

ANEXA I

**CONDIȚIILE DE UTILIZARE, CONDIȚII PRIVIND DISTRIBUȚIA, CATEGORIILE DE
PACIENȚI VIZATE ȘI CONDIȚIILE DE MONITORIZARE PRIVIND SIGURANȚA ADRESATE
STATELOR MEMBRE REFERITOARE LA
MEDICAMENTUL NEAPROBAT
DISPONIBIL PENTRU UTILIZARE**

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi punctul 6 pentru informații privind raportarea reacțiilor adverse.

1. MEDICAMENTUL DISPONIBIL PENTRU UTILIZARE

- **Numele medicamentului disponibil pentru utilizare: TBC**
- **Substanță/substanțele activă(e): casirivimab și imdevimab (REGN-COV2)**
- **Forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă**
- **Calea de administrare: perfuzie intravenoasă**
- **Concentrație: 120 mg/ml de casirivimab și 120 mg/ml de imdevimab**

2. NUMELE ȘI DATELE DE CONTACT ALE COMPANIEI:

Nume: Regeneron Ireland DAC

Date de contact: Roche Registration GmbH

Tel: +49 7624 14 2892

Fax: +49 7624 1015

E-mail: global.eu_regulatory_office@roche.com

3. Populația de pacienți tinta

Pentru tratamentul infecției COVID-19 confirmate la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care nu necesită oxigenoterapie suplimentară pentru COVID-19 și care prezintă risc crescut de evoluție la o formă severă de COVID-19.

Factorii de risc includ, dar nu se limitează la:

- Vârsta avansată
- Obezitate
- Boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială
- Boli pulmonare cronice, inclusiv astm bronșic
- Diabet zaharat de tip 1 sau 2
- Boală renală cronică, inclusiv pacienți dializați
- Boală hepatică cronică
- Imunosupresie, pe baza evaluării medicului curant. Exemplele includ: tratament antineoplazic, transplant de măduvă osoasă sau de organ, deficiențe imune, infecție cu HIV (dacă este inadecvat controlată sau pacientul figurează în evidențe cu SIDA), siclemie, talasemie și utilizare prelungită a tratamentelor imunosupresoare.

4. CONDIȚII PRIVIND DISTRIBUȚIA

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

5. CONDIȚII DE UTILIZARE

Casirivimab și imdevimab trebuie administrate numai în condiții care permit accesul imediat al medicilor la medicamente pentru tratarea unei reacții severe legate de perfuzie, precum anafilaxia.

Restricție de utilizare la pacienți cu forme severe de COVID-19

Anticorpii monoclonali, precum casirivimab și imdevimab, pot determina agravarea stării clinice atunci când sunt administrați pacienților spitalizați pentru COVID-19 care necesită oxigenoterapie cu flux crescut sau ventilație mecanică.

5.1 Doze

- **Recomandări privind dozele**

Doza recomandată este de 1200 mg de casirivimab și 1200 mg de imdevimab, administrate într-o singură perfuzie intravenoasă.

- **Durata tratamentului și monitorizarea**

Tratamentul se va administra în perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie care conține un filtru steril, interior sau adăugat, de 0,2 micrometri.

Viteza de perfuzare poate fi redusă sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul prezintă semne ale unor evenimente adverse legate de perfuzie sau ale altor evenimente adverse. Pacienții trebuie monitorizați pe durata perfuziei și timp de cel puțin încă o oră după finalizarea perfuziei.

- **Grupe speciale de pacienți**

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea casirivimab și imdevimab la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Utilizarea la vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta de ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Profilurile farmacocinetice ale casirivimab și imdevimab nu au fost evaluate la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu se cunoaște dacă este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică.

- **Mod de administrare**

REGN-COV2 este destinat administrării în perfuzie intravenoasă.

1. Scoateți flacoanele de casirivimab și imdevimab de la frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 20 de minute înainte de preparare. Nu le expuneți la surse directe de căldură. Nu agitați flacoanele.
2. Verificați vizual flacoanele care contin casirivimab și imdevimab înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Dacă sunt observate oricare dintre acestea, soluțiile concentrate trebuie aruncate și trebuie utilizate alte flacoane.

- Soluțiile concentrate din fiecare flacon trebuie să fie limpezi până la ușor opalescente, incolore până la galben pal.
3. Pregătiți o pungă de perfuzie i.v. preumplută care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%. 50 ml, 100 ml, 150 ml sau 250 ml
 4. Extrageți 10 ml de casirivimab și 10 ml de imdevimab din flacoanele respective, folosind două seringi separate (vezi tabelul 1) și introduceți întregul volum de 20 ml în punga de perfuzie preumplută care conține soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (vezi tabelul 1). Aruncați orice cantitate de medicament rămasă în flacon.
 5. Răsturnați ușor punga de perfuzie cu mâna de aproximativ 10 ori pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
 6. Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare soluția perfuzabilă diluată trebuie administrată imediat.
- Dacă nu este posibilă administrarea imediată, soluția perfuzabilă diluată de casirivimab și imdevimab trebuie păstrată la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de maximum 36 de ore sau la temperaturi ale camerei de până la 25°C timp de cel mult 4 ore. Dacă a fost păstrată la frigider, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de administrare.

Tabelul 1: Recomandări de scheme terapeutice, diluare și instrucțiuni de administrare pentru casirivimab combinat cu imdevimab în perfuzie i.v.

Casirivimab și Imdevimab doza de 2400 mg^a. Adăugați:		
<ul style="list-style-type: none"> • 10 ml de casirivimab (utilizați 1 flacon de 11,1 ml SAU 4 flacoane de 2,5 ml) și • 10 ml de imdevimab (utilizați 1 flacon de 11,1 ml SAU 4 flacoane de 2,5 ml) <p>pentru un total de 20 ml într-o pungă de perfuzie preumplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și administrați cum este prezentat mai jos^b</p>		
Capacitatea pungii de perfuzie preumplute cu soluție de clorură de sodiu 0,9%	viteza de perfuzare maxima	Durata minimă a perfuziei
50 ml	210 ml/oră	20 minute
100 ml	360 ml/oră	20 minute
150 ml	510 ml/oră	20 minute
250 ml	540 ml/oră	30 minute

^a 1200 mg casirivimab și 1200 mg imdevimab sunt adăugate în aceeași pungă de perfuzie și administrează împreună ca o singură perfuzie intravenoasă

^b După ce perfuzia este completă, spălați cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%

5.2 Contraindicații

Hipersensibilitate la casirivimab sau imdevimab sau la oricare dintre excipienți.

5.3 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții legate de perfuzie

Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, la administrarea concomitentă a casirivimab și imdevimab. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate semnificativă clinic sau de anafilaxie, trebuie întreruptă imediat administrarea, cu instituirea tratamentului farmacologic și/sau măsurilor de susținere adecvat(e).

Au fost observate reacții legate de perfuzie la administrarea concomitentă a casirivimab și imdevimab. Aceste reacții pot fi severe sau pune în pericol viața. Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie pot include febra, dificultatea de a respira, reducerea saturației de oxigen, frisoanele, greața, aritmia (de exemplu, fibrilație atrială, tahicardie, bradicardie), durere sau disconfort la nivel toracic, slăbiciune, alterarea stării mentale, cefalee, bronhospasm, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, angioedeme, iritație laringiană, erupție cutanată tranzitorie inclusiv urticarie, prurit, mialgie, amețelă, fatigabilitate și diaforeză. În cazul apariției unei reacții legate de perfuzie, se va lua în considerare întreruperea temporară sau oprirea perfuziei și administrarea medicației și/sau măsurilor de susținere adecvate.

5.4 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Casirivimab și imdevimab sunt anticorpi monoclonali, care nu sunt excretați pe cale renală sau metabolizați de enzimele citocromului P450; prin urmare, este puțin probabil ca acestea să interacționeze cu medicamente concomitente care sunt excrete pe cale renală sau sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai/ale enzimelor citocromului P450.

Răspunsul imun

Administrarea REGN-COV2 concomitent cu vaccinuri anti-COVID-19 nu a fost studiată.

5.5 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind folosirea REGN-COV2 la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Nu s-au efectuat studii privind efectele toxice asupra reproducerii la animale, însă în cadrul unui studiu de reactivitate tisulară încrucișată cu imdevimab și casirivimab în care s-au utilizat țesuturi fetale umane, nu a fost detectată nicio afinitate de legare relevantă clinic.

Este cunoscut faptul că anticorpii de tip imunoglobulina umană G1(IgG1) pot traversa bariera placentară și prin urmare, există posibilitatea transmiterii REGN-COV2 de la mamă la fătul în dezvoltare. Nu se cunoaște dacă posibilul transfer al casirivimab și imdevimab generează beneficii terapeutice sau riscuri pentru fătul în dezvoltare. REGN-COV2 nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru mamă și făt, luând în considerare toți factorii asociați cu impact asupra sănătății.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la prezența casirivimab și/sau imdevimab în laptele matern la om sau animale, despre efectele acestuia asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte. IgG umane se excretă în laptele matern în primele câteva zile după naștere, ajungând la concentrații scăzute la scurt timp după aceea. Trebuie luate în considerare atât beneficiile alăptării pentru sănătatea și dezvoltarea copilului, cât și necesitatea clinică a tratamentului cu REGN-COV2 pentru mamă și eventualele efecte nocive pe care tratamentul cu REGN-COV2 sau afecțiunea de care suferă mama le pot avea asupra sugarului. Mamele cu

infecție COVID-19 care alăptează trebuie să urmeze practicile recomandate de ghidurile clinice pentru a evita expunerea sugarului la infecția COVID-19.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității.

5.6 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

5.7 Supradozaj

Nu există experiență clinică privind supradozajul de REGN-COV2 la om. În studiile clinice au fost administrate doze de până la 8000 mg (câte 4000 mg de casirivimab și imdevimab, de aproximativ 3 ori mai mari decât doza recomandată) fără a fi observate toxicități care limitează doza. Tratamentul în caz de supradozaj trebuie să constea în măsuri de asistență generală, cum ar fi monitorizarea semnelor vitale și ținerea sub observație a stării clinice a pacientului. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu REGN-COV2.

Lista excipienților

L- histidină
monoclorhidrat monohidrat de L- histidină
polisorbat 80
sucroză
Apă pentru preparate injectabile

5.8 Perioada de valabilitate

După deschiderea flaconului: După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat.

După diluare: soluția diluată poate fi păstrată timp de maximum 4 ore la temperatura camerei (de până la 25°C) sau ținută la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de până la 36 de ore.

Perioada de valabilitate a flacoanelor nedeschise este de 12 luni.

5.9 Condiții de păstrare

A se păstra la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

A nu se agita.

5.10 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. ALTE INFORMAȚII:

• Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În total, peste 2100 de subiecți au fost expuși la casirivimab și imdevimab, administrate intravenos, în studii clinice care au inclus voluntari sănătoși și pacienți.

Profilul de siguranță a asocierii casirivimab cu imdevimab se bazează pe analiza datelor din studiul R10933-10987-COV-2067, un studiu de fază I/II, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la subiecți adulți cu simptome ușoare până la moderate de COVID-19 tratați în ambulatoriu, cărora li s-au recoltat probe pentru prima determinare a pozitivității pentru infecția virală cu SARS-CoV-2 cu cel mult 3 zile înainte de începerea tratamentului perfuzabil. Subiecților li s-a administrat o singură perfuzie cu 2400 mg (1200 mg casirivimab și 1200 mg imdevimab) (N=258) sau cu 8000 mg (4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab) (N=260) sau cu placebo (n=262). Evenimentele adverse înregistrate au fost reacțiile legate de perfuzie și reacțiile de hipersensibilitate de severitate moderată sau mai grave până în ziua 29, toate evenimentele adverse grave (EAG); și, doar în faza 1, toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 apărute pe durata tratamentului.

Evenimentele adverse grave au fost raportate la 4 subiecți (1,6%) din grupul tratat cu doza de 2400 mg de casirivimab și imdevimab, la 2 subiecți (0,8%) din grupul tratat cu doza de 8000 mg de casirivimab și imdevimab, și la 6 subiecți (2,3%) din grupul în care s-a administrat placebo. Niciunul dintre EAG nu a fost considerat corelat cu medicamentul din studiu. EAG raportate ca evenimente adverse de gradul 3 sau 4 au fost pneumonia, hiperglicemia, greața și vărsăturile (doza de 2400 mg casirivimab și imdevimab), obstrucția intestinală și dispneea (doza de 8000 mg casirivimab și imdevimab) și infecția COVID-19, pneumonia și hipoxia (placebo). Casirivimab și imdevimab nu sunt aprobate pentru administrarea în doza de 8000 mg (4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse pe categorii de sisteme și organe și categorii de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor sub formă de tabel:

Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Reacții legate de perfuzie ¹

¹ Simptomele raportate ca RLP sunt descrise mai jos la 'Hipersensibilitate inclusiv anafilaxie și reacții legate de perfuzie'.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie și reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie, cu grad de severitate 2 sau mai mare, au fost raportate la 4 subiecți (1,5%) din brațul de tratament cu doza de 8000 mg (4000 mg casirivimab și 4000 mg imdevimab). Aceste reacții legate

de perfuzie au fost moderate ca severitate și au inclus pirexie, frisoane, urticarie, prurit, durere abdominală și congestie cutanată. În brațul cu placebo a fost raportată o reacție legată de perfuzie (greață), iar în brațul de tratament cu doza de 2400 mg (1200 mg casirivimab și 1200 mg imdevimab) nu a fost raportată nicio reacție de acest tip.

La doi subiecți cărora li s-a administrat doza de 8000 mg de casirivimab și imdevimab, reacțiile legate de perfuzie (urticarie, prurit, congestie cutanată, pirexie, dificultăți de respirație, constricție toracică, greață, vărsături) au determinat întreruperea permanentă a perfuziei. Toate reacțiile adverse s-au remis (vezi pct. 4.4).

În cadrul programului de dezvoltare clinică a fost raportată o reacție anafilactică. Evenimentul advers a debutat în interval de 1 oră de la terminarea perfuziei și a necesitat tratament care a inclus administrarea de epinefrină. Evenimentul advers s-a remis.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea de **Casirivimab/Imdevimab 120 mg/ml + 120 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO, România

Fax: +4 0213 163 497

TEL: +4 0213 317 110

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Raportare online la link-ul următor: <https://adr.anm.ro/>

- **Rezumatul proprietăților farmacologice relevante**

Mecanism de acțiune

REGN-COV2 este o combinație de doi anticorpi monoclonali umani recombinanți tip IgG1, nemodificați la nivelul regiunilor Fc, în cadrul căreia fiecare dintre anticorpi are acțiune țintită asupra proteinei Spike specifice SARS-CoV-2. REGN-COV2 prezintă activitate neutralizantă la o concentrație de 31,0 pM (0,005 μg/ml), asigurând inhibiția a 50% din infecția virală în cadrul unui test de neutralizare a formării plajelor de liză (PRNT50). Casirivimab și imdevimab se leagă de epitopi nesuprapuși ai domeniului de legare a receptorului (*receptor binding domain*, RBD) proteinei spiculare. Blocarea interacțiunii proteinei Spike cu enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) are ca rezultat inhibarea procesului de infectare a celulelor gazdă.

Activitatea antivirală

În cadrul unui test de neutralizare a virusului SARS-CoV-2 efectuat pe celule Vero E6, casirivimab, imdevimab și REGN-COV2 au neutralizat SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) la o concentrație de 37,4 pM (0,006 μg/ml), 42,1 pM (0,006 μg/ml) și, respectiv, 31,0 pM (0,005 μg/ml), asigurând inhibiția în proporție de 50% a infecției virale în cadrul unui test de neutralizare a formării plajelor de liză (PRNT50).

Efectul *in vivo* al tratamentului cu REGN-COV2 a fost evaluat la macaci rhesus și hamsteri sirieni aurii. Administrarea în scop terapeutic a REGN-COV2 în doze de 25 mg/kg sau 150 mg/kg la macacii rhesus infectați cu SARS CoV-2 a determinat accelerarea clearance-ului viral în probele de exsudat nazofaringian și cele recoltate din cavitatea bucală, precum și reducerea manifestărilor patologice pulmonare, comparativ cu animalele la care s-a administrat placebo. Administrarea terapeutică a REGN-COV2 în doze de 5 mg/kg și 50 mg/kg la hamsterii infectați cu SARS CoV-2 a generat un beneficiu terapeutic, demonstrat prin limitarea scăderii ponderale în comparație cu animalele la care s-a administrat placebo.

Rezistența antivirală

Există un risc potențial de eșec al tratamentului prin apariția de variante virale rezistente la asocierea casirivimab-imdevimab.

Variantele rezistente au fost identificate după 2 pasaje ale VSV recombinant care codează proteina Spike SARS-CoV-2 în mediu de cultură celulară, în prezența casirivimab și, respectiv, imdevimab, dar nu și după 2 pasaje în prezența asocierii casirivimab + imdevimab. Variantele care au prezentat sensibilitate redusă doar la casirivimab au inclus substituțiile de aminoacizi la nivelul proteinei spiculare K417E (de 182 ori), K417N (de 7 ori), K417R (de 61 ori), Y453F (>438 ori), L455F (80 ori), E484K (25 ori), F486V (>438 ori) și Q493K (>438 ori). Variantele cu sensibilitate redusă doar la imdevimab au inclus substituțiile K444N (>755 ori), K444Q (>548 ori), K444T (>1033 ori) și V445A (>548 ori). Asocierea casirivimab-imdevimab a evidențiat o sensibilitate redusă a variantelor cu substituțiile K444T (de 6 ori) și V445A (de 5 ori).

În testele de neutralizare în care s-a utilizat VSV pseudotipat cu 39 de variante diferite ale proteinei Spike din virusurile SARS-CoV-2 circulante, casirivimab separat a avut activitate redusă de neutralizare a variantelor Q409E (4 ori), G476S (5 ori) și S494P (5 ori), iar imdevimab separat a avut impact neutralizant redus asupra variantei N439K (463 ori). Combinația casirivimab + imdevimab și-a menținut capacitatea de neutralizare pentru toate variantele testate.

În cadrul testului de neutralizare cu pseudovirusul pe bază de VSV a fost evaluat impactul mutațiilor individuale identificate fie în varianta B.1.1.7 din Marea Britanie, fie în varianta sud-africană B.1.351, asupra capacității de neutralizare a fiecăruia dintre anticorpi și, respectiv, a asocierii casirivimab + imdevimab. Asocierea casirivimab cu imdevimab și-a menținut capacitatea extrem de puternică de neutralizare a variantelor B.1.1.7 și B.1.351. Fiecare dintre anticorpii monoclonali au prezentat activitate neutralizantă împotriva variantei B.1.1.7. Imdevimab a avut activitate neutralizantă împotriva variantei B.1.351.

În studiul clinic R10933-10987-COV-2067, datele analizei intermediare au indicat apariția unei singure variante (G446V) la o fracție alelică $\geq 15\%$, aceasta fiind detectată la 3 dintre cei 66 subiecți cu date

disponibile în urma secvențierii nucleotidice, la câte un moment de referință singular (la momentul inițial în cazul a doi subiecți din grupurile cu placebo și cu asocierea casirivimab + imdevimab în doză de 2400 mg și în ziua 25 la un subiect din grupul tratat cu asocierea casirivimab + imdevimab în doză de 8000 mg). Varianta G446V a prezentat o sensibilitate de 135 ori mai mică la imdevimab comparativ cu tipul sălbatic în cadrul unui test de neutralizare a pseudoparticulei virale VSV, dar și-a menținut sensibilitatea la casirivimab și la asocierea casirivimab + imdevimab.

Este posibil ca variantele asociate cu rezistența la asocierea casirivimab + imdevimab să prezinte rezistență încrucișată la alți anticorpi monoclonali care vizează domeniul de legare al receptorului proteinei specifice SARS-CoV-2. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fenomen.

Atenuarea răspunsului imun

Există riscul teoretic ca administrarea de anticorpi să atenueze răspunsul imun endogen la SARS-CoV-2 și să crească susceptibilitatea la reinfectare a pacienților.

• Rezumatul proprietăților clinice relevante

Eficacitatea REGN-COV2 la 799 de adulți cu infecție COVID-19 tratați în ambulatoriu a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, Studiul 1 (NCT04425629). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra în perfuzie intravenoasă (i.v.) unică fie asocierea casirivimab cu imdevimab în doză de 2400 mg (1200 mg din fiecare), fie asocierea casirivimab cu imdevimab în doză de 8000 mg (4000 mg din fiecare), fie placebo (n=266, n=267 și, respectiv, n=266). Pentru a fi eligibili pentru înrolare, trebuia ca subiecții să prezinte infecție cu SARS-CoV-2 confirmată de laboratorul de analize, debut al simptomelor la ≤ 7 zile de la randomizare, să mențină o saturație a $O_2 \geq 93\%$ în aerul inspirat din cameră, să nu fi administrat sau administreză niciunul dintre tratamentele existente pentru COVID-19 (de exemplu, plasmă convalescentă, corticoterapie sistemică sau remdesivir) și să nu fie în prezent spitalizați sau să fi fost spitalizați anterior pentru tratarea COVID-19.

Durata studiului a fost de 28 de zile pentru fiecare pacient. Pe parcursul studiului, pacienților li s-au recoltat probe de exsudat nazofaringian (NF); au fost, de asemenea, colectate informații referitoare la orice vizite în vederea acordării de îngrijiri medicale pentru COVID-19.

S-a efectuat o analiză descriptivă inițială a rezultatelor pentru criteriile virusologice la primii 275 de pacienți (grupul de analiză 1). Pentru replicarea independentă a analizelor descriptive derulate pe primii 275 de pacienți, au fost realizate analize virusologice primare la următorii 524 de pacienți (grupul de analiză 2). Analizele primare ale rezultatelor clinice au fost realizate pe întreaga populație de 799 de pacienți (grupul de analiză 1/2).

Caracteristicile demografice și inițiale ale acestor 3 grupuri de analiză sunt furnizate în tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial în Studiul 1

Parametru	Grupul de analiză 1 n=275	Grupul de analiză 2 n=524	Grupul de analiză 1/2 n=799
Vârsta medie în ani (interval)	44 (18-81)	41 (18-89)	42 (18-89)

% peste 50 ani	32	28	29
% peste 65 ani	7	7	7
% Femei	51	54	53
% Rasă caucaziană	82	87	85
% Rasă negroidă	13	7	9
% Rasă asiatică	1	2	2
% Rasă hispanică sau latină	56	48	50
% Risc crescut ^a (≥ 1 factori de risc pentru COVID-19 sever)	64	59	61
% Obezi	42	35	37
Durata medie a simptomelor (zile)	3	3	3
Parametru virologic inițial			
% Seronegativi	41	56	51
log ₁₀ medie, copii/ml	6,60	6,34	6,41
% Seropozitivi	45	34	38
log ₁₀ medie, copii/ml	3,30	3,49	3,43
% Altele	14	11	11

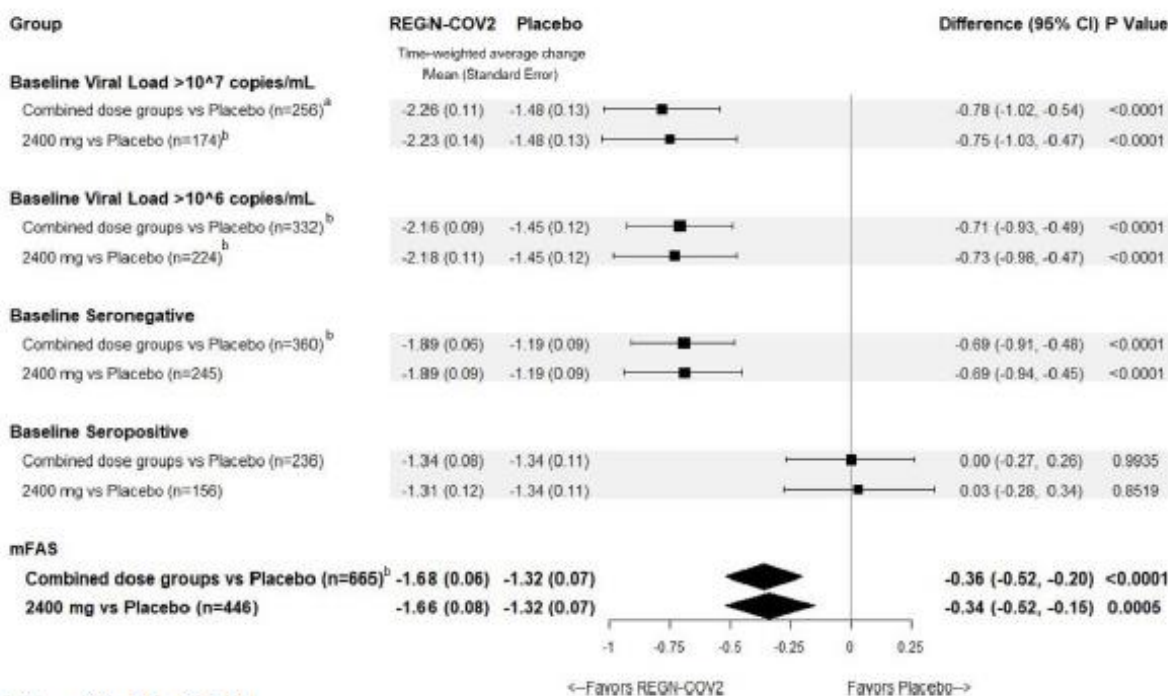
^a Studiul 1 definește pacienții cu risc crescut având unul sau mai mulți din următorii factori de risc: Vârsta >50 ani; IMC > 30 kg/m², colectate prin semnele vitale CRF; boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială; boală renală cronică, inclusiv la pacienți dializați; boli pulmonare cronice, inclusiv astm bronșic; boli metabolice cronice, inclusiv diabet; boală hepatică cronică; și imunosupresie, pe baza evaluării medicului prescriptor.

Criteriile virusologice în Grupul de analiză 1 au fost descriptive și au fost testate prospectiv într-o manieră ierarhică în Grupul de analiză 2; ierarhia continuă la obiectivele clinice de testare în Grupul de analiză 2.

Pentru toate criteriile de evaluare a eficacității, a fost efectuate analize la nivelul unui set complet de analiză, modificat (*modified full analysis set*, mFAS), definit prin subiecții care au prezentat rezultat pozitiv la testul reacției cantitative de polimerizare în lanț cu reverstranscriptază (RT-qPCR) efectuat la momentul inițial. În grupul de analiză 2, criteriul virusologic primar a fost reducerea încărcăturii virale zilnice (log₁₀ copii/ml) de la momentul evaluării inițiale până în ziua a 7-a (măsurată ca medie ponderată în funcție de timp a modificării zilnice medii a încărcăturii virale). Principalul criteriu de evaluare clinică (grupul de analiză 1/2) a fost proporția pacienților cu rezultate pozitive la testul RT-qPCR efectuat inițial care necesită 1 sau mai multe vizite pentru acordarea de asistență medicală (VAS) din cauza progresiei COVID-19.

Criteriile virusologice descriptive din grupul de analiză 1 au fost testate în mod ierarhic și confirmate la nivelul grupului de analiză 2. S-a constatat o reducere semnificativă clinic a încărcăturii virale la toți pacienții tratați cu REGNCOV2, conform rezultatelor testului RT-qPCR cantitativ efectuat pe probele NF până în ziua 7, vezi figura 1. Cea mai amplă reducere a încărcăturii virale a fost înregistrată în rândul pacienților cu încărcătură virală mare la testarea inițială ($> 10^6$ sau $> 10^7$ copii/ml) și în rândul pacienților seronegativi la testarea inițială, vezi figura 2.

Figura 1: Reducerea mediei ponderate în funcție de timp a încărcăturii virale zilnice (log10 copii/ml) de la momentul inițial până în ziua 7 (mFAS, Analiza grupului 1/2)

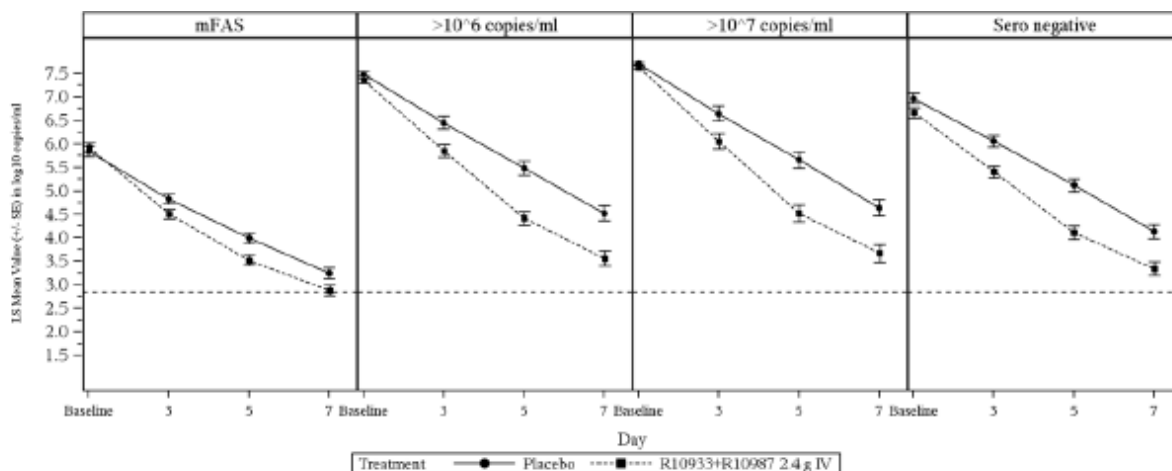


^a Primary Virologic Endpoint

^b Hierarchically Tested Pre-specified Endpoint

Seronegative was defined as no measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and anti-nucleocapsid IgG and seropositive was defined as measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and/or anti-nucleocapsid IgG.

Figura 2: Valoarea încărcăturii virale în scala Log10 Scale la fiecare vizită de la momentul inițial până în ziua 7 pe probe de tip exsudat nazofaringian (mFAS, Analiza grupului 1/2)



Dacă încărcătura virală a fost utilizată la definirea criteriului principal de evaluare în acest studiu de fază 2, dovezi clinice importante atestând posibilă eficiență a REGN-COV2 au fost furnizate de criteriul secundar predefinit, vizitele pentru acordarea de asistență medicală.

Vizitele pentru acordarea de îngrijiri medicale au inclus spitalizările, prezentările la unitatea de primiri urgențe, vizitele pentru asistență de urgență, consultațiile prin telemedicină/vizitele la cabinetul medicului. Un procent mai mic dintre pacienții tratați cu REGN-COV2 au necesitat VAS, precum și spitalizare și prezentări la UPU din cauza COVID-19, în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo, vezi tabelul 4. Rezultatele pentru acest criteriu de evaluare au indicat existența unei relații doză-răspuns relativ liniare. Reducerea riscului absolut prin tratamentul cu REGN-COV2 comparativ cu placebo este mai mare la subiecții cu risc crescut de spitalizare conform criteriilor pentru risc înalt, precum și la cei cu serologie negativă la testarea inițială (tabelul 5 - tabelul 8).

Tabelul 4: Vizitele de îngrijire medicală la toți pacienții, mFAS, Analiza grupului 1/2

Tratament	N	Evenimente	Proporția de pacienți	Diferența de risc	ÎI 95%
Evenimente în vizitele de îngrijire medicală					
Placebo	231	15	6,5%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	215	6	2,8%	-3,7%	-8,0%, 0,3%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	434	12	2,8%	-3,7%	-7,9%, -0,3%
Evenimente în spitalizare sau în vizitele de la camera de gardă					
Placebo	231	10	4,3%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	215	4	1,9%	-2,5%	-6,2%, 0,9%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	434	8	1,8%	-2,5%	-6,1%, 0,2%

Analiza grupului 1/2 este definită prin cei 665 pacienți înrolați în faza 1 și faza 2 a studiului COV-2067.

Tabelul 5: Vizitele de îngrijire medicală la pacienții cu risc crescut, mFAS, Analiza grupului 1/2

Tratament	N	Evenimente	Proportia de pacienți	Diferența de risc	ÎI 95%
Evenimente în vizitele de îngrijire medicală					
Placebo	142	13	9,2%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	134	3	2,2%	-6,9%	-13,2%, -1,3%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	266	7	2,6%	-6,5%	(-12,7%, -1,6%
Evenimente în spitalizare sau în vizitele de la camera de gardă					
Placebo	142	9	6,3%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	134	2	1,5%	-4,8%	-10,4%, -0,1%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	266	5	1,9%	-4,5%	-10,0%, -0,5%

Analiza grupului 1/2 este definită prin cei 665 pacienți înrolați în faza 1 și faza 2 a studiului COV-2067.

Tabelul 6: Vizitele de îngrijire medicală la pacienții care nu sunt cu risc crescut, mFAS, Analiza grupului 1/2

Tratament	N	Evenimente	Proportia de pacienți	Diferența de risc	ÎI 95%
Evenimente în vizitele de îngrijire medicală					
Placebo	89	2	2,2%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	81	3	3,7%	1,5%	-13,5%, 16,4%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	168	5	3,0%	0,7%	-12,1%, 13,5%
Evenimente în spitalizare sau în vizitele de la camera de gardă					
Placebo	89	1	1,1%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	81	2	2,5%	1,3%	-13,7%, 16,3%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	168	3	1,8%	0,7%	-12,2%, 13,5%

Analiza grupului 1/2 este definită prin cei 665 pacienți înrolați în faza 1 și faza 2 a studiului COV-2067.

Tabelul 7: Vizitele de îngrijire medicală la pacienții seronegativi, mFAS, Analiza grupului 1/2

Tratament	N	Evenimente	Proportia de pacienți	Diferența de risc	ÎI 95%
-----------	---	------------	-----------------------	-------------------	--------

Evenimente în vizitele de îngrijire medicală					
Placebo	124	12	9,7%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	121	4	3,3%	-6,4%	-13,4%, -0,1%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	236	8	3,4%	-6,3%	-13,2%, -0,8%
Evenimente în spitalizare sau în vizitele de la camera de gardă					
Placebo	124	7	5,6%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	121	3	2,5%	-3,2%	-15,7%, 9,3%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	236	6	2,5%	-3,1%	-13,9%, 7,8%

Analiza grupului 1/2 este definită prin cei 665 pacienți înrolați în faza 1 și faza 2 a studiului COV-2067.

Tabelul 8: Vizitele de îngrijire medicală la pacienții seropozitivi, mFAS, Analiza grupului 1/2

Tratament	N	Evenimente	Proportia de pacienți	Diferența de risc	ÎI 95%
Evenimente în vizitele de îngrijire medicală					
Placebo	83	2	2,4%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	73	2	2,7%	0,3%	-6,1%, 7,4%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	153	3	2,0%	-0,4%	-6,8%, 4,0%
Evenimente în spitalizare sau în vizitele de la camera de gardă					
Placebo	83	2	2,4%		
Casirivimab/Imdevimab, doză de 2400 mg	73	1	1,4%	-1,0%	-16,6%, 14,6%
Casirivimab/Imdevimab, toate dozele	153	1	0,7%	-1,8%	-15,0%, 11,6%

Analiza grupului 1/2 este definită prin cei 665 pacienți înrolați în faza 1 și faza 2 a studiului COV-2067.

În grupul de analiză 1/2, intervalul median de timp până la ameliorarea simptomelor, conform înregistrărilor într-un jurnal de evidență zilnică a simptomelor specific studiului, a fost de 5 zile în cazul pacienților tratați cu REGN-COV2 care prezentau 1 sau mai mulți factori de risc, comparativ cu 7 zile pentru subiecții cărora li s-a administrat placebo. Intervalul median de timp până la ameliorarea simptomelor, conform înregistrărilor din jurnalul de evidență zilnică a simptomelor specific studiului, a fost de 5 zile în cazul pacienților tratați cu REGN-COV2 care prezentau 2 sau mai mulți factori de risc, în comparație cu 11 zile pentru subiecții cărora li s-a administrat placebo.

Simptomele evaluate au fost starea febrilă, frisoanele, durerile în gât, tusea, scurtarea respirației/dificultățile de respirație, greața, vărsăturile, diareea, cefaleea, roșeața/lacrimația oculară, durerile corporale, pierderea mirosului/gustului, fatigabilitatea, pierderea apetitului alimentar, starea confuzională, amețeala, senzația de presiune/constricție toracică, durerea la nivel toracic, durerile gastrice, erupția cutanată tranzitorie, strănutul, secreția de spută/mucus, secreția nazală. Îmbunătățirea simptomelor a fost definită prin modificarea simptomatologiei calificate ca moderată sau severă la momentul inițial în simptomatologie ușoară sau absentă, sau a simptomatologiei ușoare sau absente în simptomatologie absentă.

7. CONDIȚII PENTRU MONITORIZAREA SIGURANȚEI

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi punctul 6 pentru informații privind raportarea reacțiilor adverse.

8. DATA OPINIEI CHMP