D8850C00002)			
Característica	AZD7442 (N=3460)	Placebo (N=1737)	Total (N=5197)
Edad (años)			
N	3460	1737	5197
Media (DE)	53,6 (14,99)	53,3 (14,96)	53,5 (14,97)
Mediana (mín, máx)	57,0 (18, 98)	57,0 (18, 99)	57,0 (18, 99)
Grupos de edad (n, %)			
18 a < 60 años	1960 (56,6)	980 (56,4)	2940 (56,6)
≥ 60 años	1500 (43,4)	757 (43,6)	2257 (43,4)
≥ 65 años	817 (23,6)	409 (23,5)	1226 (23,6)
≥ 75 años	148 (4,3)	70 (4,0)	218 (4,2)
Sexo (n, %)			
Mujer	1595 (46,1)	802 (46,2)	2397 (46,1)
Hombre	1865 (53,9)	935 (53,8)	2800 (53,9)
Raza (n, %)			
Caucásico	2545 (73,6)	1249 (71,9)	3794 (73,0)
Negro o afroamericano	597 (17,3)	302 (17,4)	899 (17,3)
Asiático	110 (3,2)	60 (3,5)	170 (3,3)

Indio americano o nativo de Alaska	19 (0,5)	10 (0,6)	29 (0,6)
Nativo de Hawái u otras islas del Pacífico	4 (0,1)	4 (0,2)	8 (0,2)
No declarado	89 (2,6)	56 (3,2)	145 (2,8)
Desconocido	79 (2,3)	42 (2,4)	121 (2,3)
Otro ^(a)	15 (0,4)	12 (0,7)	27 (0,5)
Sin datos	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Etnia (n, %)			
Hispano o latino	539 (15,6)	215 (12,4)	754 (14,5)
No hispano ni latino	2731 (78,9)	1412 (81,3)	4143 (79,7)
No declarado	116 (3,4)	72 (4,1)	188 (3,6)
Desconocido	74 (2,1)	38 (2,2)	112 (2,2)
IMC basal (kg/m²)			
n	3451	1728	5179
Media (DE)	29,57 (6,877)	29,63 (6,993)	29,59 (6,915)
Mediana (mín, máx)	28,61 (13,6, 72,1)	28,37 (14,6, 67,3)	28,51 (13,6, 72,1)
Categoría de IMC (n, %)			
< 18,5 kg/m ²	43 (1,2)	18 (1,0)	61 (1,2)
18,5 a < 25 kg/m ²	885 (25,6)	460 (26,5)	1345 (25,9)
25 a < 30 kg/m ²	1067 (30,8)	538 (31,0)	1605 (30,9)
30 a < 40 kg/m ²	1187 (34,3)	571 (32,9)	1758 (33,8)
≥ 40 kg/m ²	269 (7,8)	141 (8,1)	410 (7,9)
Sin datos	9 (0,3)	9 (0,5)	18 (0,3)
Resultado de la RT-PCR basal para SARS-CoV-2 (n, %)			
Positivo	19 (0,5)	6 (0,3)	25 (0,5)
Negativo	3334 (96,4)	1672 (96,3)	5006 (96,3)
Sin datos	107 (3,1)	59 (3,4)	166 (3,2)

^(a) Incluye todos los otros participantes, p.e aquellos que declararon más de una raza se declaran como 'Múltiple'.

Se define basal como la última medida obtenida antes de la primera dosis del producto en investigación (incluyendo cualquier medida no programada, cuando aplique).

Edad, en años, con respecto a la fecha de firma del consentimiento informado.

Los porcentajes se basan en el número de participantes con datos disponibles (n) en el análisis de cada brazo.

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; Máx: máximo; Mín: mínimo; N: número de sujetos en el FAS, n: número de sujetos en cada categoría; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.

Tabla 4. Comorbilidades

PROVENT (D8850C00002)			
Cualquier alto riesgo basal para COVID-19 grave (n, %)	2666 (77,1)	1362 (78,4)	4028 (77,5)
Historia de obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	1474 (42,6)	729 (42,0)	2203 (42,4)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1456 (42,1)	712 (41,0)	2168 (41,7)
Hipertensión	1229 (35,5)	637 (36,7)	1866 (35,9)
Consumo de tabaco	720 (20,8)	370 (21,3)	1090 (21,0)
Diabetes	492 (14,2)	242 (13,9)	734 (14,1)
Asma	378 (10,9)	198 (11,4)	576 (11,1)
Cáncer	250 (7,2)	133 (7,7)	383 (7,4)
EPOC	179 (5,2)	95 (5,5)	274 (5,3)
Tratamiento inmunosupresor	109 (3,2)	63 (3,6)	172 (3,3)
Enfermedad inmunosupresora	15 (0,4)	9 (0,5)	24 (0,5)

Se define basal como la última medida obtenida antes de la primera dosis del producto en investigación (incluyendo cualquier medida no programada, cuando aplique).

Los porcentajes se basan en el número de participantes con datos disponibles (n) en el análisis por brazo.