# 2ª EDICIÓN

# Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales y otros agentes biológicos:

una revisión actualizada





Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro. org) si necesita fragmentos de esta obra.

© 2023 Sociedad Andaluza de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria

ISBN: 978-84-126387-1-4



### **AUTORES**

# MARIO RIVERA IZQUIERDO INMACULADA GUERRERO-FERNÁNDEZ DE ALBA ARTURO MORALES PORTILLO PELAYO NIETO GÓMEZ NICOLÁS FRANCISCO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ JOSÉ LUIS BARRANCO QUINTANA MARÍA DEL CARMEN VALERO UBIERNA

Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario San Cecilio de la UGC provincial PPV de Granada y del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).

Servicios de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario San Cecilio (Granada) y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). Instituto biosanitario de Granada (ibs.GRANADA).

Fecha de actualización: 20 de marzo de 2023

Guía actualizada basada en el estudio:

Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Nieto-Gómez P, Martínez-Bellón MD, Fernández-Martínez NF, Barranco-Quintana JL. Vaccination in patients under monoclonal antibody treatment: an updated comprehensive review. Expert Rev Vaccines. 2020;19(8):727-744. doi: 10.1080/14760584.2020.



# **SUMARIO**

#### Resumen

Puntos clave de la guía

- 1. Introducción
- 2. ACMs terapéuticos actuales
- 3. ACMs para prevención primaria
- 4. Otros agentes biológicos de interés
- 5. Recomendaciones de vacunación en pacientes tratados con ACMs y otros agentes biológicos
- 6. Temas de debate en la actualidad
- 7. Futuras líneas de investigación
- 8. Conclusiones
- 9. Glosario de términos
- 10. Referencias
- Anexo 1. Principales características de los ACM y otros agentes biológicos de interés aprobados a 1 de enero de 2023
- Anexo 2. Características de los ACM y otros agentes biológicos de interés para recomendaciones de vacunación
- Anexo 3. Intervalos de vacunación recomendados para pacientes tratados con ACM y otros agentes biológicos de interés
- Anexo 4. Vacunas mínimas recomendadas para pacientes tratados con ACM y otros agentes biológicos de interés
- Anexo 5. Lista de ACM y otros agentes biológicos de interés sin actividad inmunosupresora



### RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales (ACM) y otros agentes (tales como inhibidores de la JAK-1, anti-TNF- $\alpha$ , etc.), se han convertido en una fuente creciente de tratamientos biológicos. Los clínicos deben hacer un esfuerzo para actualizar su conocimiento respecto a los mecanismos de acción, indicaciones y efectos adversos de estas terapias novedosas. En este sentido, muchas de ellas poseen efecto inmunosupresor y, por lo tanto, se recomienda su vacunación en consulta de Medicina Preventiva. Las decisiones sobre vacunación para estos pacientes, actualmente, están basadas mayoritariamente en recomendaciones de expertos o en datos incluidos en la ficha técnica y no han sido actualizadas en los últimos años. Las recomendaciones específicas sobre vacunación para cada ACM particular no han sido abordadas en la literatura científica actual. El objetivo de esta revisión fue recoger todos los ACMs terapéuticos aprobados hasta el 1 de enero de 2023 y, basándonos en recomendaciones previas y las características farmacológicas de cada uno, proponer una quía actualizada con recomendaciones sobre vacunación. Las únicas recomendaciones consistentes en la literatura fueron las referidas a vacunación frente a gripe, neumococo (secuencial) y hepatitis B en pacientes con serología negativa. La vacuna frente a hepatitis A se recomendó para ACMs con especial hepatotoxicidad. Además, se incluyeron recomendaciones actualizadas sobre vacunación frente a herpes zóster, y se procedió a revisar y discutir otras posibles vacunas. Además, se detectaron numerosos ACMs con características no inmunosupresoras y, por tanto, no es necesario vacunar a los pacientes que reciben dichos tratamientos. Finalmente, se discutió el papel actual de algunos ACM como terapia de prevención primaria. Esta revisión puede servir como punto de partida para la recopilación de recomendaciones de vacunación y conocimiento acerca de los ACM y otros agentes biológicos, así como de guía para las consultas de Medicina Preventiva y Salud Pública.

# PUNTOS CLAVE DE LA GUÍA

- Se recogen y describen en detalle los anticuerpos monoclonales (ACMs) que están actualmente disponibles. Hasta la fecha, se han identificado 88 ACMs, 19 (21,6%) comercializados desde la última actualización (enero de 2020).
- Existen gran variedad de indicaciones de los ACM en la actualidad. Así, únicamente 45 (51,5%) son inmunosupresores (ACMI). Algunos se utilizan con indicaciones terapéuticas, otros con usos diagnósticos y otros con intención preventiva (profilaxis preexposición).
- En la guía se incluyen 101 fármacos: 88 AMCs (-mab) + otros 13 agentes biológicos inmunosupresores de interés. De estos últimos, adquieren especial relevancia los anti-JAK (-tinib), por su elevada frecuencia de reactivación de herpes zóster y la indicación actual de vacunación.
- Se incluyen datos útiles para la vacunación de pacientes tratados con ACMI, así como un listado de ACM no inmunosupresores. Se incluye la frecuencia de reactivación de herpes zóster para otros ACM para facilitar futuras evaluaciones de indicaciones de la vacuna.
- Se comercializa un nuevo fármaco que, además del eculizumab, requiere vacunación frente a meningococo (y a *Haemophilus influenziae B* en <18 años): el ravulizumab.

# INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte años se ha producido una revolución terapéutica debido a la creciente introducción de anticuerpos monoclonales (ACM), así como de otros agentes biológicos con una enorme especificidad de diana<sup>(1)</sup>. Estas terapias han mejorado notablemente los resultados de las enfermedades inflamatorias crónicas y el cáncer, entre otras muchas enfermedades.

Por ejemplo, los ACMs terapéuticos han demostrado su eficacia en enfermedades gastrointestinales<sup>(2)</sup>, especialmente en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(3)</sup>, en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide<sup>(4)</sup> o la psoriasis<sup>(5)</sup>, y en una gran variedad de cánceres<sup>(6)</sup>. Además, cada vez se proponen más enfoques terapéuticos para los ACMs<sup>(7)</sup>, tal como se demostró para la COVID-19<sup>(8,9)</sup>. Los ACMs terapéuticos suelen ser de isotipo g-inmunoglobulina (o IgG) (Fig. 1). Cada cadena pesada y cada cadena ligera contienen regiones hipervariables (Fab) que coinciden específicamente con el sitio de unión del antígeno, y un fragmento cristalizable (Fc) responsable de las funciones efectoras<sup>(10)</sup>. Aunque la respuesta inmunitaria a los antígenos suele ser de naturaleza policional, Köhler y Milstein (Universidad de Cambridge) fueron los primeros en describir la producción in vitro de ACMs murinos a partir de hibridomas<sup>(11)</sup>. Inicialmente, éstos eran inmunógenos en humanos y, por tanto, no eran adecuados para la terapia crónica. Esta limitación se resolvió utilizando la biología molecular y la ingeniería de proteínas para crear ACMs más parecidos a los humanos y con poca inmunogenicidad<sup>(1)</sup>. Algunos ejemplos de estos avances fueron la "quimerización" (12), la "humanización" y, más recientemente, los anticuerpos totalmente humanos<sup>(14)</sup>. Con el fin de homogeneizar la nomenclatura de los agentes biológicos, se acordaron normas internacionales para denominar los nuevos fármacos terapéuticos (Tabla I). En resumen, los nombres de los ACMs comienzan con un prefijo variable que distingue a los distintos fármacos y no se ajusta a ningún criterio específico. Ello se debe a que estos prefijos son únicos y elegidos libremente por los productores. A continuación, se añade una consonante para indicar el tipo de diana terapéutica, a menos que el origen de la especie comience con una consonante, en cuyo caso el tipo de diana terapéutica incluye también una vocal tras la consonante. A continuación, se añade un interfijo para designar la especie fuente. Todos los ACMs terminan con el sufijo -mab (anticuerpo monoclonal, por sus siglas en inglés monoclonal antibody). Otros sufijos posibles de los biológicos son -pab (anticuerpo policional), -cept (proteína de fusión), -kinra (antagonista del receptor de interleucina), -kin (sustancia similar a la interleucina) o -tinib (inhibidores de tirosina-quinasa). En la Figura 1 se muestran ejemplos de esta nomenclatura para ACMs de uso frecuente.

TABLA 1. Nomenclatura de los agentes biológicos

			Diana			
Prefijo	Antiguo	Nuevo	Significado	Fuente	(especie)	Sufijo
Variable	-anibi-	-	Inhibidor de la angiogénesis	-a-	Rata	-mab
	-ba(c)-	-b(a)-	Bacteria	-e-	Hámster	-pab
	-	-am(i)-	Proteína amiloide	-i-	Primate	-cept
	-ci(r)-	-c(i)-	Sistema cardiovascular	-0-	Ratón	-kinra
	-fung-	-f(u)-	Fúngico (hongos)	-u-	Humano	-kin
	-gr(o)-	-gr(o)-	Factor de crecimiento	-xi-	Quimérico (humano/ otra especie)	
	-ki(n)-	-k(i)-	Interleuquina	-zu-	Humanizado	
	-les-	-	Lesiones inflamatorias	-vet-	Uso veterinario	
	-li(m)-	-l(i)-	Sistema inmunitario	-xizu-	Híbrido quimérico / humanizado	
	-mul-	-	Sistema musculoesquelético	-axo-	Híbrido rata/ratón	
	-ne(u)(r)-	-n(e)-	Sistema nervioso			
	-os-	-s(o)-	Óseo			
	-toxa-	-tox(a)-	Toxina			
	-co(l)-		Tumor de colon			
	-go(t)-		Tumor testicular			
	-go(v)-		Tumor ovárico			
	-ma(r)-	-t(u)-	Tumor de mama			
	-me(l)-		Melanoma			
	-pr(o)-		Tumor de próstata			
	-tu(m)-		Tumor de otro origen			
	-vi(r)-	-v(i)-	Virus			

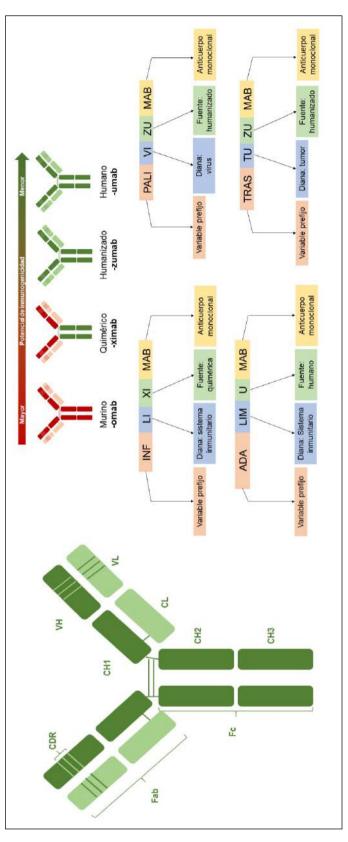


FIGURA 1. Estructura general de un anticuerpo (inmunoglobulina). Ejemplos de nomenclatura de los ACMs.

Los anticuerpos están compuestos por pares de cadenas pesadas (H) y ligeras (L) conectadas por enlaces disulfuro. En las cadenas pesadas están presentes tres dominios constantes (CH1, CH2 y CH3) y un dominio variable (VH). En las cadenas ligeras, sólo están presentes un dominio constante (CL) y uno variable (VL). En las moléculas IgG (la mayoría de los ACMs), el anticuerpo también puede dividirse en una región de unión al antígeno (Fab) y una región cristalizable (Fc). En los dominios variables se encuentran las regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), la parte de los ACMs que se une directamente al antígeno. Se presentan varios ejemplos de nomenclatura de ACMs de uso frecuente.

# ACMs TERAPÉUTICOS ACTUALES

La creciente aceptación de los anticuerpos monoclonales terapéuticos o diagnóstico hace necesario que los clínicos dispongan de una lista regularmente actualizada de los ACMs, su mecanismo de acción, sus indicaciones y sus principales características (diana terapéutica, capacidad de inmunosupresión, etc.). Estos datos se muestran en el Anexo 1 para todos los ACMs aprobados hasta el 1 de enero de 2023, según la Agencia Europea del Medicamento<sup>(15)</sup> y la Plataforma Industrial de Tecnología Celular Animal<sup>(16)</sup>. Se identificaron un total de 88 ACMs, incluyendo 19 ACMs comercializados desde la última actualización (enero de 2020 a enero de 2023). Además, se incluyeron otros 13 agentes biológicos (no ACMs) de interés. Los criterios para seleccionar dichos agentes no ACM fueron:

- La inclusión en la anterior actualización por su frecuencia de uso.
- Frecuencia de aparición en consultas de Medicina Preventiva (por motivos de inmunosupresión o por frecuencia de uso).
- Importancia específica para vacunas concretas (por ejemplo, inclusión de inhibidores de la JAK, *-tinib*, para vacunación frente a herpes zóster).
- Factibilidad y aplicabilidad de la guía (necesidad de realizar una selección específica, dado que la inclusión de todos los agentes biológicos disponibles haría muy poco manejable la guía en un contexto clínico).

Por lo tanto, la presente actualización de la guía incluye un total de 101 agentes biológicos (88 ACMs y 13 no ACMs). De acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>(17)</sup>, los ACMs también se clasificaron por código de grupos químicos terapéuticos anatómicos (ATC).

#### 2.1. Efecto inmunosupresor de los ACMs

Los ACMs y otros agentes biológicos pueden tener un efecto inmunosupresor. Como se ha documentado sistemáticamente en los últimos veinte años, los tratamientos biológicos como infliximab aumentan el riesgo de infecciones respiratorias y urinarias (18). En 2007, Curtis et al. diseñaron un estudio de cohortes retrospectivo que demostró que los ACMs anti-TNF $\alpha$  aumentaban el riesgo de hospitalización por infección bacteriana grave (19). Además, durante la pandemia de COVID-19 se

utilizaron algunos ACMs con gran frecuencia, especialmente el tocilizumab que, aunque mostró resultados interesantes desde un punto de vista clínico<sup>(20)</sup>, se ha demostrado su capacidad para reactivar infecciones latentes y generar neutropenia y sobreinfecciones<sup>(21)</sup>.

Contrariamente a la esperanza de que estos agentes más específicos (los ACMs) tuvieran secuelas infecciosas mínimas y predecibles, las complicaciones infecciosas han surgido como un escollo importante para muchos de estos agentes, muchos de ellos magníficamente detallados en la revisión de Davis et al. de 2020<sup>(22)</sup>.

Los resultados de seguridad de los ensayos clínicos y los planes de minimización del riesgo de procesos infecciosos pueden consultarse en los Informes Públicos Europeos de Evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (15). Estos potenciales efectos adversos obligan a los pacientes que inician un tratamiento con ACM inmunosupresor (ACMI) a acudir a una consulta de vacunación para prevenir posibles infecciones. Sin embargo, en muchos casos, los clínicos podrían asumir que todos los ACMs tienen propiedades inmunosupresoras y, por tanto, generar un sobreuso irracional de las vacunas. Como se presenta en el Anexo 1, no todos los ACMs tienen estos efectos y, por tanto, no es necesario vacunar a estos pacientes como parte de un grupo de riesgo por el tratamiento con los ACM. No obstante, es importante tener en cuenta la enfermedad de dichos pacientes y otros tratamientos que puedan tener efectos inmunosupresores antes de considerar la vacunación óptima para cada individuo. Así, muchos de estos pacientes, por la propia enfermedad o por otros tratamientos que reciben simultáneamente, puede que no generen la mejor respuesta inmunológica, por lo que es fundamental la coordinación con todos los servicios implicados para intentar buscar el mejor momento para vacunar Los EPARs son documentos públicos emitidos por la EMA una vez autorizada la comercialización de un medicamento. Se realizó una búsqueda de los ACMs actualmente autorizados por la EMA, y se detectaron 55 fármacos inmunosupresores (45 ACMIs, que representan el 51,1% de todos los ACMs identificados, y 10 agentes biológicos de especial interés).

Para dar las recomendaciones adecuadas de vacunación, es fundamental conocer si estos fármacos tienen efectos de hepatotoxicidad y la vida media de cada uno de ellos. Esta información y otras recomendaciones incluidas en sus fichas técnicas se presentan en el Anexo 2.

# ACMs PARA PREVENCIÓN PRIMARIA

Aunque el objetivo de esta guía recae sobre los ACM con indicaciones terapéuticas (que pueden potencialmente requerir o no vacunación específica), lo cierto es que en los últimos años se han aprobado ACMs con una indicación no contemplada hasta la fecha: prevención primaria. Así, a las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas ya conocidas y aprobadas, hemos de incluir en el panorama futuro las aplicaciones preventivas de las terapias biológicas dirigidas. Asistimos, por tanto, a un cambio de paradigma con respecto a las estrategias más utilizadas hasta la fecha en consulta de vacunación (ofrecer ACMs a pacientes inmunodeprimidos, en lugar de vacunar a pacientes inmunodeprimidos a causa de los ACMs). Ello refleja la enorme variabilidad en las características de los ACMs (algunos son inmunosupresores - ACMI - y otros no, algunos tienen objetivos diagnósticos, otros terapéuticos y otros pueden servir para profilaxis, etc.). La tabla 2 resume los principales usos y efectos de los ACM (-mab) disponibles. Por ello, es necesario evitar la homogeneización de este grupo de fármacos tan variado y tender hacia una personalización y conocimiento específico de cada uno de ellos, objetivo que pretende introducir esta guía.

TABLA 2. Principales usos y efectos de los anticuerpos monoclonales (ACM) (-mab)

Uso y efecto del an- ticuerpo monoclonal (ACM)	Ejemplos*	Consecuencias
· ·	Adalimumab, eculizumab, infliximab, rituximab, etc.	Generan, por sí mismos, la necesidad de indicación de vacunación para el paciente inmunodeprimido
ACM no inmunosupresores con indicación terapéutica	Alirocumab, Bevacizumab, Denosumab, omalizumab, etc.	Por sí mismos no generan indicación de vacunación. Se deben valorar tratamientos concomitantes y enfermedades de base para decidir respecto a vacunación
ACM para prevención primaria (no inmunosupresores)	Cilgavimab + tixagevimab, palivizumab, etc.	Utilizados para generar inmunidad pasiva pre-exposición
ACM para usos diag- nósticos (no inmuno- supresores)	Besilesomab, sulesomab, etc.	Utilizados, junto con un radionúclido (habitualmente tecnecio radioactivo, 99mTc), para diagnóstico por imagen
ACM para usos de investigación o de laboratorio	No -mabs (antimiosina, anti-CA 19.9, anti-CEA, antigranulocito, etc.)	No son objeto de esta guía, por no tener indicaciones terapéuticas o de prevención ni generar necesidades de vacunación.

La capacidad inmunosupresora de todos los ACMs disponibles se encuentra detallada en los anexos.



Quizá el ejemplo más claro de esta indicación lo encontramos en la combinación de cilgavimab y tixagevimab, comercializado como Evusheld® por AstraZeneca y que inicialmente se utilizó en la profilaxis preexposición de COVID-19<sup>(23,24)</sup>. En España, se indicó en personas mayores de 12 años con peso superior a 40 kg y condiciones que generan un alto grado de inmunosupresión, así como aquellas en las que no era posible completar la pauta de vacunación y presentaban elevado riesgo de contagio por COVID-19<sup>(25)</sup>.

Las indicaciones de este fármaco se pudieron consultar en la web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), concretadas en Andalucía con la Adenda a la Instrucción DGSPYOF-9/2022 (20 de diciembre de 2022) *Vacunación frente a gripe - COVID-19 en Andalucía*<sup>(26)</sup>. No obstante, conviene recordar que Evusheld® fue desarrollado teniendo en cuenta las variantes de SARS-CoV-2 circulantes en el momento de su desarrollo. Por ello, determinados países desautorizaron posteriormente su uso, toda vez que la proporción de variantes circulantes no susceptibles a la acción del medicamento superó un determinando porcentaje (habitualmente, el 90% del total). Así, el 27 de enero de 2023, la FDA (Food and Drug Administration) retiró la comercialización de Evusheld® en Estados Unidos<sup>(27)</sup>, por la falta de eficacia demostrada contra determinadas variantes, entre las que destaca la variante Ómicron XBB.1.5, responsable del 61% de casos de CO-VID-19 en los Estados Unidos. Posteriormente, España hizo lo propio debido a las variantes circulantes en el país (BQ.1, XBB y BA.2.75) el 22 de febrero de 2023<sup>(28)</sup>.

Con las mismas indicaciones que el cilgavimab + tixagevimab (profilaxis preexposición de COVID-19), la EMA autorizó el fármaco Ronapreve®, combinación de casirivimab + imdevimab.

Además, se han utilizado otros ACMs para profilaxis preexposición de patologías diferentes a la COVID-19. Así, además del tratamiento con palivizumab para la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial en neonatos de riesgo (actualmente se están desarrollando otros ACMs con esta indicación, como el motavizumab), recientemente (noviembre de 2022) se aprobó nirsevimab para la inmunización pasiva preexposición en lactantes. Además, hay que destacar que el virus respiratorio sincitial se ha convertido, junto con la gripe y la neumonía neumocócica, en una de las causas más frecuentes de infección respiratoria en ancianos, por lo que también se está trabajando en el desarrollo de vacunas para este colectivo, tales como la vacuna de proteína F de prefusión del virus respiratorio sincitial basada en el serotipo 26 de adenovirus (Ad26.RSV.preF)<sup>(29)</sup>. No sería de extrañar que se aplicaran también ACM como profilaxis preexposición frente al virus respiratorio sincitial en grupos de riesgo (ancianos, inmunodeprimidos, etc.) en un futuro.

Todos ellos son ejemplos de uso de la tecnología farmacológica de ACMs y otros agentes biológicos de interés con objetivos preventivos, que probablemente en el futuro se amplíen y contribuyan, junto con el desarrollo de las vacunas, a una mejor protección de la población de riesgo ante enfermedades concretas.

# OTROS AGENTES BIOLÓGICOS DE INTERÉS

En la actualización de esta guía hemos ampliado los criterios de inclusión para contar, además de con todos los ACMs disponibles y comercializados hasta la fecha, con otros agentes biológicos de especial relevancia por su frecuencia de uso en determinadas patologías (y, por tanto, por la previsible frecuencia de contacto con la consulta de vacunación de Medicina Preventiva), así como por las indicaciones específicas de vacunas.

En esta guía se han seleccionado, por tanto, 13 agentes biológicos no ACM de especial relevancia. Los fármacos -cept (abatacept, aflibercept VA, aflibercept IV, belatacept, etanercept y Tc99 Mtc Tilmanocept) y anakinra son utilizados en diversas patologías reumatológicas y tumorales y poseen un importante componente inmunosupresor, por lo que su consideración para la vacunación del paciente inmunodeprimido puede ser muy relevante. Además, se incluyeron fármacos anti-JAK de uso común, -tinib (abrocitinib, baricitinib, filgotinib, ruxolitinib, tofacitinib y upadacitinib) por sus implicaciones en las recomendaciones actuales de vacunación frente al herpes zóster.

# RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON ACMs Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

#### 5.1. Evidencia actual disponible

En 2018, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España publicó un documento sobre vacunación para grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones<sup>(30)</sup>. Desde entonces, los procedimientos de vacunación para pacientes de riesgo en los servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública en España se basan en este documento para decidir las vacunas y los periodos de tiempo indicados para los pacientes en tratamiento con ACMs. Sin embargo, desde la publicación de este documento, el número de ACMs disponibles ha aumentado de forma espectacular y, por tanto, no existen recomendaciones sobre varios fármacos. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)(31,32), se dispone de información actualizada sobre la vacunación del paciente inmunodeprimido, pero todavía no hay ningún informe que aborde la vacunación de los pacientes en tratamiento con ACMIs. Esto plantea la necesidad de una actualización. Además, es evidente la falta de trabajos que analicen de forma rigurosa la eficacia de la vacunación en diferentes periodos según cada ACM y la gran mayoría de las recomendaciones actuales se basan en la opinión de expertos. De hecho, la opinión de los expertos representa la principal fuente de los documentos oficiales sobre los ACMs y vacunación (30-34). Hasta donde sabemos, la única revisión sistemática recientemente publicada sobre la vacunación de pacientes adultos bajo tratamiento inmunosupresor<sup>(35)</sup> sólo incluía guías clínicas para la vacunación. Los autores concluyeron que, en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y psoriasis, se recomendaba la vacunación contra la gripe y la antineumocócica con pauta secuencial (N-13 seguida de N-23). El resto de las vacunas inactivadas sólo se aconsejaban en situaciones específicas de alto riesgo, y las vacunas vivas atenuadas estaban generalmente contraindicadas. Las recomendaciones basadas en ensayos clínicos sobre la inmunogenicidad de las vacunas en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor son muy escasas. En general, estos estudios analizan sólo una enfermedad autoinmune (a menudo enfermedades reumatológicas) y el uso de una vacuna concreta (generalmente la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente) en una población de bajo tamaño muestral y muy específica. Estos estudios muestran datos variables en cuanto a la inmunogenicidad en los primeros meses tras el tratamiento con ACMs anti-TNFα y una franca disminución de la respuesta vacunal bajo tratamiento con rituximab(36-39). Nuestra revisión pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de este tipo, no solo para las vacunas antineumocócicas o los ACMs anti-TNF $\alpha$ , sino para todos los fármacos y vacunas actuales disponibles. Aunque en este tipo de estudios no se evalúa la inmunidad cruzada, ya que se centran exclusivamente en la protección directa, los estudios que analizan rigurosamente la inmunogenicidad producida en el intervalo de tiempo de vacunación más adecuado para cada fármaco y patología deberían guiar las futuras recomendaciones actualmente avaladas por la opinión de los expertos. Nuestra revisión, realizada en 2020<sup>(40)</sup>, requiere de esta actualización debido al número creciente de ACMs aprobados en los últimos tres años, así como a las modificaciones en las recomendaciones de inmunización específicas (especialmente las relativas al uso de Evusheld® y a la vacunación frente a herpes zóster).

#### 5.2. Recomendaciones sobre cada tipo de vacuna

Las recomendaciones sobre la vacunación dependen tanto del grado de inmunosupresión del tratamiento como del tipo de vacuna. El Anexo 2 muestra diferentes grados de inmunosupresión producidos por los ACM, pero en la práctica se considera que todos los ACMIs producen, al menos, un nivel de inmunosupresión entre moderado y alto, independientemente de su mecanismo de acción. En el Anexo 2 también se presentan las recomendaciones de uso de cada ACMI, basadas en las correspondientes fichas técnicas recogidas por la Agencia Europea del Medicamento<sup>(15)</sup>, así como en los estudios de inmunogenicidad publicados y en la respuesta a la vacunación de cada fármaco<sup>(41-51)</sup>. En cuanto al tipo de vacuna, se ofrecen recomendaciones diferentes para las vacunas vivas atenuadas y las inactivadas.

#### 5.2.1. Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas están generalmente contraindicadas durante el tratamiento con ACMIs. No obstante, si el inicio del tratamiento no es urgente, es aconsejable asegurar la inmunidad contra el sarampión, la parotiditis y la varicela antes del tratamiento, asegurando una vacunación previa adecuada o marcadores serológicos cuando sea necesario. Las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con ACMI. El tiempo de espera para la vacunación tras el final del tratamiento dependerá del tipo de ACMI (Anexo 3). Según las guías clínicas de distintos ámbitos  $^{(52-55)}$ , es necesario esperar 3-6 meses antes de la vacunación tras el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab, etc.) o anti-interleuquina (ustekinumab, guselkumab, etc.), y 12 meses tras ACMIs dirigidos a receptores de linfocitos B (rituximab, ocrelizumab, etc.).

#### 5.2.2. Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, aunque su eficacia puede ser mínima si no se siguen los tiempos de vacunación recomendados. En términos generales, para obtener una respuesta óptima, se recomienda la vacunación 2 semanas antes del inicio del tratamiento con ACMIs<sup>(56)</sup>. Si esto no es posible, y la vacunación debe realizarse durante el tratamiento con ACMIs, es necesario tener en cuenta la dosis del medicamento e intentar vacunar unos días antes de la siguiente dosis de ACMI. En estos casos, debe valorarse la revacunación tras el final del tratamiento. En cuanto a la vacunación tras el tratamiento con ACMIs, se recomienda un intervalo de 3 meses. Las recomendaciones prácticas óptimas se resumen en el Anexo 3, según el mecanismo de acción de cada ACMI, el tiempo necesario para eliminar el fármaco (al menos 5 veces la semivida plasmática) y las recomendaciones previas basadas en la opinión de expertos.

#### 5.2.3. Tiempos óptimos de vacunación

Como se ha descrito anteriormente, sólo los anticuerpos inmunosupresores (AC-MIs) requieren vacunación específica. La dificultad radica en elegir correctamente el momento y la vacuna para cada paciente, en función de su enfermedad y de los ACMIs. Hasta la fecha, no hay estudios que indiquen con precisión la eficacia de las diferentes pautas temporales y los datos recientes muestran una gran heterogeneidad en los resultados<sup>(35)</sup>. La vacunación debe administrarse, si es posible, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, como se recomienda sistemáticamente<sup>(30)</sup>. Por tanto, si el clínico sabe que el tratamiento con ACMI se va a iniciar de manera programada en un futuro, es necesario que derive precozmente al paciente a la consulta de vacunación de Medicina Preventiva. Sin embargo, la vacunación no debe retrasar el tratamiento si éste es esencial<sup>(56)</sup>.

En resumen, las recomendaciones sobre los periodos óptimos de vacunación dependen del inicio del tratamiento con el ACMI. Por lo tanto, si la vacunación puede administrarse antes del tratamiento, los tiempos recomendados son de al menos 2-4 semanas desde la administración de las vacunas inactivadas (dependiendo del ACMI) o de 4 semanas desde la administración de las vacunas vivas atenuadas (6 semanas para el alemtuzumab). Cuando la vacunación se administra durante el tratamiento, hay que tener en cuenta la posología de los ACMIs y procurar vacunar unos días antes de la siguiente administración. No obstante, si la vacunación se realiza tras el final del tratamiento, los tiempos recomendados son de 5 veces la semivida plasmática o de 4 semanas a 6 meses (según el ACMI) en el caso de las vacunas inactivadas, y de 5 veces la semivida plasmática o de 12 semanas a 12 meses (según el ACMI) en el caso de las vacunas vivas atenuadas (Anexo 3). Estos tiempos son más largos para los ACMIs de alto grado de inmunosupresión, como

los anti-CD20 (ibritumomab-tuixetan, obinutuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, rituximab). En estos casos, serán necesarios 12 meses entre el final del tratamiento y la vacunación.

En cualquier caso, la evaluación de los tiempos de vacunación debe ser individualizada, y deben considerarse los riesgos y beneficios. Las indicaciones de vacunación dependen tanto de los efectos inmunosupresores de los ACMIs, que implican un riesgo de infecciones futuras, como de las enfermedades subyacentes que requieren tratamiento con ACMs. Varias circunstancias pueden implicar una disminución de los tiempos recomendados, como los viajes internacionales de riesgo o los tratamientos inmunosupresores crónicos.

#### 5.3. Recomendaciones específicas de vacunación

#### 5.3.1. Vacunación antigripal

Las vacunas antigripales (sin contar con la vacuna antigripal viva atenuada) son seguras en pacientes sometidos a tratamiento con ACMs<sup>(57)</sup>, así como en pacientes vulnerables con enfermedades inmunosupresoras<sup>(58)</sup>. Sin embargo, la insuficiencia de datos de poblaciones vulnerables (como los pacientes clínicamente inestables con enfermedades inflamatorias sometidos a tratamientos biológicos a largo plazo) puede seguir suscitando algunas dudas sobre la calidad de las pruebas disponibles. Un calendario preciso con intervalos de tiempo adecuados entre el tratamiento con ACMs y la vacuna antigripal puede ser la clave para una mejor respuesta, aumentando la inmunogenicidad del 25% al 80% en el caso del rituximab<sup>(59)</sup>.

Aunque la inmunogenicidad de la vacuna antigripal es menor que la de otras vacunas, se ha demostrado que es eficaz para reducir la enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos. Este efecto protector varía mucho en función de la población de riesgo y de la vacuna administrada. En los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, la eficacia alcanza el 50% en el mejor de los casos<sup>(60)</sup>, con resultados prometedores para la vacuna adyuvada MF59<sup>(61)</sup>. Se han descrito resultados similares tanto para la vacuna estándar como para la adyuvada en receptores de trasplantes de órganos sólidos, siendo el trasplante de pulmón el que presenta una menor eficacia<sup>(62)</sup>. En este grupo, la estrategia de doble dosis se asoció a una mejor respuesta inmunitaria<sup>(63)</sup>. En cuanto a las enfermedades inflamatorias, lamentablemente las tasas de seroprotección son menores para ciertas cepas de la Influenzavirus en pacientes sometidos a tratamientos biológicos para la artritis reumatoide<sup>(64)</sup>, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico.

Debido a su eficacia subóptima, los familiares y los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de estas poblaciones también deberían vacunarse durante las temporadas de gripe. Una revisión sistemática de la vacunación antigripal en personas inmunodeprimidas mostró que la vacuna era segura y parecía disminuir las probabilidades de padecer cuadros gripales<sup>(65)</sup>. Además, la vacunación antigripal genera cierta memoria celular, aumentando el porcentaje de respuesta a mutaciones de cepas no incluidas en la vacuna<sup>(66)</sup>.

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación contra la gripe (vacuna inactivada) anual de todos los pacientes en tratamiento con ACMIs.

#### 5.3.2. Vacunación antineumocócica

La vacunación antineumocócica también se recomienda sistemáticamente para todos los pacientes inmunodeprimidos<sup>(30,31)</sup>. La estrategia de vacunación antineumocócica secuencial en adultos ha demostrado que genera anticuerpos durante al menos un año, según un ensayo clínico reciente<sup>(67)</sup>.

Las vacunas antineumocócicas son seguras<sup>(68)</sup> y eficaces en pacientes tratados con ACMIs, pero su efecto puede verse comprometido si se administran en pacientes con un alto nivel de inmunosupresión. Esto se ha demostrado principalmente en el contexto de la artritis reumatoide cuando se trata con rituximab (reduciendo la respuesta inmunológica del 90% al 25%), pero no con fármacos anti-TNF- $\alpha$ , CTLA-4 o anti-IL-6<sup>(37,69,70)</sup>. Asimismo, los anti-TNF- $\alpha$  para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a una tasa de respuesta reducida (60%)<sup>(71)</sup>. Todavía es insuficiente la evidencia sobre el deterioro de la inmunogenicidad en pacientes sometidos a otros tratamientos biológicos, aunque se ha informado de que nuevos ACMs como el belimumab producen una respuesta serológica adecuada en pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>(72)</sup>. En cada caso, las vacunas antineumocócica y antigripal deben complementarse según el perfil de inmunosupresión del ACMI, como se presenta en el Anexo 4.

Es importante destacar el potencial papel que, en el futuro, puedan adquirir las nuevas vacunas conjugadas (15, 20 o 21-valente) con experiencia de uso en países como los Estados Unidos<sup>(73)</sup>. En qué medida las vacunas conjugada 13-valente y polisacárida 23-valente modificaran sus indicaciones y cómo puede afectar ello a las pautas de vacunación en pacientes tratados con ACMIs será objeto de investigación y evaluación en el futuro próximo. Por ejemplo, en Bélgica se ha propuesto el uso de la vacuna conjugada 20-valente como la opción preferente de vacunación en adultos de grupos de riesgo con comorbilidades y en pacientes de entre 65 y

85 años<sup>(74)</sup>. Además, en Andalucía está muy próxima la publicación de la instrucción en este sentido (marzo de 2023). Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación antineumocócica de todos los pacientes en tratamiento con ACMIs.

#### 5.3.3. Vacunación meningocócica

Para los pacientes con asplenia funcional o anatómica<sup>(31)</sup>, y déficit en las vías del complemento (es decir, pacientes bajo tratamiento con eculizumab o ravulizumab), será necesario incluir la vacuna antimeningocócica de los serogrupos ACWY (serie de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ambas) y la vacuna antimeningocócica del serogrupo B (serie de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas). Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación antimeningocócica de los pacientes bajo tratamiento con eculizumab o ravulizumab, con las pautas de recuerdo establecidas.

#### 5.3.4. Vacunación frente a Haemophilus influenzae tipo B

Al igual que con las vacunas antimeningocócicas, para los pacientes con asplenia funcional o anatómica<sup>(31)</sup>, y con déficit en las vías del complemento (es decir, los pacientes bajo tratamiento con eculizumab o ravulizumab), será necesario incluir también la vacuna frente a *Haemophilus influenzae tipo B* (dosis única). La vacuna contra el *Haemophilus influenzae tipo B* también se recomienda para los pacientes sometidos a quimioterapia por neoplasias malignas<sup>(21)</sup>, y también podría recomendarse para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor, según el STIKO (*Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute*)<sup>(33)</sup>, aunque esta indicación no está del todo clara. Así, de acuerdo con las indicaciones del Ministerio<sup>(30)</sup>, debido a la baja incidencia de *H. influenzae* tipo B, las únicas indicaciones claras son el tratamiento con eculizumab (ahora ampliado a ravulizumab) y el TPH.

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo B de los pacientes bajo tratamiento con eculizumab o ravulizumab, con las pautas de refuerzo vacunal establecidas.

#### 5.3.5. Vacunación frente a hepatitis B

Las vacunas contra la hepatitis B se encuentran entre las más seguras en la población general<sup>(75-77)</sup>, incluso en pacientes tratados con terapias biológicas<sup>(78)</sup>. Se ha demostrado su eficacia en determinados grupos de riesgo, como los pacientes

sometidos a tratamiento antineoplásico<sup>(79)</sup>. Sin embargo, es notablemente inferior en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática crónica, artritis reumatoide y, especialmente, en los receptores de trasplantes, en los que la eficacia es inferior al 50%<sup>(78,80)</sup>. En cuanto a la pauta de vacunación, se han sugerido varios enfoques, con disparidades tanto en la dosis administrada (20 mcg frente a 40 mcg) como en los intervalos de tiempo entre las dosis (convencional consistente en 3-4 dosis a lo largo de 6 meses frente a acelerada consistente en 3-4 dosis a lo largo de 4 meses). Debido a la respuesta inmunitaria subóptima encontrada en los pacientes sometidos a tratamientos biológicos, algunos autores han propuesto regímenes de vacunación basados en las vacunas de 40 mcg para los receptores de trasplantes hepáticos (81,82). No obstante, podrían preferirse las vacunas adyuvadas, ya que, cuando se administran, la vacunación de refuerzo ha demostrado restablecer la inmunidad si los títulos de anticuerpos disminuyen<sup>(83)</sup>.

Esto supondría una valiosa ventaja: evitar el dilema de cómo tratar a los no respondedores. La revacunación se considera el mejor curso de acción, pero completar una segunda serie de vacunas de 3 dosis podría ser insuficiente<sup>(84, 85)</sup>. Entre las nuevas estrategias se encuentran las vías de administración alternativas (por ejemplo, la intradérmica), la inmunoestimulación con agentes receptores tipo Toll y el uso de nuevos adyuvantes, superiores al alumbre en términos de inmunogenicidad.

La inmunosupresión producida por los ACMIs predispone a un peor pronóstico de la infección, por lo que se recomienda la vacunación en exposiciones de alto riesgo (conductas sexuales de riesgo, uso de drogas por vía parenteral, contacto de riesgo con portadores de AgHBs, infección por VIH, personal sanitario con riesgo laboral o trasplante)<sup>(86-89)</sup>, y especialmente en pacientes bajo tratamiento con ACMIs hepatotóxicos.

También se recomienda para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo terapia inmunosupresora<sup>(35)</sup>, para pacientes con esclerosis múltiple bajo tratamientos con alemtuzumab u ocrelizumab<sup>(90)</sup> y también puede ser importante para pacientes con enfermedades reumáticas crónicas antes de iniciar regímenes inmunosupresores<sup>(91)</sup>. En resumen, la vacuna contra la hepatitis B parece estar recomendada para la mayoría de los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor en ausencia de títulos protectores. Por lo tanto, es necesario conocer el estado serológico antes del tratamiento (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) y determinar la respuesta inmunitaria después de la vacunación, ya que la inmunidad frente al virus de la hepatitis B puede perderse en pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes en diálisis).

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación frente a la hepatitis B a todos los pacientes en tratamiento con ACMI (independientemente de la hepatotoxicidad) y con serología desconocida o negativa.

#### 5.3.6. Vacunación frente a hepatitis A

La vacunación contra la hepatitis A sería razonable en los grupos de riesgo (39), especialmente en los que están bajo tratamiento con ACMIs hepatotóxicos (92). El Anexo 4 muestra los ACMIs (y otros agentes biológicos inmunosupresores de interés) en los que se ha descrito en ficha técnica un mayor riesgo de reactivación de la hepatitis B (adalimumab, daratumumab, obinutuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, rituximab, ruxolitinib y siltuximab) o hepatitis agudas (mogalumizumab). De ellos, el único que mostró frecuencia elevada de este problema (entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1.000) fue el rituximab. Además, el anexo 4 muestra aquellos fármacos que producen frecuentemente elevación de enzimas hepáticas o inflamación hepática (abatacept, alemtuzumab, baricitinib, belantamab-mafodotina, belatacept, blinatumomab, brentuximab-vedotin, certolizumab- pegol, daclizumab, efalizumab, gemtuzumab-ozogamicin, golimumab, infliximab, inotuzumab-ozogamicin, natalizumab, polatuzumab-vedotin, sarilumab, tocilizumab, tofacitinib citrato, trastuzumab-emtasine y trastuzumab-deroxtecan). La vacunación frente a hepatitis A, además de en los casos comentados, también puede recomendarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor<sup>(16,35)</sup>.

A pesar de las recomendaciones de algunos expertos<sup>(93)</sup>, no hay pruebas suficientes que respalden la indicación de un refuerzo tras completar la serie de vacunación primaria de 2 dosis. Los pacientes sometidos a tratamientos biológicos u otra terapia inmunosupresora que hayan estado expuestos al virus de la hepatitis A deben recibir inmunoglobulina humana además de la vacuna<sup>(94)</sup>.

El seguimiento de la respuesta inmunitaria después de la vacunación, evaluada mediante títulos de anticuerpos específicos, es de suma importancia. Al igual que en el caso de las vacunas contra la hepatitis B, este seguimiento debe realizarse uno o dos meses después de la finalización de la serie de vacunación.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, se recomienda la vacunación contra la hepatitis A de todos los pacientes del grupo de riesgo en tratamiento con ACMIs hepatotóxicos y con serología desconocida o negativa.

#### 5.3.7. Vacunación contra el virus del papiloma humano

Según la National Psoriasis Foundation (NPF)<sup>(95)</sup>, el American College of Rheumatology (ACR)<sup>(96)</sup> y el Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) (55), se recomienda la vacuna tetravalente contra el VPH (VPH4) hasta los 26 años (serie primaria de 3 dosis), en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor<sup>(16,55)</sup> y en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias bajo tratamiento inmunosupresor, como la psoriasis.

Algunos expertos también han recomendado esta vacuna para los pacientes tratados con alemtuzumab, preferiblemente mujeres ≤ 26 años<sup>(97)</sup>. En la actualidad, la vacuna nonavalente (9vHPV) es la única alternativa comercializada, más efectiva que la VPH4 al ampliar la protección frente a otros 5 tipos de VPH oncogénicos<sup>(98-100)</sup>.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, no se han encontrado evidencias concluyentes para recomendar o no la vacunación contra el VPH en pacientes en tratamiento con ACMIs.

#### 5.3.8. Vacunación contra el herpes zóster

Las vacunas vivas frente a herpes zóster están contraindicadas en pacientes en tratamiento con ACMIs, y en España ya no se comercializan desde agosto de 2022. En España se aprobó en 2019 una vacuna recombinante adyuvada contra el herpes zóster (Shingrix®) para adultos de 50 años o más (disponible desde 2021). Una serie de vacunación de 2 dosis ha demostrado ser segura, en lo que respecta a las reactivaciones del virus de la varicela zoster, y eficaz en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas (101), pacientes con tumores sólidos (incluso durante la quimioterapia)(102,103) y pacientes tratados con mAb anti-CD20(104). Un ensayo controlado aleatorizado en receptores de trasplantes renal (NCT02058589) también mostró resultados prometedores.

La vacuna recombinante contra el herpes zóster se ha recomendado para la cladribina<sup>(105)</sup>, pero estas opiniones de expertos deberían interpretarse con precaución, dada nuestra falta de experiencia con esta vacuna. También está demostrada su eficacia y seguridad en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de JAK-2 (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib), ya que estos agentes aumentan el riesgo de desarrollar herpes zóster y complicaciones graves como la neuralgia postherpética<sup>(106)</sup>. Recientemente, se ha aprobado en Andalucía la indicación de vacuna frente al herpes zóster en pacientes tratados con inhibidores de la JAK (anti-JAK), entre los que destacan abrocitinib, baricitinib, filgotinib, ruloxitinib, tofacitinib y upadacitinib, motivo por el que (a pesar de no ser ACMs) han sido incluidos en este documento. La pauta indicada consiste en dos dosis, con un intervalo óptimo entre dosis de dos meses, reducible a un mes en situación de inmunosupresión inminente o bajo criterios clínicos<sup>(107)</sup>. Aunque no se han encontrado recomendaciones específicas sobre los pacientes en tratamiento con ACMIs, se debe tener en cuenta a los pacientes con tumores sólidos, ya que se ha informado de que el riesgo relativo de desarrollar herpes zoster es 5 veces superior al de la población general(104). Es importante recalcar que la vacunación se indica independientemente de la serología y de la vacunación previa a varicela. No es necesario la vacunación frente a varicela en pacientes que se van a vacunar de Herpes Zoster.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, se recomienda la vacunación contra el herpes zóster (para prevenir la infección por herpes zóster y la neuralgia posherpética) en pacientes de edad ≥ 18 años con serología desconocida o negativa, que sean 1) receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, 2) trasplante de órgano sólido o en espera del mismo o 3) pacientes tratados con anti-JAK o 3) tratados con quimioterapia para tumores sólidos. Según el Ministerio de Sanidad (España)<sup>(107)</sup>, las indicaciones se podrían ampliar a pacientes con VIH o hemopatías malignas. No se encontraron evidencias concluyentes para recomendar o no la vacunación contra el herpes zóster en pacientes bajo tratamiento con ACMIs.

#### 5.3.9. Vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTPa)

Las recomendaciones de vacunación para los pacientes en tratamiento con ACMIs son las mismas que para la población general (serie de 3 dosis seguidas de 2 dosis de refuerzo; es deseable un refuerzo adicional para los adultos de 65 años o más). Una estrategia alternativa para garantizar una protección continua contra el tétanos y la difteria sería administrar dosis de refuerzo de Td o DTPa cada 10 años a lo largo de la vida (108). No obstante, se debe ponderar el balance riesgo-beneficio dado que la vacuna antitetánica tiene efectos adversos infrecuentes, pero potencialmente graves (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus)<sup>(109)</sup>.

La medición periódica de los títulos de anticuerpos tras la vacunación para determinar la respuesta inmunitaria puede ayudar a orientar la revacunación en los niños inmunodeprimidos (93). A diferencia de los sujetos no inmunodeprimidos, los pacientes sometidos a tratamientos biológicos que sufren una herida propensa al tétanos deben recibir una inyección de inmunoglobulina antitetánica (TIG), independientemente de su estado de inmunización contra *C. tetani*<sup>(110)</sup>.

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación DTPa de los pacientes en tratamiento con ACMIs con las mismas recomendaciones que para la población general.

#### 5.3.10. Vacunación antituberculosa

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una vacuna viva atenuada contra la tuberculosis. Por lo tanto, sólo puede administrarse a los pacientes al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Se recomienda la vacunación con BCG antes del trasplante de órganos sólidos en a) regiones endémicas y b) regiones no endémicas cuando la exposición a la tuberculosis es inevitable y no es posible tomar medidas para evitar su propagación<sup>(11)</sup>.

Su protección podría ir más allá de la especificidad de la vacuna, ya que los datos apoyan que la BCG puede proteger a los lactantes de otros patógenos distintos de *M. tuberculosis*. Estos efectos heterólogos se han asociado a tasas de seroprotección más elevadas, en particular para los antígenos de la tos ferina y el neumococo<sup>(112)</sup>, lo que se traduciría en una disminución de la adquisición de enfermedades infecciosas<sup>(113)</sup>, una reducción de la mortalidad infantil por todas las causas<sup>(114)</sup> e incluso podría prevenir enfermedades inflamatorias y autoinmunes<sup>(115)</sup>. Sin embargo, estos resultados sólo se aplican a niños sanos, de ahí su limitado grado de generalización (validez externa).

Basándonos en la investigación bibliográfica, creemos que no hay pruebas suficientes para recomendar la vacunación con BCG de los pacientes en tratamiento con ACMIs.

# 6

# TEMAS DE DEBATE EN LA ACTUALIDAD

Los ACMIs con efectos inmunosupresores especiales, como los fármacos anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab...) requieren esperar para la vacunación al menos 6 meses después del final del tratamiento<sup>(30)</sup>, ya que la capacidad del sistema inmunitario para responder adecuadamente a la vacuna es mínima. En estos casos, dada la extrema gravedad de las infecciones potenciales, podrían considerarse otras herramientas profilácticas, como la administración de inmunoglobulina intravenosa. Este hecho plantea la cuestión de si la vacunación durante el tratamiento es de alguna manera eficaz, o si las vacunas se utilizan en exceso y se consumen sin beneficio para los pacientes. Por otra parte, dado que ningún estudio ha abordado esta cuestión para los ACMIs actuales, los clínicos no pueden arriesgarse a no vacunar, ya que la vacunación podría generar cierta inmunogenicidad. En cualquier caso, esta cuestión pone de manifiesto la necesidad de diseñar estudios específicos sobre la respuesta inmunológica tras la vacunación durante el tratamiento con ACMIs. Idealmente, ello debería llevarse a cabo con indicaciones de derivación y analíticas por parte del especialista que deriva, para que el inicio de la vacunación sea lo más precoz posible. Del mismo modo, pone de manifiesto la enorme importancia de trabajar en equipo entre distintas especialidades con el objetivo de derivar precozmente a la consulta de vacunas a los pacientes que van a iniciar el tratamiento con ACMIs. Así, los clínicos de diferentes especialidades pueden ayudar a vacunar a estos pacientes antes del inicio del tratamiento, lo que ha demostrado ser la estrategia más eficaz incluso para los fármacos anti-CD20<sup>(59)</sup>.

Por otro lado, varios ACMIs se utilizan como quimioterapia junto con otros fármacos que generan una inmunosupresión de tan alto nivel que prácticamente suprime la respuesta a la vacuna. En estos casos, podría recomendarse que todas las vacunas administradas tras el final del tratamiento se repitan cuando se recuperen las capacidades inmunitarias, aunque la respuesta a la vacunación podría seguir disminuyendo<sup>(116)</sup>.

Aunque son muy raras, se han descrito algunas reacciones autoinmunes tras la administración de vacunas, como el síndrome de Guillain-Barré tras la vacuna antigripal o la púrpura trombocitopénica idiopática tras la vacuna triple vírica (SPR). Sin embargo, esto no se ha descrito en el caso de la vacuna contra la hepatitis B<sup>(117)</sup>. En todos los casos, los beneficios suelen ser mayores que los riesgos, pero los pacientes deben ser informados de los posibles efectos adversos.

Además, los nuevos usos de anticuerpos monoclonales como profilaxis preexposición, tal como ocurre con cilgamivab + tixagevimab (Evusheld®) o con casirivimab



+ imdevimab (Ronapreve®) para COVID-19, o con palivizumab o nirvimab para VRS, abren una puerta de debate sobre el posible uso de inmunización pasiva en conjunción con (o como sustituto de) la inmunización activa con vacunas en ciertos casos específicos.

Por último, las indicaciones de la vacuna contra la hepatitis A no están claras en las directrices de vacunación de los pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores, aunque cada vez parece más claro que se debe vacunar en caso de riesgo de hepatopatía por ACMIs concretos. Como se resume en el Anexo 4, en esta revisión se propone la vacunación de todos los pacientes de grupos de riesgo bajo ACMIs que puedan generar reactivación de la hepatitis vírica crónica o que produzcan frecuentemente signos de inflamación hepática. Además, las nuevas indicaciones específicas de vacunación frente a herpes zóster incluyen los anti-JAK, pero es posible que en el futuro estas recomendaciones se amplíen a fármacos similares. El Anexo 5, finalmente, resume los ACMs que no tienen capacidad inmunosupresora y, por tanto, no requieren de vacunación específica por sí mismos.

# FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Las recomendaciones actuales para la vacunación de pacientes bajo tratamiento con ACMIs se basan tanto en la opinión de expertos y documentos de consenso como el de la SEMPSPGS de vacunación frente al herpes zóster(107), como en la experiencia con la vacuna neumocócica 13-valente y los bloqueadores del TNF $\alpha$ . Sin embargo, tras una revisión exhaustiva de la literatura, se identificó una abrumadora ausencia de estudios sobre recomendaciones de vacunas e inmunogenicidad en pacientes bajo tratamiento con ACMIs. Ello, junto con el creciente diseño de ACMs con una amplia variedad de mecanismos biológicos y efectos sobre la inmunología, crea una gran incertidumbre para los profesionales sanitarios que trabajan en las consultas de vacunas. Esta revisión y futuras investigaciones sobre este tema podrían mejorar la eficacia y la individualización de los pacientes vacunados bajo tratamiento con ACMs y, sobre todo, homogeneizar las recomendaciones de vacunación entre distintos centros y servicios. En Andalucía, para este fin contamos con el Plan Estratégico de Vacunaciones de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía - Plan de Vacunaciones de Andalucía (Andavac). Para ello, serían de gran utilidad unas directrices prácticas que pudiesen aplicarse fácilmente en la práctica clínica de acuerdo con las recomendaciones actualizadas. Por otro lado, el limitado número de trabajos originales actuales sobre los resultados del calendario vacunal de los pacientes bajo terapia con ACMIs puede retrasar la adopción de medidas preventivas efectivas. Aún no se han adoptado programas de vacunación óptimos y homogéneos según las características de cada paciente, la patología y el ACM.

Los principales retos para el futuro incluyen el diseño de estudios de seguimiento analítico originales con tamaños de muestra suficientemente grandes para evaluar la inmunogenicidad y los resultados infecciosos en pacientes bajo tratamientos con ACMIs sometidos a diferentes programas de vacunación. Sin embargo, el diseño de estos estudios podría ser muy complejo y costoso, y la interpretación de sus resultados podría variar en función de numerosas variables (tipo de ACMIs, tipo de vacuna, calendario de vacunación, enfermedades subyacentes...). Por lo tanto, es necesario encontrar el equilibrio ideal entre las recomendaciones generales de vacunación y su individualización para cada paciente. Idealmente, se deberían financiar proyectos de investigación destinados a evaluar (mediante serología, prevención de infección, respuesta celular, etc.) la respuesta real a la vacunación de estos pacientes para encontrar las pautas, momentos y vacunas óptimas en cada caso.

Mientras se diseñan estos estudios, parece imprescindible realizar revisiones actualizadas sobre el creciente número de ACMIs disponibles para conocer sus me-

canismos de acción, sus riesgos y su vida media y, a partir de estos datos, intentar diseñar estrategias de vacunación razonables. En la actualidad, es sorprendente la falta de este tipo de revisiones, que deberán ser actualizadas anualmente, incorporando nuevos fármacos y vacunas. Deberían realizarse esfuerzos para llevar a cabo revisiones periódicas sobre este tema, incluyendo los resultados actualizados de los estudios de vacunación y las guías de práctica clínica que deberían guiar las acciones en los próximos años. El uso creciente de ACMIs debería ir acompañado de un conocimiento actualizado de las mejores prácticas, incluyendo la vacunación y otras herramientas profilácticas como la administración de inmunoglobulina intravenosa. Además, según nuestra experiencia, las recomendaciones sobre la vacunación de estos pacientes varían significativamente de un hospital a otro y de un país a otro, por lo que deberían hacerse esfuerzos para homogeneizar los conocimientos disponibles. El objetivo final debería ser recopilar información precisa sobre los ACMIs y su relación con la respuesta a la vacuna, así como optimizar los calendarios de vacunación individualizados, según el estado inmunitario y las comorbilidades de cada paciente. Sin embargo, hasta que se logre ese conocimiento, un punto clave de nuestra revisión es la necesidad de vacunar a los pacientes antes de iniciar la terapia con ACMIs para asegurar una mejor protección. Dado el creciente e inabarcable número de fármacos inmunosupresores con potenciales recomendaciones específicas de vacunación, debería analizarse en futuros estudios el papel de otros fármacos no-ACMs, de los que hemos incluido algunos señalados en esta revisión (anti-JAK, moléculas de fusión -cept, etc.), para contribuir a enriquecer las herramientas, con conocimiento actualizado, disponibles en consulta de vacunación.

Otras áreas prometedoras para la investigación futura incluyen la incorporación de diferentes vacunas. Hasta la fecha, las únicas recomendaciones coherentes que se han encontrado son la vacunación contra la gripe y la vacunación secuencial contra el neumococo para todos los pacientes sometidos a cualquier tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, el panorama futuro abre la puerta a un análisis acerca de los beneficios posibles de incorporar la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente, respecto a las vacunas actualmente disponibles. En la actualidad, se han dejado de poner dosis de recuerdo frente a neumococo y, sin embargo, se han introducido las dosis de recuerdo de meningococo, pero no tenemos conocimiento de la duración de la inmunidad en inmunocompetentes y menos aún en inmunosuprimidos.

La vacuna frente a hepatitis B también debería considerarse para cualquier paciente bajo terapias con ACMIs, y la vacuna frente a hepatitis A debería recomendarse cuando el ACMI haya demostrado tener efectos hepatotóxicos. Sin embargo, muchas otras vacunas han demostrado ser eficaces en determinados pacientes y bajo tratamientos biológicos específicos (por ejemplo, la vacuna contra el virus del papiloma humano). También se ha aceptado la indicación de vacunación fren-

te a herpes zóster para algunos fármacos particulares. Se han propuesto algunas posibles utilidades de la vacuna BCG, pero, al tratarse de vacunas vivas atenuadas, todavía no se pueden establecer recomendaciones concluyentes hasta que se estudien a fondo los beneficios y los riesgos. En cualquier caso, estas vacunas mostraron resultados prometedores y la investigación futura sobre diversas vacunas para pacientes bajo tratamientos con ACMIs será sin duda fascinante. Por lo tanto, las recomendaciones mínimas resumidas en esta revisión representan sólo el primer paso antes de una evaluación general de cada paciente.

Es necesario vacunar de forma consistente y actualizar nuestros conocimientos sobre las terapias actuales. Es probable que en cinco o diez años el número de ACMIs disponibles sea abrumador, al igual que la disponibilidad de nuevas vacunas. El futuro de este campo, por tanto, depende de la realización de estudios de seguimiento metodológicamente rigurosos y del esfuerzo coordinado de los investigadores para actualizar continuamente nuestros conocimientos y compartirlos con la comunidad científica.

# CONCLUSIONES

En esta revisión se proponen los posibles intervalos óptimos de vacunación para cada ACMI en función del tiempo de vida media de cada fármaco, así como las vacunas más recomendadas según la hepatotoxicidad y las directrices anteriores. Se recomienda la vacunación inyectable contra la gripe, la neumocócica secuencial y la de la hepatitis B para todos los pacientes en tratamiento con ACMIs. La vacuna frente a hepatitis A debe considerarse cuando se haya demostrado que el ACMI causa hepatotoxicidad. La vacuna frente a herpes zóster se debe recomendar en pacientes tratados con anti-JAK. Sin embargo, las recomendaciones dadas en esta revisión deben considerarse con precaución, ya que los pacientes deben ser evaluados de forma individualizada. Las enfermedades subyacentes, el estado de inmunosupresión, otros tratamientos, la cronicidad del tratamiento, el historial clínico, la pertenencia a grupos de riesgo, la posología de los ACMIs y el contexto epidemiológico de cada zona geográfica deben ser tenidos en cuenta antes de tomar una decisión sobre la vacunación. Por lo tanto, esta revisión práctica debe considerarse como un compendio de recomendaciones mínimas, a las que habría que añadir más indicaciones en función de las características de cada paciente. Se podría considerar la realización de futuros estudios que aborden las cuestiones actuales discutidas en esta revisión para optimizar los tiempos de vacunación.

# GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACM: Anticuerpo monoclonal

ACMI: anticuerpo monoclonal inmunosupresor

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPAR: Informes Públicos Europeos de Evaluación

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

# REFERENCIAS

- 1. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. Clin Med (Lond). 2017;17(3):220-232.
- 2. Dobsch P, Michels B, Müller-Schilling M, et al. Therapeutic regimens using monoclonal antibodies in gastroenterology. Internist (Berl). 2019;60(10):1043-1058.
- 3. Tamilarasan AG, Cunningham G, Irving PM, et al. Recent advances in monoclonal anti-body therapy in IBD: practical issues. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):409-416.
- 4. Kesharwani D, Paliwal R, Satapathy T, et al. Rheumatoid arthritis: An updated overview of latest therapy and drug delivery. J Pharmacopuncture. 2019;22(4):210-224.
- 5. Jeon C, Sekhon S, Yan D, et al.. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(10):2247-2259.
- 6. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combinatino cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(8):561-584.
- 7. Posner J, Barrington P, Brier T, *et al.* Monoclonal antibodies: Past, present and future. Handb Exp Pharmacol. 2019;260:81-141.
- 8. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (CO-VID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):10-18.
- 9. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. F1000Res. 2020;31;9:72.
- 10. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol. 2012;12(5):615-622.
- 11. Kohler g, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256(5517):495-449.
- 12. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, *et al.* Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81(21):6851-6852.
- 13. Jones PT, Dear PH, Foote J, et al. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. Nature. 1986;321 (6069):522–535.
- 14. An Z. Monoclonal antibodies a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases. Protein Cell. 2010;1(4):319-330.
- 15. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Public Assessment Report. [cited 2020 March 02]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-public-assessment-report
- 16. Animal Cell Technology Industrial Platform (ACTIP) [Internet]. [cited 2020 January 27]. Available from: https://www.actip.org/
- 17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción [Active principle lists by ATC goups and incorporation of the driving pictogram] [Internet]. [cited 2020 January 27]. Available from: https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm

- 18. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3403-3412.
- 19. Curtis JR, Patkar N, Xie A, *et al.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1125-1133.
- 20. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(1):20–30.
- 21. Charan J, Dutta S, Kaur R, et al. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(9):1125-1136
- 22. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3):e00035-19.
- 23. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-2200.
- 24. Correia JJ, Welch MK, Williams RC Jr. Evidence for the spontaneous formation of disulfide crosslinked aggregates of tubulin during nondenaturing electrophoresis. Arch Biochem Biophys. 1987;255(2):244-253.
- 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Personas candidatas a recibir Evusheld en España [Persons eligible to receive Evusheld in Spain]. [cited 2023 March 03]. Available from: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/prevencion-frente-a-la-covid-19/personas-candidatas-a-recibir-evusheld-en-espana/
- 26. Consejería de Salud y Consumo, Junta de Andalucía; Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Servicio Andaluz de Salud. Vacunación gripe COVID-19. Recomendaciones para Andalucía, campaña 2022-2023. [Vaccination Influenza COVID-19. Recommendations for Andalusia, campaign 2022-2023]. [cited 2023 March 03]. Available from: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/2022/12/Adenda\_INS-TRUCCION\_CAMPANA\_GRIPE\_COVID\_2022\_2023\_ANDALUCIA-\_20.12.2022.pdf
- 27. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. [cited 2023 March 03]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-current-ly-authorized-emergency-use-us
- 28. Consejo Interterritorial, Sistema Nacional de Salud (España). Cambio en las recomendaciones de utilización de Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab) para la prevención de COVID-19. [Change in recommendations for use of Evusheld® (cilgavimab/tixagevimab) for the prevention of COVID-19]. [cited 2023 March 08]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones\_uso\_Evusheld\_Cambios.pdf
- 29. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, et al. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2023;388(7):609-620.
- 30. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones, del programa y registro de vacunaciones, 2018 [Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare. Vaccination of risk goups of all ages and in specific circumstances, program and registry of vaccinations, 2018] [Internet]. [cited 2020 March 02]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo\_todas\_las\_edades.pdf

- 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance. Altered Immunocompetence [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html
- 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Immunization schedules [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html
- 33. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. 2013 [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: https://www.idsociety.org/practice-guideline/vaccination-of-the-immunocompromised-host/
- 34. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58(3):309-318.
- 35. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. J Autoimmun. 2017;80:10–27.
- 36. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(6):1464-1470.
- 37. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2017;44(12):1794-1803.
- 38. Nived P, Saxne T, Geborek P, et al. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. BMC Rheumatol. 2018;2:12.
- 39. Kantsø B, Halkjær SI, Thomsen OØ, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polyshaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. Vaccine. 2015;33(41):5464-5469.
- 40. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Nieto-Gómez P, Martínez-Bellón MD, Fernández-Martínez NF, Barranco-Quintana JL. Vaccination in patients under monoclonal antibody treatment: an updated comprehensive review. Expert Rev Vaccines. 2020;19(8):727-744.
- 41. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. J Rheumatol. 2014;41(4):648-657.
- 42. Mehta L, Umans K, Ozen G, et al. Immune response to seasonal Influenza vaccine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving long-term daclizumab beta: A prospective, open-label, single-arm study. Int J MS Care. 2017;19(3):141–147.
- 43. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, *et al.* Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2014;341(1-2):22–27.
- 44. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al.; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.
- 45. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, *et al.* Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. J Clin Immunol. 2013;33(2):388-396.

- 46. van Assen S, Holvast A, Benne CA, *et al.* Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthritis Rheum. 2010;62(1):75–81.
- 47. Berglund A, Willén L, Grödeberg L, et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. Acta Oncol. 2014;53(9):1212-1220.
- 48. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, *et al.* Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomized controlled trial (VISARA). Ann Rheum Dis. 2015;74(5):818–822.
- 49. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. Mod Rheumatol. 2014;24(3):511–516.
- 50. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term uste-kinumab use. J Drugs Dermatol. 2013;12(10):1122-1129.
- 51. Wyant T, Leach T, Sankoh S, *et al.* Vedolizumab affects antibody responses to immunization selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. Gut. 2015;64(1):77-83.
- 52. American Academy of Pediatrics. Immunization in Immunocompromised Children. Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book®: 2015;74-89.
- 53. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité Asesor de Vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de Vacunas en línea de la AEP. Capítulo 14. [Spanish Pediatrics Association (AEP). Vaccine Advisory Committee. Vaccination in immunosuppressed children or children under immunosuppressive therapy. AEP Online immunization manual. Chapter 14.] [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: http://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-14
- 54. Public Health England. Immunisation against infectious diseases: immunisation of individuals with underlying medical conditions. Salisbury: The Green Book. The Stationary Office; 2016.
- 55. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunization handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Part 3.3.3 Vaccination of immunocompromised persons [Internet] [cited 2020 March 03]. Available from: http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home-handbook10part3-handbook10-3-3#3-3-3
- 56. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58(3):309-318.
- 57. Liao Z, Tang H, Xu X, *et al.* Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: A meta-analysis. PLoS One. 2016;11(2):e0147856.
- 58. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. Mult Scler Relat Disord. 2019;31:173–188.
- 59. Richi P, Martín MD, Navío MT, *et al.* Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. Med Clin (Barc). 2019;153(10):380-386.



- 60. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(6):1311-1322.
- 61. Natori Y, Humar A, Lipton J, et al. A pilot randomized trial of adjuvanted influenza vaccine in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2017;52(7):1016–1021.
- 62. Manuel O, Humar A, Chen MH, *et al.* Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. Am J Transplant. 2007;7(11):2567–2572.
- 63. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, *et al.* Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: Results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. Clin Infect Dis. 2017;64(7):829-838.
- 64. Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1901–1908.
- 65. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. J Infect Dis. 2012;206(8):1250-1259.
- 66. Auladell M, Jia X, Hensen L, et al. Recalling the Future: Immunological Memory Toward Unpredictable Influenza Viruses. Front Immunol. 2019;10:1400.
- 67. Schmoele-Thoma B, van Cleeff M, Greenberg RN, et al. Persistence of antibodies 1 year after sequential administration of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(3):575–583.
- 68. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. RMD Open. 2017;3(2):e000484.
- 69. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(7):1016–1026.
- 70. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:231.
- 71. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(6):1042-1047.
- 72. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Lupus. 2017;26(10):1072-1081.
- 73. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. Drugs. 2022;82(9):989–999.
- 74. Scheen AJ, Louis R, Moutschen M. Apexxnar®, vaccin anti-pneumococcique conjugué avec 20 sérotypes [Apexxnar®, 20-valent pneumococcal conjugate vaccine]. Rev Med Liege. 2022;77(11):678-683.
- 75. Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, et al. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(11):1049-1054.

- 76. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. Expert Rev Vaccines. 2002;1(4):461-466.
- 77. Thoelen S, Van Damme P, Mathei C, et al. Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. Vaccine. 1998;16(7):708-714.
- 78. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. J Clin Rheumatol. 2019;25(8):329-334.
- 79. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, et al. Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer. Ann Saudi Med. 2011;31(6):573-576.
- 80. Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, *et al.* The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. Expert Rev Vaccines. 2017;16(8):811-832.
- 81. Rodrigues IC, Silva RCMAD, Felício HCC, *et al.* New immunization schedule effectiveness against hepatitis B in liver transplantation patients. Arq Gastroenterol. 2019;56(4):440-446.
- 82. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. Braz J Infect Dis. 2008;12(4):306-309.
- 83. Günther M, Neuhaus R, Bauer T, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. Liver Transpl. 2006;12(2):316–319.
- 84. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):320–327.
- 85. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, et al. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. World J Hepatol. 2015;7(24):2503–2509.
- 86. Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy. J Infect Dis. 2017;216(S8):S778–S884.
- 87. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. J Infect Dis. 2017;215(4):566-573.
- 88. Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164(1):30-40.
- 89. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterol 2015;148(1):221-244.
- 90. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. Open Forum Infect Dis. 2018;5(8):ofy174.
- 91. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. Clin Infect Dis. 2008;46(9):1459–1465.
- 92. Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, et al. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. World J Hepatol. 2017;9(13):613-626.
- 93. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité asesor de vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. [Spanish Pediatrics Association (AEP). Vaccine Advisory Committee. Vaccination in immunosuppressed children or children under immunosuppressive therapy] [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#3.3.4

- 94. Government of Canada. Update on the recommended use of hepatitis A vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-use-hepatitis-vaccine.html
- 95. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, *et al.* From the medical board of the national psoriasis foundation: vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):1003-1013.
- 96. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, *et al.* Sullivan, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1–26.
- 97. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, *et al.* Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. Neurologia. 2020;S0213-4853(19)30146-X.
- 98. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. Expert Rev Vaccines. 2015;14(8):1047-1049.
- 99. Zhang Z, Zhang J, Xia N, et al. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(10):2280-2291.
- 100. Wnukowski-Mtonga P, Jayasinghe S, Chiu C, et al. Scientific evidence supporting recommendations on the use of the 9-valent HPV vaccine in a 2-dose vaccine schedule in Australia. Commun Dis Intell (2018). 2020;44.
- 101. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(2):123-133.
- 102. Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. Clin Infect Dis. 2014;59(7):913-919.
- 103. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. Cancer. 2019;125(8):1301-1312.
- 104. Parrino J, McNeil SA, Lawrence SJ, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. Vaccine. 2017;35(14):1764-1769.
- 105. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple [Spanish Agency for Medicines and Health Products. Therapeutic positioning report of cladribine (Mavenclad®) in multiple sclerosis] [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf?x17133
- 106. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem. 2014;57(12):5023-5038.
- 107. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster, 25 de marzo de 2021 [Herpes zoster vaccine recommendations, March 25, 2021]. [cited 2023 March 03]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/ HerpesZoster\_RecomendacionesVacunacion.pdf

- 108. Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(3):77-83.
- 109. Pool V, Mege L, Abou-Ali A. Arthus Reaction as an Adverse Event Following Tdap Vaccination. Vaccines (Basel). 2020;8(3):385.
- 110. World Health Organization. Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines\_prevention\_and\_management\_wound\_infection.pdf
- 111. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):311–317.
- 112. Zimmermann P, Donath S, Perrett KP, et al. The influence of neonatal Bacille Calmette- Guérin (BCG) immunisation on heterologous vaccine responses in infants. Vaccine. 2019;37(28):3735-3744.
- 113. de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F. Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. Clin Infect Dis. 2015;60(11):1611-1619.
- 114. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. Future Microbiol. 2018;13(10):1193–1208.
- 115. Kowalewicz-Kulbat M, Locht C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. Expert Rev Vaccines. 2017;16(7):1-10.
- 116. Bühler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14159.
- 117. Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I, et al. Immunization in the adult immunocompromised host. Autoimmun Rev. 2012;11(3):212–218.

ANEXO 1. Principales características de los ACM terapéuticos y otros agentes biológicos de interés aprobados a 1 de enero de 2023

Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Anticuerpo mo	noclonal (AC	CM)					
Abciximab	B01AC13	Reopro®	Glicoproteína GpIIb/IIIa	Inhibe la agregación plaquetaria	Cardiopatía isquémica, angina inestable	No	No
Adalimumab	LO4ABO4	Amgevita® Humira® Hyrimoz® Imraldi® Hulio® Idacio®	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio del TNF-alfa	AR, AIJ, EA axial, AP, pso- riasis, psoriasis pediátrica, hidradenitis supurativa, EC, EC pediátrica, CU, uveítis	Sí	Sí
Alemtuzumab	LO4AA34	Lemtrada®	CD52	CCDA y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular a los linfoci- tos T y B	EMRR con manifestaciones de enfermedad activa	Sí	Sí
Alirocumab	C10AX14	Praluent®	PCSK9	Inhibe la unión de la PCSK9 al receptor LDL hepático aumentando el número de receptores LDL disponibles, reduciendo así los niveles de LDL-C	Hipercolesterolemia pri- maria, dislipidemia mixta, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.	Sí	No
Atezolizumab	L01XC32	Tecentriq®	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitu- moral sin inducir la CCDA	Carcinoma urotelial local- mente avanzado o metas- tásico, CPNM o cáncer de mama triple negativo	Sí	No <sup>4</sup>
Avelumab	L01XC31	Bavencio®	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitu- moral mediada por linfocitos T CD8 + citotóxi- cos. Lisis directa de células tumorales por CCDA mediada por linfocitos Natural Killer (NK).	Carcinoma de células de Merkel metastásico y carci- noma de células renales	Sí	No
Basiliximab	L04AC02	Simulect®	IL-2 receptor (CD25)	Inhibe la proliferación de los linfocitos T	Profilaxis del rechazo agu- do en el trasplante renal alogénico de novo	Sí	Sí
Belimumab	L04AA26	Benlysta®	BLyS	Inhibe el BLyS	Lupus eritematoso sistémi- co activo	Sí	Sí
Belantamab mafotodina	L01FX15	Blenrep®	ВСМА	Citotoxicidad frente a células que presentan BCMA	Mieloma multiple refrac- tario	Sí	Sí
Benralizumab	R03DX10	Fasenra®	Subunidad alfa del receptor humano de la IL-5 (IL 5Ra)	Apoptosis de eosinófilos y basófilos al potenciar la CCDA, lo que reduce la inflamación eosinofí- lica	Asma eosinofílica grave	Sí	No
Besilesomab	V09HA03	Scintimun®	Granulocitos (BW 250/183)	Junto con un radionúclido de tecnecio radioactivo (99mTc) localiza zonas de infección o inflamación (propósitos únicamente diagnósticos)	Diagnóstico de osteomielitis en extremidades	Sí	No



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Bevacizumab	L01XC07	Avastin®	VEGF	Regresión de la vascularización tumoral, norma- liza la vascularización tumoral residual e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor	Carcinoma metastásico o avanzado de colon o recto, mama, CPNCP, células renales, ovario epitelial, trompa de Falopio o cuello uterino primario peritoneal	Sí	No
Bezlotoxumab	J06BB21	Zinplava®	Toxina B de Clostridium difficile	Neutraliza la actividad de la toxina B de <i>C. difficile</i>	Previene la recurrencia de la infección por <i>C. difficile</i>	Sí	No
Blinatumomab	L01XC19	Blincyto®	CD19 y CD3	Mediador en la sinapsis citolítica entre las célu- las T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto las células diana en reposo como las que proliferan	Leucemia linfoblástica aguda	No	Sí
Bimekizumab	L04AC21	Bimzelx®	IL-17RA	Bloquea la actividad biológica de las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17AF, inhi- biendo así la inflamación y síntomas clínicos de la psoriasis	Psoriasis en placas moderada a grave	Sí	Sí
Brentuxi- mab-vedotina	L01XC12	Adcetris®	CD30	Provoca la apoptosis de las células tumorales que ex- presan CD30	Linfoma de Hodgkin CD30+, linfoma anaplásico de células grandes sistémi- co refractario, linfoma cu- táneo de células T CD30+	Sí	Sí
Brodalumab	L04AC12	Kyntheum <sup>®</sup>	IL-17RA	Bloquea la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, el heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E, inhibiendo así la in- flamación y los síntomas clínicos asociados a la psoriasis	Moderate to severe plaque psoriasis	Sí	Sí
Brolucizumab	S01LA06	Beovu®	VEGF-A	Bloqueo de VEGF-A, reduciendo el crecimiento de los vasos sanguíneos intravítreos (únicamente disponible en inyección intravítrea).	DMAE (degeneración ma- cular asociada a la edad) neovascular (exudativa), edema macular diabético	Sí	No
Burosumab	M05BX05	Crysvita®	Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)	Aumenta la reabsorción tubular renal de fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihi- droxivitamina D	Hipofosfatemia ligada al X	Sí	No
Canakinumab	L04AC08	llaris <sup>®</sup>	IL-1 beta	Previene la activación genética inducida por la IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios	Síndromes de fiebre perió- dica, gota artrítica, enfer- medad de Still	Sí	Sí
Caplacizumab	B01AX07	Cablivi®	Dominio A1 del factor von Wi- llebrand	Previene la adhesión de las plaquetas mediada por los multímeros de alto peso del factor von Willebrand	Púrpura trombótica adquirida	Sí	No



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Casirivimab - Imdevimab	NA	Ronapre- ve®	Proteína spike (espicuar) de SARS-CoV-2	Ambos anticuerpos se unen a diferentes sitios de la proteína spike, impidiendo la entrada de SARS-CoV-2 al interior celular.	Profilaxis preexposición de COVID-19. Tratamiento de COVID-19 con alto riesgo de progresar a grave.	No	No
Catumaxomab	L01XC09	Removab <sup>®</sup>	Molécula de adhesión de células epitelia- les (EpCAM) y antígeno CD3	Induce una reacción inmune concertada contra las células tumorales con diferentes mecanis- mos de acción, como la activación de células T, CCDA	Ascitis maligna	No	No
Cemiplimab	L01FF06	Libtayo®	Receptor de muerte celular programada 1 (PD-1)	Potencia la respuesta de las células T, incluida la respuesta antitumoral, al bloquear la unión de PD-1	Carcinoma de células esca- mosas de la piel localmen- te avanzado o metastásico	Sí	No
Certolizu- mab-pegol	LO4AB05	Cimzia®	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio del TNF-alfa	AR, EA axial, AP, psoriasis en placas	Sí	Sí
Cetuximab	L01XC06	Erbitux®	Receptor del EGF (EGFR)	Impide la supervivencia de las células, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la metástasis	Cáncer colorrectal metas- tásico, CCECC	Sí	No <sup>4</sup>
Crizanlizumab	B06AX01	Adakveo®	P-selectina	Bloquea la interacción de P-selectina con sus ligandos (PSGL1), evitando la vasooclusión	Prevención de crisis oclu- sivas en enfermedad de células falciformes	Sí	No
Daclizumab	L04AA08	Zenepax® Zynbrita®	Receptor de IL-2 alfa (CD25)	Inhibe la proliferación de los linfocitos T	Profilaxis del rechazo agu- do en el trasplante renal alogénico, EMRR	No	Sí
Daratumumab	L01XC24	Darzalex®	CD38	Induce la lisis de las células tumorales por cito- toxicidad dependiente del complemento, CCDA y FCDA en los tumores malignos que expresan CD38	Mieloma multiple	Sí	Sí
Denosumab	M05BX04	Prolia®, Xgeva®	RANK-L	Reduce el número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea	Prevención de las fracturas óseas en la osteoporosis y las metástasis óseas	Sí	No
Dinutuximab beta	L01XC	Qarziba®	Carbohidrato disialoganglió- sido 2 (GD2)	Se une a las células de neuroblastoma que ex- presan GD2 e induce citotoxicidad dependiente del complemento y CCDA	Neuroblastoma	Sí	Sí
Dupilumab	D11AH05	Dupixent®	Receptores de IL-4 e IL-13 (IL4R $\alpha$ , IL-13R $\alpha$ e IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c)	Bloquea la respuesta inflamatoria mediada por la IL-13 y la IL-4	Dermatitis atópica	Sí	No



Agente	Código ATC <sup>1</sup>	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Durvalumab	L01XC28	lmfinzi®	PD-L1	El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 mejora la respuesta inmunitaria antitumoral y aumenta la activación de las células T	Tratamiento del CPNCP localmente avanzado	Sí	No
Eculizumab	LO4AA25	Soliris®	C5 (comple- mento)	Inhibe la escisión de C5 en C5a y C5b e impide la generación del complejo terminal del comple- mento C5b-9	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemo- lítico urémico, miastenia gravis, trastorno de neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos contra la acua- porina 4	Sí	Sí
Efalizumab	LO4AA21	Raptiva®	LFA-1 CD11a (antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos)	Inhibe la unión de LFA-1 a ICAM-1, lo que inter- fiere en la adherencia de los linfocitos T a otros tipos de células	Psoriasis en placas	No	Sí
Elotuzumab	L01XC23	Empliciti®	Miembro 7 de la familia de moléculas de señalización de activación de linfocitos (SLAMF7)	Activa directamente las células Natural Killer a través de la vía del SLAMF7 y de los receptores Fc, aumentando la actividad antimielomatosa in vitro, se dirige al SLAMF7 en las células del mieloma y facilita la interacción con las células NK para mediar la muerte de las células del mieloma a través de CCMA	Mieloma multiple	Sí	Sí
Emicizumab	B02BX06	Hemlibra®	Factor IX activado y factor X de coagulación	Restaurar la función deficiente del factor VIII activado, necesaria para una hemostasia eficaz	Hemofilia A	Sí	No
Erenumab	N02CX07	Aimovig®	CGRP	La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compen- satoria de la migraña	Profilaxis de la migraña	Sí	No
Evolocumab	C10AX13	Repatha®	PCSK9	Previene la degradación de rLDL mediada por PCSK9	Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, hiper- colesterolemia familiar homocigótica, enfermedad cardiovascular ateroscleró- tica establecida	Sí	No
Fremanezu- mab	N02CD03	Ajovy®	CGRP	La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compen- satoria de la migraña.	Profilaxis de migraña	Sí	No



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS <sup>3</sup>
Galcanezumab	N02CX08	Emgality®	CGRP	La inhibición de los efectos del CGRP podría teórica- mente atenuar la vasodilatación com- pensatoria de la migraña	Profilaxis de migraña	Sí	No
Gemtuzu- mab-ozogami- cina	L01XC05	Mylotarg®	CD33	Citotoxicidad celular contra linfoblastos de leu- cemia mieloide y células normales inmaduras de linaje mielomonocítico	Leucemia mieloide aguda	Sí	Sí
Golimumab	L04AB06	Simponi®	TNF-alpha	Impide que el TNF-alfa se una a sus receptores	AR, AP, EA axial, CU	Sí	Sí
Guselkumab	LO4AC16	Tremfya®	IL-23	Bloquea la vía de señalización mediada por la IL-23	Psoriasis en placas	Sí	Sí
lbritumo- mab-tuixetan	V10XX02	Zevalin®	CD20	Citotoxicidad contra linfocitos B CD20 + por radiotoxicidad (emisión beta)	LNH folicular	Sí	Sí
Idarucizumab	V03AB37	Praxbind®	Dabigatrán	Se une potentemente al dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante	Reversión rápida de los efectos anticoagulantes del dabigatrán	Sí	No
Infliximab	L04AB02	Remicade® Flixabi® Inflectra® Remsima® Zessly®	TNF-alfa	Impide que el TNF-alfa se una a sus receptores	AR, EC, CU, EA anquilosante, AP, psoriasis	Sí	Sí
Inotuzu- mab-ozogami- cina	L01XC26	Besponsa®	CD22	Interrupción del ciclo celular y muerte celular por apoptosis	Leucemia linfoblástica aguda	Sí	Sí
Ipilimumab	L01XC11	Yervoy®	Antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)	Bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células T efectoras contra las célu- las tumorales	Melanoma y carcinoma de células renales	Sí	No
Isatuximab	L01FC02	Sarclisa®	CD38	Induce la apoptosis y la lisis de células tumo- rales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, CCDA y FCDA en neoplasias que expresan CD38.	Mieloma múltiple	Sí	Sí
Ixekizumab	LO4AC13	Taltz <sup>®</sup>	IL-17A	La neutralización de la IL-17A inhibe su acción en la patogénesis de la psoriasis	Psoriasis en placas y AP	Sí	Sí
Lanadelumab	B06AC05	Takhzyro <sup>®</sup>	Calicreína plas- mática	Proporciona un control sostenido de la actividad de la calicreína plasmática y, por tanto, limita la generación de bradicinina en pacientes con angioedema hereditario	Angioedema hereditario	Sí	No
Mepolizumab	R03DX09	Nucala®	IL-5	Inhibir la señal de la IL-5 y reducir la producción y la supervivencia de los eosinófilos	Asma eosinofílica severa refractaria	Sí	No



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Mogamulizu- mab	L01FX09	Poteligeo®	CCR4	Se une al receptor CCR4, que participa en la circulación de linfocitos y se expresa en células cancerosas	Micosis fungoide, síndrome de Sézary	Sí	Sí
Natalizumab	LO4AA23	Tysabri®	Integrina al- fa-4-beta-1	Suprimir la actividad inflamatoria presente en la zona enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de las células inmunitarias a los tejidos inflamados	EMRR	Sí	Sí
Nirsevimab	J06BD08	Beyfortus®	Proteína F del virus respirato- rio sincitial	Se une a la proteína F del virus respiratorio sincitial, impidiendo la entrada del virus a las células del organismo (especialmente de los pulmones)	Profilaxis preexposición del virus respiratorio sincitial en neonatos y lactantes	No	No
Nivolumab	L01XC17	Opdivo®	PD-1	Aumenta las respuestas de los linfocitos T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2	Melanoma, CPNCP, carci- noma de células renales, LH clásico, CCECC, carci- noma urotelial	Sí	No
Obinutuzumab	L01XC15	Gazyvaro®	CD20	Depleción de linfocitos B (CD20 +) por ADCC y ADCP	LLC, linfoma follicular	Sí	Sí
Ocrelizumab	LO4AA36	Ocrevus®	CD20	Inmunomodulación mediante la reducción del número y la función de los linfocitos B (CD20+) a través de CCDA, FCDA, citotoxicidad depen- diente del complemento y apoptosis.	EMRR	Sí	Sí
Ofatumumab	L01FA02	Kesimpta®	CD20	Provoca la lisis de los linfocitos B CD20+ principalmente por CDC y, en menor medida, por ADCC.	EMRR	Sí	Sí
Omalizumab	RO3DX05	Xolair®	IgE	Se une e impide que la IgE se una a FcgRI (receptor de IgE de alta afinidad) en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE disponible para desencadenar la cascada alérgica.	Asma alérgica, urticaria crónica espontánea	Sí	No
Palivizumab	J06BB16	Synagis®	Proteína de fusion del VRS	Previene la replicación pulmonar del VRS	Prevención de enfermeda- des graves causadas por el VRS en niños de alto riesgo	Sí	No
Panitumumab	L01XC08	Vectibix <sup>®</sup>	Receptor del EGF (EGFR)	Provoca la internalización del receptor, la inhibi- ción del crecimiento celular, la inducción de 13 apoptosis y la disminución de la producción de IL 8 y del VEGF	Carcinoma colorrectal metastásico con RAS no mutado (tipo salvaje)	Sí	No <sup>4</sup>
Pembrolizumab	L01XC18	Keytruda®	PD-1	Mejora las respuestas de las células T, incluyen- do las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD 1, unido a PDL1 y PDL2	Melanoma, CPNCP, LH metastásico, carcinoma urotelial metastásico, CCECC metastásico, carcinoma de células renales avanzado	Sí	No <sup>4</sup>



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Pertuzumab	L01XC13	Perjeta®	HER-2	Detención del crecimiento y apoptosis de las células	Cáncer de mama precoz y metastásico	Sí	No <sup>4</sup>
Polatuzu- mab-vedotina	LO1XC37	Polivy®	CD79b	Apoptosis de células B	Linfoma de células difusas	Sí	Sí
Ramucirumab	L01XC21	Cyramza®	Receptor 2 del VEGF	Inhibición de la angiogénesis	Cáncer gástrico, colorrectal, CPNCP y hepatocelular	Sí	No <sup>4</sup>
Ranibizumab	SOILAO4	Lucentis®	VEGF-A	Inhibe la proliferación de células endoteliales y la neo- vascularización, así como la exudación vascular	Degeneración macular neo- vascular (exudativa) relacionada con la edad, trastorno visual debido a edema macular diabético, retinopatía diabética pro- liferativa, oclusión venosa o neovascularización co- roidea	Sí	No
Ravulizumab	LO4AA43	Ultomiris®	C5 (comple- mento)	Impide la generación de C5b9, impidiendo que el sistema inmune (la hiperactivación del siste- ma del complemento en determinadas enferme- dades) dañe el organismo	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemo- lítico urémico atípico, mias- tenia gravis generalizada.	Sí	Sí
Reslizumab	R03DX08	Cinqaero®	IL-5	Inhibe la diferenciación, maduración, recluta- miento y activación de los eosinófilos humanos	Asma eosinofílica grave	Sí	No
Risankizumab	L04AC18	Skyrizi <sup>®</sup>	IL-23	Inhibe la señalización celular dependiente de la IL-23 y la liberación de citoquinas proinflamatorias	Psoriasis en placas	Sí	Sí
Rituximab	L01XC02	Mabthera® Rixathon® Truxima®	CD20	Depleción de células B CD20+	LNH, LLC, AR, granulo- matosis con poliangitis, poliangitis microscópica, pénfigo vulgar	Sí	Sí
Romosozumab	M05BX06	Evenity®	Esclerostina	Inhibe la esclerostina, aumentando la formación de matriz ósea y reduciendo la resorción ósea	Osteoporosis grave	Sí	No
Sacituzu- mab-govitecan	LO1FX17	Trodelvy®	Trop-2	Se une a Trop-2, presente en células del cáncer de mama, momento en que se activa SN-38, inhibidor de la topoisomerasa I (produce muerte celular)	Cáncer de mama triple negativo irresecable o me- tastásico	Sí	Sí
Sarilumab	LO4AC14	Kevzara®	Receptores de IL-6 (IL-6Rα)	Inhibe la migración y la activación de los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y los osteoclastos, lo que conduce a una disminución de la inflama- ción sistémica, la inflamación sinovial y la ero- sión ósea en los pacientes con AR	AR	Sí	Sí



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS³
Secukinumab	LO4AC10	Cosentyx <sup>®</sup>	IL-17A	Inhibe la liberación de citoquinas proinflamato- rias, qui- mioquinas y mediadores del daño tisu- lar, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que están implicados en las enfermedades au- toinmunes e inflamatorias	Psoriasis en placas, AP, EA anquilosante	Sí	Sí
Siltuximab	LO4AC11	Sylvant®	IL-6	Inhibe los procesos bioquímicos de la IL-6	Enfermedad de Castleman multicéntrica	Sí	Sí
Sotrovimab	J06BD05	Xevudy <sup>®</sup>	Proteína spike (espicular) de SARS-CoV-2	Se une a un epítopo altamente conservado en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2.	COVID-19	No	No
Sulesomab	V09HA04	Leukos- can®	NCA-90 y CEA	Se une al receptor NCA-90 de los granulocitos y al CEA. Cumple funciones diagnósticas al mar- car el fármaco con el radioisótopo Tecnecio 99 (m99TC).	Diagnóstico de osteomie- litis, incluyendo úlcera del pie diabético	Sí	No
Tildrakizumab	LO4AC17	llumetri®	IL-23	Inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias mediadas por la IL-23	Psoriasis en placas	Sí	Sí
Tixagevimab - Cilgavimab	J06BD03	Evusheld®	Proteína spike (espicular) de SARS-CoV-2	Ambos anticuerpos se unen a diferentes sitios de la proteína spike, impidiendo la entrada de SARS-CoV-2 al interior celular.	Profilaxis preexposición de COVID-19. Tratamiento de COVID-19 con alto riesgo de progresar a grave.	Sí	No
Tocilizumab	L04AC07	Actemra®	Receptores de IL-6	Inhibe la activación de los linfocitos T, la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la inducción de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis en las enfermedades inflamatorias	AR, AIJ sistémica o poliar- ticular, arteritis de células gigantes	Sí	Sí
Tralokinumab	D11AH07	Adtralza®	IL-13	Neutraliza la actividad de IL-13, disminuyendo los mediados de la inflamación en las enfermedades inflamatorias tipo 2.	Dermatitis atópica mode- rada o grave	Sí	Sí
Trastuzumab	L01XC03	Herceptin® Herzuma® Kanjinti® Ogivri® Ontruzant® Trazimera®	HER-2	Inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER-2	Cáncer de mama temprano y metastásico y cáncer gástrico metastásico	Sí	No <sup>4</sup>
Trastuzu- mab-deruxte- can	L01FD04	Enhertu®	HER-2	Inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER- 2	Cáncer de mama no rese- cable o metastásico	Sí	Sí
Trastuzu- mab-emtan- sina	L01XC14	Kadcyla®	HER-2	Inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER- 2	Cáncer de mama precoz y metastásico	Sí	Sí



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS <sup>3</sup>
Ustekinumab	L04AC05	Stelara®	IL-12 y IL-23	Interrupción de las vías de citoquinas TH1 y TH17	EC, CU, psoriasis en placas, y AP pediátrica	Sí	Sí
Vedolizumab	LO4AA33	Entyvio <sup>®</sup>	Integrina α4β7	Inhibe la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal	CU y EC	Sí	Sí
Otros agentes k	piológicos in	munosupres	ores de interés				
Abatacept	LO4AA24	Orencia®	CD80 y CD86	Modula selectivamente una señal estimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28	AR, AP, AIJ polyarticular	Sí	Sí
Abrocitinib	D11AH08	Cibinqo®	JAK1	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias	Dermatitis atópica	Sí	Sí
Aflibercept VA	S01LA05	Eylea®	VEGF	Regresión de la vascularización ocular, normaliza la vascularización residual e inhibe la neovascularización ocular, inhibiendo así la degeneración macular.	Degeneración macular húmeda asociada a la edad, edema macular tras oclusión de vena central o rama venosa, alteración de la visión debida a diabetes o neovascularización coroi- dea miópica	Sí	No
Aflibercept IV	LO1XX44	Zaltrap®	VEGF	Regresión de la vascularización tumoral, norma- liza la vascularización tumoral residual e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento tumoral.	Cáncer colorectal	Sí	No <sup>4</sup>
Anakinra	L04AC03	Kineret®	Receptor tipo 1 de la IL-1 (IL1RI)	Neutraliza la actividad biológica de la IL-1 $\alpha$ y la IL-1 $\beta$ al inhibir de forma competitiva su unión al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1RI)	AR, síndromes periódicos asociados a la criopirina, enfermedad de Still	Sí	Sí
Baricitinib	LO4AA37	Olumiant®	JAK1/JAK2	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias	AR, dermatitis atópica, alopecia areata	Sí	Sí
Belatacept	L04AA28	Nulojix®	CD80 y CD86	Modula selectivamente una señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28.	Prevención del rechazo del injerto en el trasplante renal	Sí	Sí
Etanercept	LO4AB01	Enbrel® Benepali® Erelzi®	TNF-alfa	Inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular. Impide la respues- ta celular mediada por el TNF causando la inac- tivación biológica del TNF	AR, AIJ, AP, EA axial o anquilosante, psoriasis en placas	Sí	Sí
Filgotinib	LO4AA45	Jyleseca®	JAK1/JAK3	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias	AR, CU	Sí	Sí



Agente	Código ATC¹	Marca comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	Av. Sp.²	IS <sup>3</sup>
Ruxolitinib	L01EJ01	Jakavi®	JAK1/JAK2	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias	Esplenomegalia, mielofi- brosis, policitemia vera, enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica	Sí	Sí
Tecnecio 99 Mtc Tilmano- cept	V09IA09	Lympho- seek®	CD206	Migración a los ganglios linfáticos centinela de la neoplasia maligna, lo que permite su detección	Diagnóstico de melanoma, cáncer de mama, carcino- ma epidermoide oral	Sí	No
Tofacitinib-ci- trato	LO4AA29	Xeljanz®	JAK1/JAK3/ TyK2	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias, reduciendo la circulación de células Natural Killer	AR, AP, AIJ poliarticular, EA anquilosante, EA, CU	Sí	Sí
Upadacitinib hemihidrato	LO4AA44	Rinvoq®	JAK1/JAK3	Inhibe la cascada de fosforilación necesaria para la activación de las células inmunitarias y la pro- ducción de citoquinas inflamatorias	AR, AP, EA anquilosante, CU, dermatitis atópica	Sí	Sí

Un resumen activamente actualizado de los ACMs aprobados se puede encontrar en www.antibodysociety.org. La información presentada en esta tabla está disponible en la Animal Cell Technology Industrial Platform (ACTIP) [16] y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [17]. 1Código ATC. 2Disponible en España. 3Inmunosupresión. 4Inmunosupresión causada por quimioterapia concomitante frecuente.

AlJ: artritis idiopática juvenil, AP: artritis psoriásica, AR: artritis reumatoide, BCM: antígeno de maduración de células B; BLyS: proteína estimulante de los linfocitos B humanos, CCDA: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, CCECC: cáncer celular escamoso de cabeza y cuello, CGRP: péptido asociado al gen receptor de la calcitonina, COVID-19; enfermedad producida por coronavirus SARS-CoV-2; CPNCP: cáncer de pulmón no de células pequeñas, CU: colitis ulcerosa, EA: espondilartritis, EC: enfermedad de Crohn, EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente, FCDA: fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, LDL: lipoproteína de baja densidad, LH: linfoma de Hodgkin, LNH: linfoma no Hodgkin, PD-L1: ligando 1 de muerte programada, VEGF: factor de crecimiento endotelio-vascular, VRS: virus respiratorio sincitial.

ANEXO 2. Características para las recomendaciones de vacunación de los anticuerpos monoclonales inmunosupresores (ACMI) y otros agentes biológicos inmunosupresores de interés.

Agente	IS <sup>1</sup>	Semivida de eliminación (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Anticuerpos mo	noclonales in	munosupresores	(ACMI)	
Adalimumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =14 días	EEH (muy frecuente). Hepatitis, reactivación de hepatitis B, hepatitis autoimmune (rara)	La vacunación durante el tratamiento es posible, excepto en el caso de las vacunas vivas
Alemtuzumab	Grave	t <sub>1/2</sub> = 5 días	EEH (muy frecuente). Colecistitis, hepatitis producida por virus de Epstein-Barr, hepatitis autoinmune (rara)	Vacunación según el protocolo local, 6 semanas antes de co- menzar el tratamiento
Basiliximab	Grave	t <sub>1/2</sub> = 7 días	-	Contraindicación de las vacunas vivas. No hay pruebas sobre la inmunización
Belantamab mafotodina	Grave	t <sub>1/2</sub> = 14 días	EEH (muy frecuente)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Belimumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> = 19 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o en los 30 días anteriores para las vacunas vivas. Evidencia sobre la inmunización con Neumococo-23
Bimekizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> = 23 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento con vacunas vivas
Blinatumomab	Grave	t <sub>1/2</sub> = 2 horas	EEH (muy frecuente). Aumento de la bilirrubina (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas en las 2 semanas anteriores, durante el tratamiento o hasta que se recuperen los niveles normales de linfocitos B
Brentuximab- vedotin	Grave	t <sub>1/2</sub> = 5 días	EEH (muy frecuente)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Brodalumab	Moderada	$t_{1/2} = t_{1/2} = t_{1/2}$ $t_{1/2} = t_{1/2} = 11$ días	-	Vacunación según el protocolo local, antes de iniciar el tratamiento.
		· ,		Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento
Canakinumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =26 días	-	Vacunación según el protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento



Agente	IS <sup>1</sup>	Semivida de eliminación $(t_{1/2})^2$	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Certolizumab- pegol	Moderada	t <sub>1/2</sub> =14 días	Hepatitis (frecuente). Cirrosis, colestasis, e incremento de la bilirrubina (poco frecuentes). Colelitiasis (rara)	La vacunación durante el tratamiento es posible. No deben administrarse vacunas vivas. En un ensayo clínico se demos- tró una buena inmunogenicidad con la vacuna neumocócica y antigripal [41]
Daclizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =21 días	EEH (muy frecuente). Hepatitis autoimmune (poco frecuente). Hepatitis fulminante (frecuencia desconocida)	La vacunación durante el tratamiento es posible. En un estudio experimental se demostró una buena inmunogenicidad con la vacuna antigripal [42]. No se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a la interrupción
Daratumumab	Grave	t <sub>1/2</sub> =15-23días	Reactivación de la hepatitis B (rara)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Dinutuximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =8 días	Lesión hepatocellular (rara)	Se recomienda la vacunación después de 10 semanas del último ciclo
Eculizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =11 días	Ictericia (rara)	Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento con eculizumab. Los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo A, C, Y, W, 135 y B al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento. Si se vacunan antes de estas 2 semanas, deben recibir profilaxis antibiótica. Los menores de 18 años deben ser vacunados contra el <i>Haemophilus influenzae</i>
Efalizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =5-10 días	EEH (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación 2 semanas antes u 8 semanas después del tratamiento
Elotuzumab	Grave	t <sub>1/2</sub> =6-8 días	-	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Gemtuzu- mab-ozogami- cina	Grave	t <sub>1/2</sub> =160 hours	ELE, hiperbilirrubinemia (muy frecuente). Enfermedad hepática veno-oclusiva, hepatomegalia, ictericia (frecuente). Insuficiencia hepática, síndrome de	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
			Budd-Chiari (raro)	
Golimumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =12 días	EEH (frecuente). Colelitiasis (rara)	La vacunación es posible durante el tratamiento. Evitar el uso de vacunas vivas



Agente	IS¹	Semivida de eliminación (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Guselkumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =15-18 días	-	Se recomienda la vacunación antes del tratamiento. No se re- comienda utilizar vacunas vivas, pero si es necesario, 2 sema- nas antes o 12 semanas después del tratamiento
Ibritumo- mab-tuixetan	Grave	t <sub>1/2</sub> =28 horas	-	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. No hay pruebas de inmunización activa durante el tratamiento
Infliximab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =8-9 días	EEH (frecuente). Hepatitis, colecistitis, hepatitis autoinmune, ictericia (poco frecuente). Insuficiencia hepática (frecuencia desconocida)	tratamiento. La vacunación durante el tratamiento es posible.
Inotuzu- mab-ozogami- cina	Grave	t <sub>1/2</sub> =12 días		No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación 2 semanas antes y, después del tratamiento, cuando se recuperen los niveles normales de linfocitos B. No hay pruebas de inmunización
Isatuximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =28 días	-	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Ixekizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =13 días	-	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. No hay evidencia sobre la inmunización con vacunas inactivas
Mogamulizu- mab	Grave	t <sub>1/2</sub> =17 días	Hepatitis aguda, hepatitis (poco frecuente)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Natalizumab	Grave	t <sub>1/2</sub> =16 días	EEH (frecuente), hiperbilirrubinemia (rara), lesiones hepáticas (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas (no hay pruebas de seguridad). Un pequeño estudio de 60 pacientes no mostró diferencias en la respuesta humoral al toxoide diftérico en comparación con los pacientes no tratados [43]
Obinutuzumab	Grave	t <sub>1/2</sub> =26-36 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o has- ta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas
Ocrelizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =26 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas. Hay pruebas de una buena respuesta a la inmunización contra la gripe, el neumococo-23 [44] y el toxoide diftérico [15]. Se recomienda la vacuna contra la gripe durante el tratamiento con ocrelizumab. Se recomienda la vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento



Agente	IS¹	Semivida de eliminación $(t_{1/2})^2$	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Ofatumumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =16 días	Reactivation of HBV (frequency not known)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas. Hay pruebas de una buena respuesta a la inmunización contra la gripe, el neumococo-23 [44] y el toxoide diftérico [15]. Se recomienda la vacuna contra la gripe durante el tratamiento con ocrelizumab. Se recomienda la vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento
Polatuzu- mab-vedotin	Grave	t <sub>1/2</sub> =12 días	EEH (frecuente). Daño hepatocelular (frecuencia desconocida)	Las vacunas vivas no deben administrarse
Ravulizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =50 días	-	Vacunar a todos los pacientes contra N. meningitidis dos se- manas antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab y/o de recibir tratamiento antibiótico profiláctico. Los pacientes me- nores de 18 años deben ser vacunados contra <i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i> e infecciones neumocócicas
Risankizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =28-29 días	-	Se recomienda la vacunación antes del tratamiento. No se re- comiendan las vacunas vivas durante el tratamiento, y si es necesario, 4 semanas antes o 21 semanas después del trata- miento
Rituximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =22-32 días (IVR), 30 días (SCR)	Reactivación del VHB (frecuente)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas. La inmunización con vacunas inactivadas puede ser menor según [45-47]. La vacunación con virus inactivados durante el tratamiento debe completarse al menos 4 semanas antes del siguiente ciclo
Sacituzu- mab-govitecan	Grave	t <sub>1/2</sub> =24 horas	-	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Sarilumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =21 días	EEH (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento
Secukinumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =27 días	-	La vacunación es posible durante el tratamiento. No se reco- miendan las vacunas de por vida. No se suprime la respuesta de inmunidad humoral a las vacunas antimeningocócica y an- tigripal



Agente	IS¹	Semivida de eliminación (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Siltuximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =16 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento de las vacunas vivas
Tildrakizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =23 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las va- cunas vivas y, si es necesario, 4 semanas antes o 17 se- manas después del tratamiento
Tocilizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =8-14 días (IVR), 13 días (SCR)	EEH y aumento de bilirrubina (frecuente). Daño hepático, ictericia, hepatitis (raras). Fallo renal (muy raro).	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico [48], se demostró una respuesta adecuada a la vacuna contra el neumococo-23 y el toxoide tetánico. También se ha informado de una respuesta adecuada a la vacuna contra la gripe [49].
Tralokinumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =22 días	-	No se deben administrar de forma concomitante vacunas ela- boradas con microorganismos vivos y vivos atenuados (si se necesitan, ponerlas antes del tratamiento). Sí se pueden poner simultáneamente vacunas inactivadas (se ha demostrado la eficacia de la respuesta inmune en vacuna meningocócica y antitetánica)
Trastuzu- mab-emtansina	Grave	t <sub>1/2</sub> =4 días	EEH (muy frecuente). Hiperbilirrubinemia (frecuente). Fallo renal, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal (raras)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Trastuzu- mab-deruxte- can	Grave	t <sub>1/2</sub> =7 días	EEH (muy frecuente). Hiperbilirrubinemia (frecuente)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica
Ustekinumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =21 días		No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las vacunas vivas, pero si es necesario, 2 semanas antes o 15 semanas después del tratamiento. Hay pruebas de una buena respuesta a la vacuna antineumocócica y antitetánica [50]. Es posible la vacunación
				inactiva durante el tratamiento



Agente	IS <sup>1</sup>	Semivida de eliminación (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Vedolizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =25 días	-	No se recomienda la vacunación para las vacunas de por vida (no hay pruebas de seguridad). Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento. Existe evidencia de respuesta a la vacuna contra el VHB [51]
Otros agentes b	iológicos inn	nunosupresores c	de interés	
Abatacept	Moderate	t <sub>1/2</sub> =14 days	EEH (frecuente)	La vacunación durante el tratamiento es posible, excepto en el caso de las vacunas vivas (si es necesario, 3 meses después del tratamiento)
Abrocitinib	Moderate	t <sub>1/2</sub> =5 hours	-	Vacunación según protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. No deben administrarse vacunas vivas durante el tratamiento. No hay pruebas de inmunización activa durante el tratamiento
Anakinra	Moderate	t <sub>1/2</sub> =4-6 days	EEH (poco frecuente). Hepatitis no infecciosa (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las vacunas vivas
Baricitinib	Moderate	t <sub>1/2</sub> =9-13 hours	EEH (frecuente)	Los pacientes no deben ser inmunizados utilizando vacunas vivas atenuadas poco tiempo antes o durante el tratamiento
Belatacept	Severe	t <sub>1/2</sub> =9-10 days	EEH (frecuente), colelitiasis (rara), quiste hepático (raro), esteatosis hepática (rara)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento con vacunas vivas. Importancia clínica incierta de la inmunización con vacunas inactivas
Etanercept	Moderate	t <sub>1/2</sub> =70 hours	EEH, hepatitis autoinmune (rara)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento con vacunas vivas. Importancia clínica incierta de la inmunización con vacunas inactivas
Filgotinib	Moderate	t <sub>1/2</sub> =7-19 hours	-	Vacunación según protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento
Ruxolitinib	Severe	t <sub>1/2</sub> =3 hours	Reactivación de VHB (poco frecuente), EEH (frecuente)	No existen recomendaciones específicas sobre vacunación en ficha técnica



Agente	IS¹	Semivida de eliminación (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones de vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Tofacitinib- citrato	Moderate	t <sub>1/2</sub> =3 hours	EEH (frecuente), colelitiasis (rara), quiste hepático (raro), esteatosis hepática (rara)	9 1
Upadaciti- nib-hemihidrato	Moderate	t <sub>1/2</sub> =9-14 hours	-	Vacunación según protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento o justo antes de iniciarlo

'Inmunosupresión (IS) clasificada como grave: infecciones muy frecuentes o poco frecuentes pero relevantes (reactivación del VHB, reactivación e infección primaria por el virus de la tuberculosis o el virus JC), así como linfopenia o neutropenia muy frecuentes. IS moderada: infecciones muy frecuentes pero leves. Algunas infrecuentes, pero relevantes (reactivación del VHB, reactivación y/o infección primaria por tuberculosis o virus JC), así como linfopenia o neutropenia frecuentes. IS leve: Infecciones infrecuentes o de frecuencia desconocida. Se consideró que ningún ACMI generaba una IS leve. Con respecto a la frecuencia, se consideró (de acuerdo con ficha técnica) la siguiente clasificación de eventos adversos: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/10.000

<sup>2</sup>Semividas de eliminación obtenidas de los ensayos farmacocinéticos incluidos en el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de cada medicamento, Agencia Europea del Medicamento [15]. En general, se recomienda esperar de 5 a 7 vidas medias para eliminar aproximadamente el 100% del fármaco del organismo. Por lo tanto, esta columna estima la duración de la inmunosupresión de cada ACMI.

<sup>3</sup>Recomendaciones basadas en la ficha técnica de cada ACMI según la Agencia Europea del Medicamento [15]. Esta información está disponible públicamente a través de la página web https://www.ema.europa.eu/en. Los estudios sobre la inmunización vacunal de cada ACMI se describen en sus fichas técnicas [41-51].

EEH: elevación de enzimas hepáticas, VHB: virus de la hepatitis B, VIV: vía intravenosa, VSC: vía subcutánea.

ANEXO 3. Intervalos temporales recomendados para la administración de vacunas en pacientes tratados con ACMI u otros agentes biológicos de interés

TRATAMIENTO			VACUNAS VIV	AS ATENUADAS	VACUNAS INACTIVADAS		
Mecanismo de acción	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de trata- miento hasta vacu- nación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde vacunación has- ta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	
	Adalimumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas			
Antagonistas de	Certolizumab-pegol	10 semanas	4 semanas	12 semanas			
TNF-α	Etanercept	3 semanas	4 semanas	4-12 semanas			
	Golimumab	9 semanas	4 semanas	12 semanas			
	Infliximab	7 semanas	4 semanas	12 semanas			
Anti IL-1	Anakinra	2 días	4 semanas	12 semanas			
	Canakinumab	19 semanas	4 semanas	19 semanas			
Bloqueadores del receptor IL2 (CD25)	Basiliximab	5 semanas	4 semanas	12 semanas		No hay intervalo mínimo, pero la vacuna podría no ser efectiva	
	Daclizumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas	No hay intervalo mí-		
Anti IL-6	Siltuximab	12 semanas	4 semanas	12 semanas	nimo, pero la vacuna		
Bloqueadores del receptor IL-6	Sarilumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas	podría no ser efectiva.		
	Tocilizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas	Recomendación	Recomendación óptima: tiempo	
Anti IL-13	Tralokinumab	16 semanas	4 semanas	16 semanas	óptima:	de eliminación	
Anti IL-17-A	Bimekizumab	17 semanas	4 semanas	17 semanas	2 semanas.	(5 semividas de eliminación) o, al	
	Brodalumab	8 semanas	4 semanas	12 semanas		menos, 12 sema-	
	Ixekizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		nas	
	Secukinumab	20 semanas	4 semanas	20 semanas			
Anti IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas			
Anti IL-23	Guselkumab	13 semanas	4 semanas	13 semanas			
	Tildrakizumab	17 semanas	4 semanas	17 semanas			
	Risankizumab	21 semanas	4 semanas	21 semanas			
Inhibidores de la	Abatacept	10 semanas	4 semanas	12 semanas			
unión entre CD28 y CD80/CD86	Belatacept	8 semanas	4 semanas	12 semanas			
BCMA	Belantamab mafotodina	10 semanas	4 semanas	12 semanas			



	TRATAMIENTO		VACUNAS VIV	AS ATENUADAS	VACUNAS INACTIVADAS		
Mecanismo de acción	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de trata- miento hasta vacu- nación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde vacunación has- ta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	
Anti-BLyS	Belimumab	14 semanas	4 semanas	14 semanas	4 semanas	4 semanas	
Bloqueadores de SLAMF7	Elotuzumab	6 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	6 semanas	
Integrina α4β1	Natalizumab	12 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
Integrina α4β7	Vedolizumab	18 semanas	4 semanas	18 semanas	4 semanas	18 semanas	
Anti CD-11 y anti LFA-1	Efalizumab	7 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	7 semanas	
Anti CD-19 y anti CD-3	Blinatumomab	1 día	4 semanas	12 semanas	4 semanas	4 semanas	
Anti CD-20	Ibritumomab-tuixetan	6 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas	4 semanas	
	Obinutuzumab	19 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses	
	Ocrelizumab	26 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses	
	Ofatumumab	12 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses	
	Rituximab	23 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses	
Anti CD-22	Inotuzumab-ozogamicina	9 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	9 semanas	
Anti CD-30	Brentuximab-vedotin	4 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	4 semanas	
Anti CD-33	Gemtuzumab-ozogamicina	5 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	5 semanas	
Anti CD-38	Daratumumab	17 semanas	4 semanas	17 semanas	4 semanas	17 semanas	
	Isatuximab	20 semanas	4 semanas	20 semanas	4 semanas	20 semanas	
Anti CD-52	Alemtuzumab	4 semanas	6 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses	
Anti CD-79	Polatuzumab-vedotin	9 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	9 semanas	
Anti GD-2	Dinutuximab beta	6 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	6 semanas	
CCR1	Mogamulizumab	12 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
HER-2	Trastuzumab-emtansina	3 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	3 semanas	
	Trastuzumab-deruxtecan	5 semanas	4 semanas	5 semanas	4 semanas	5 semanas	



	TRATAMIENTO		VACUNAS VIV	AS ATENUADAS	VACUNAS INACTIVADAS		
Mecanismo de acción	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de trata- miento hasta vacu- nación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde vacunación has- ta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	
Anti Trop-2	Sacituzumab-govitecan	5 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas	4 semanas	
Factor C5	Eculizumab	8 semanas	4 semanas	12 semanas	2 semanas	8 semanas	
del complemento	Ravulizumab*	36 semanas	4 semanas	36 semanas	2 semanas	36 semanas	
Anti-JAK	Abrocitinib	1 día	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
	Baricitinib	3 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
	Filgotinib	4 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
	Ruxolitinib	1 día	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
	Tofacitinib-citrato	1 día	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	
	Upadacitinib-hemihidrato	3 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas	

Recomendaciones resumidas por los autores basadas en las recomendaciones de las fichas técnicas de la Agencia Europea del Medicamento [15], el tiempo de semivida de eliminación del fármaco (Anexo 2) y las recomendaciones previas del Gobierno español [30].

<sup>\*</sup>Idealmente, se debe administrar vacunación antimeningocócica 2 semanas antes de recibir el tratamiento con ravulizumab.

ANEXO 4

**ANEXO 4.** Vacunas mínimas recomendadas para pacientes en tratamiento con ACMIs y otros agentes biológicos inmunosupresores de interés

ACMI (v. atmas amambas	VACUNAS <sup>1</sup>							
ACMI (y otros agentes biológicos de interés)	Gripe <sup>2</sup>	Neumococo <sup>3</sup>	VHB⁴	VHA⁵	Meningococo	HiB	Herpes zóster <sup>6</sup>	
Abatacept	√	√	V	√			a	
Abrocitinib	√	V	V				√	
Adalimumab	√	V	V	V			a	
Alemtuzumab	V	V	V	V			a	
Anakinra	√	V	V					
Baricitinib	√	V	V	V			√	
Basiliximab	√	V	V					
Belantamab mafotodina	√	√	V	√				
Belatacept	√	√	V	√			а	
Belimumab	V	V	√				a (solo para nefritis lúpica)	
Bimekizumab	√	V	V					
Blinatumomab	√	V	V	V				
Brentuximab-vedotin	√	V	V	V			a	
Brodalumab	√	V	V					
Canakinumab	√	V	V				d	
Certolizumab-pegol	√	√	V	√			а	
Daclizumab	√	√	V	√				
Daratumumab	√	√	V	√			d	
Dinutuximab beta	√	√	V					
Eculizumab	V	√	V		√	V		
Efalizumab	V	√	V	√				
Elotuzumab	V	√	V				а	
Etanercept	V	√	V				С	
Filgotinib	V	V	V				√	
Gemtuzumab-ozogamicina	√	V	V	V				

ACMI (v. chron omonton		VACUNAS <sup>1</sup>							
ACMI (y otros agentes biológicos de interés)	Gripe <sup>2</sup>	Neumococo <sup>3</sup>	VHB⁴	VHA⁵	Meningococo	HiB	Herpes zóster <sup>6</sup>		
Guselkumab	$\checkmark$	√	√						
Infliximab	$\checkmark$	√	V	√			d		
Inotuzumab-ozogamicina	$\checkmark$	√	V	√					
Isatuximab	V	V	V				а		
Ixekizumab	V	V	V						
Mogalumizumab	V	V	V	√					
Natalizumab	V	V	V	√			a		
Obinutuzumab	V	V	√	√			a		
Ocrelizumab	V	V	√	√			a		
Ofatumumab	V	√	V	√					
Polatuzumab-vedotin	V	√	V	√					
Ravulizumab	√	√	V		√	*			
Risankizumab	V	√	V						
Rituximab	V	√	V	√					
Ruxolitinib	V	√	V	√			√		
Sacituzumab-govitecan	√	√	√						
Sarilumab	V	√	V	√			d		
Secukinumab	V	V	√						
Siltuximab	√	V	V	√					
Tildrakizumab	√	√	√						
Tocilizumab	V	V	√	√			a		
Tofacitinib citrato	√	√	√	√			√		
Tralokinumab	V	V	√						
Trastuzumab-emtansina	V	√	V	√					
Trastuzumab-deruxtecan	V	√	V	√					
Upadacitinib hemihidrato	V	V	V				V		



Ustekinumab	√	V	V		
Vedolizumab	√	V	V		b

<sup>1</sup>La vacuna triple vírica (o del virus de la varicela-zóster) se administrará si el paciente es susceptible, independientemente del tipo de fármaco. Para ello, será necesario seguir las instrucciones de vacunación de las vacunas vivas atenuadas. Habrá que evaluar la vacuna contra la difteria y el tétanos cada 10 años, y administrar 5 dosis si el paciente no está debidamente vacunado e inmunizado

<sup>2</sup>Evaluar la vacunación antigripal inactivada en todas las campañas de vacunación

<sup>3</sup>Vacunación secuencial (vacuna polisacárida 23-valente y, 12 meses después, vacuna conjugada 13-valente), en función del calendario de vacunación de cada paciente y de si ha recibido vacunación previa

<sup>4</sup>En todos los casos, evaluar si el paciente ha recibido un régimen de vacunación contra el VHB y realizar una serología que incluya los anticuerpos de superficie (AcHBs). En función del resultado, valorar la vacunación primaria, la revacunación o nada

<sup>5</sup>La valoración de la vacunación contra el VHA se incluye en los pacientes de riesgo que están en tratamiento con algún ACMI que, o bien produce reactivación del VHB como efecto secundario descrito, o bien provoca hepatitis o aumentos de transaminasas de forma frecuente

<sup>6</sup>En la actualidad (marzo de 2023), está indicada la vacunación frente a herpes zóster en pacientes tratados con fármacos anti-JAK. No obstante, incluimos información sobre aquellos fármacos que producen reactivación del herpes zóster según ficha técnica, así como la frecuencia descrita de este problema, con objeto de facilitar posteriores evaluaciones de las indicaciones de esta vacuna. a) Reacción adversa frecuente según ficha técnica (≥ 1/100 a < 1/10), b) Reacción adversa poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), c) Reacción adversa rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), d) Reacción adversa de frecuencia desconocida (algún caso notificado, pero sin relación causal plausible o sin datos suficientes para establecer la frecuencia). El resto de los fármacos (sin letra asignada) no muestran ninguna frecuencia de reactivación de herpes zóster en ficha técnica.

\* Vacunación frente a H. influenziae y neumococo 2 semanas antes de inicio de tratamiento solo en menores de 18 años. En adultos, vacunación con meningococo sin necesidad de H. influenziae.

ACMI: anticuerpo monoclonal inmunosupresor.

ANEXO 5. Lista de ACM (y otros agentes biológicos de interés) NO inmunosupresores

Abciximab	Aflibercept VA
Aflibercept IV	Alirocumab
Atezolizumab	Avelumab
Benralizumab	Besilesomab
Bevacizumab	Bezlotoxumab
Brolucizumab	Burosumab
Caplacizumab	Casirivimab - Imdevimab
Catumaxomab	Cemiplimab
Cetuximab	Crizanlizumab
Denosumab	Dupilumab
Durvalumab	Emicizumab
Erenumab	Evolocumab
Fremanezumab	Galcanezumab
Idarucizumab	Ipilimumab
Lanadelumab	Mepolizumab
Nirsevimab	Nivolumab
Omalizumab	Palivizumab
Panitumumab	Pembrolizumab
Pertuzumab	Ramucirumab
Ranibizumab	Reslizumab
Romosozumab	Sotrovimab
Sulesomab	Tecnecio 99 Mtc Tilmanocept
Tixagevimab - Cilgavimab	Trastuzumab



