

COMUNICAT DE PRESĂ
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din
România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a
comunicatului de presă al Agenției Europene pentru Medicamente (European
Medicines Agency - EMA):
Declarație ETF referitoare la reducerea activității anticorpilor
monoclonali împotriva proteinei spike, din cauza variantelor emergente
ale SARS-CoV-2
- Actualizare -

9 Decembrie 2024
EMA/571903/2024
Grupul operativ de urgență

De la declararea stării de urgență de sănătate publică (COVID-19), la începutul anului 2020, patru produse care conțin anticorpi monoclonali au fost aprobate în Uniunea Europeană pentru prevenirea și tratamentul COVID-19^{1-4,6}. A fost emisă o recomandare pentru un al cincilea produs, în temeiul articolului 5 alineatul (3)⁵. Recent, un al șaselea produs, Kavigale (sipavibart), a fost aprobat, marcând prima aprobare a unui anticorp monoclonal, după apariția variantelor Omicron ale SARS-CoV-2⁶.

Aceste terapii cu anticorpi monoclonali sunt axate pe unul sau mai mulți anticorpi neutralizanți diferiți. Ele sunt concepute pentru a se atașa de proteina spike a virusului SARS-CoV-2, interferând, astfel, cu capacitatea virusului de a se atașa și de a pătrunde în interiorul celulelor gazdă. Aceste medicamente au fost aprobate pentru prevenirea riscului de infecție simptomatică cu COVID-19, în profilaxia pre-expunere sau postexpunere^{1,2,6} și/sau pentru reducerea riscului de progresie spre boală severă, spitalizare și deces la pacienții cu boală precoce care nu necesită oxigenare suplimentară și care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă a COVID-19¹⁻⁴.

Virusul SARS-CoV-2 evoluează continuu. Au apărut mai multe variante de îngrijorare, de la focarul inițial cauzat de tulpina originală WUHAN a virusului SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1). Multe dintre aceste variante poartă mutații la nivelul proteinei spike, care reduc capacitatea anticorpilor monoclonali de a se atașa, acest fapt putând să le reducă eficacitatea. Această evoluție a virusului SARS-CoV-2 a dus la reduceri marcate ale sensibilității subliniilor Omicron (de exemplu, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 și BQ.1.1), eliminând eficacitatea clinică a tuturor anticorpilor monoclonali aprobați la nivel UE, la momentul respectiv⁷⁻¹⁴. Datorită acestor constatări, ETF a dat o declarație în Decembrie 2022, avertizând că cei patru

anticorpi monoclonali aprobați și unul recomandat nu ar putea să ofere beneficii clinice în regiunile UE în care se răspândeau aceste tulpini emergente¹⁵.

De la data lansării acestei declarații, au evoluat diverse variante noi ale SARS-CoV-2, inclusiv variante diferite de tip XBB (XBB.1.5¹⁶, XBB.1.16¹⁶, XBB.2.3¹⁶, BA.2.86¹⁷), JN.1¹⁸, KP.1¹⁹, KP.2^{19,20}, KP.3^{19,21}, LB1²¹, KP.3.1.1²² și XEC²³). Este important de menționat faptul că niciunul dintre cei patru anticorpi monoclonali aprobați sau recomandați inițial nu și-a recăpătat capacitatea neutralizantă împotriva acestor noi variante²⁴⁻²⁶. Astfel, utilizarea acestor anticorpi monoclonali trebuie evitată, întrucât este puțin probabil ca aceștia să ofere vreun beneficiu clinic.

Recent, Kavigale (sipavibart), un alt anticorp monoclonal împotriva proteinei spike, a primit o opinie pozitivă în UE, din partea CHMP⁶. Sipavibart se bazează pe aceeași tehnologie ca unul dintre produsele pe bază de anticorpi monoclonali aprobate anterior, demonstrând, totuși, o activitate neutralizantă mai largă împotriva tuturor variantelor SARS-CoV-2 trecute și multor variante prezente, inclusiv împotriva XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3 și BA.2.86. Cu toate acestea, conform datelor *in vitro*, sipavibart nu prezintă activitate antivirală împotriva variantelor SARS-CoV-2 care poartă mutația F456L.

Opinia pozitivă privind medicamentul Kavigale s-a bazat pe un singur studiu pivot de cohortă SUPERNOVA, pentru evaluarea eficacității, randomizat, dublu-orb, la adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani sau la adulți cu imunosupresie semnificativă din punct de vedere clinic. În acest studiu, tratamentul cu sipavibart a dus la o reducere generală a riscului relativ cu 30%. În timpul studiului, au apărut virusuri care poartă mutația F456L, care nu sunt neutralizate de sipavibart. Deși nu se anticipează nicio eficacitate din punctul de vedere al protecției împotriva virusurilor purtătoare de mutația F456L, sipavibart a arătat o reducere cu 35% a riscului relativ față de variantele care nu poartă mutația F456L⁶.

Datele publicate, în Noiembrie 2024, de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC), indică faptul că KP.3 este, în prezent, varianta predominantă a SARS-CoV-2 care circulă în UE/SEE, alături de alte variante precum BA.2.86, KP.2, KP.1 și KP 3.1.1, care circulă în procente mici²⁷. Toate aceste variante, cu excepția BA.2.86, poartă mutația F456L²⁸, împotriva căreia sipavibart nu a prezentat nicio activitate antivirală *in vitro* și împotriva căreia nu se anticipează că acest medicament va oferi protecție.

În consecință, utilizarea sipavibart pentru prevenirea COVID-19 la pacienții imunocompromiși și cărora nu li se recomandă vaccinarea COVID-19 nu va oferi, probabil, niciun beneficiu clinic în regiunile din UE în care se răspândesc variantele care poartă mutația F456L. Procesul de evaluare a fost finalizat, recunoscând faptul că beneficiul clinic anticipat al acestui anticorp monoclonal se schimbă continuu, pe

măsură ce virusul evoluează. Din acest motiv, a fost inclusă o declarație în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), care afirmă în mod clar lipsa anticipată de eficacitate împotriva variantelor SARS-CoV-2 care poartă mutațiile de tip F456L⁶. Acest lucru a fost întreprins pentru a asigura că medicii sunt conștienți și nu utilizează sipavibart atunci când variantele care poartă F456L circulă sau sunt dominante. ETF reiterează că medicamentul sipavibart nu trebuie utilizat, atunci când variantele F456L sunt cele care predomină în circulație.

În acest sens, profesioniștii din domeniul sănătății sunt sfătuiți să verifice situația epidemiologică actuală din regiunea de care aparțin²⁹. Dacă variantele purtătoare de mutația F456L sunt predominante, vaccinarea rămâne cea mai bună opțiune de prevenire a bolii, inclusiv la pacienții imunocompromiși, al căror răspuns imun poate fi redus. În caz de infecție, sunt disponibile opțiuni de tratament antiviral, cum ar fi nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)³⁰ și remdesivir (Veklury)³¹, care sunt aprobate în UE pentru tratamentul COVID-19 la pacienții cu risc crescut de a dezvolta o formă severă a COVID-19. Se așteaptă ca aceste terapii să-și păstreze activitatea antivirală împotriva variantelor care circulă în prezent, deoarece, până în prezent, activitatea acestora nu a fost afectată de modelul mutațional al variantelor de îngrijorare care circulă în prezent.^{16,32-35}.

ETF va continua să monitorizeze situația epidemiologică din UE și poate adapta în timp util informațiile despre produs ale anticorpilor monoclonali.

Referințe:

1. Evusheld EPAR: [Evusheld | European Medicines Agency \(europa.eu\), https://www.ema.europa.eu/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_en.pdf)
2. Ronapreve EPAR: [Ronapreve | European Medicines Agency \(europa.eu\), https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_en.pdf)
3. Xevudy EPAR: [Xevudy | European Medicines Agency \(europa.eu\), https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xevudy-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xevudy-epar-medicine-overview_en.pdf)
4. Regkirona EPAR: [Regkirona | European Medicines Agency \(europa.eu\), https://www.ema.europa.eu/documents/overview/regkirona-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/regkirona-epar-medicine-overview_en.pdf)
5. Article 5(3) opinion bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19, <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
6. Kavigale EPAR: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kavigale>
7. Cox et al., October 2022, Nature reviews microbiology: SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>
8. van der Straten et al., March 2022, Front. Med. Technol.: Optimising of anti-SARS-CoV-2 neutralising antibody therapies: roadmap to improve clinical effectiveness and implementation. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.867982>
9. Yamasoba et al., Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies, The Lancet Infectious Diseases, Volume 22, Issue 7, 942 – 943, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00365-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00365-6)
10. Cao et al., June 2022, Nature: BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>

11. Cao, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature* 614, 521–529 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05644-7>
12. Sheward et al., October 2022, *The Lancet*: Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralising antibodies, DOI: <https://doi.org/10.1016/>
13. Arora et al., Nov. 2022, *The Lancet Infectious diseases*: Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00733-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00733-2)
14. Imai et al., December 2022, Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2214302>
15. EMA homepage: ETF statement on the loss of antiviral activity of anti-spike monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern, Ref number: EMA/931457/2022, [etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2-variants-concern_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2022/12/22-12-2022-ema-statement-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2-variants-concern_en.pdf)
16. Pochtovyi et al., In Vitro Efficacy of Antivirals and Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron Lineages XBB.1.9.1, XBB.1.9.3, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.4, BQ.1.1.45, CH.1.1, and CL.1. *Vaccines (Basel)*. 2023 Sep 28;11(10):1533. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines11101533>.
17. Tamura et al., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. *Cell Host Microbe*. 2024 Feb 14;32(2):170-180.e12. doi: 10.1016/j.chom.2024.01.001. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38280382.
18. Kaku et al., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 JN.1 variant. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb;24(2):e82. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines11101533>, Epub 2024 Jan 3. PMID: 38184005.
19. Xu et al., Neutralization of SARS-CoV-2 KP.1, KP.1.1, KP.2 and KP.3 by human and murine sera. *npj Vaccines* 9, 215 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41541-024-01016-6>
20. Kaku et al., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.2 variant. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e416. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00298-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00298-6), Epub 2024 May 20. PMID: 38782005.
21. Kaku et al., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3, LB.1, and KP.2.3 variants. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug;24(8):e482-e483. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00415-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00415-8), Epub 2024 Jun 27. PMID: 38945150.
22. Kaku et al., Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3.1.1 variant. *Lancet Infect Dis*. 2024 Oct;24(10):e609. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00505-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00505-x), Epub 2024 Aug 16. PMID: 39159637.
23. Kaku, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XEC variant, *Lancet Infect Dis*, Volume 24, Issue 12, e736, doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00731-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00731-X), Dec. 2024
24. Cox et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol* 21, 112–124 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>
25. Planas et al., Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat Commun* 15, 2254 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46490-7>
26. Lu Yet al., The rising SARS-CoV-2 JN.1 variant: Evolution, Infectivity, immune escape, and response strategies. *MedComm*. 2024, <https://doi.org/10.1002/mco2.675>
27. Weekly country updates, ECDC homepage [Communicable disease threats report, 16-22 November 2024, week 47](https://www.ecdc.europa.eu/en/communicable-disease-threats-report)
28. Ma et al. Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants: Circulation of Omicron XBB and JN.1 Lineages — United States, May 2023–September 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:938–945. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7342a1>
29. European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS), Virus characterisation SARS-CoV-2, [erviss.org](https://www.erviss.org)
30. Paxlovid EPAR: [Paxlovid | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid/paxlovid.htm)
31. Veklury EPAR: [Veklury | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury/veklury.htm)
32. Takashita et al., Nov. 2022, *NEJM*: In vitro efficacy of antiviral agents against omicron subvariant BA.4.6, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2211845>
33. Takashita et al., March. 2022, *NEJM*: Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2119407>
34. Vangeel et al., Feb. 2022, Antiviral research: Remdesivir, Molnupitavir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
35. Cho et al., Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res*. 2023 Jun;214:105609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105609>. Epub 2023 Apr 20.