

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 de îngrijorare emergente ale SARS-CoV-2

9 Decembrie 2022

EMA/931457/2022

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^{1,2,3,4}. A fost emisă o recomandare pentru un al cincilea produs, în temeiul articolului 5 alineatul (3).

Aceste terapii cu anticorpi monoclonali sunt axate pe unul sau mai mulți anticorpi neutralizanți diferiți. Ele sunt concepute pentru a se atașa la proteina spike a virusului SARS-CoV-2, interferând, astfel, cu capacitatea virusului de a se atașa și de a pătrunde în interiorul celulelor gazdă. S-a dovedit că acestea previn riscul de infecție simptomatică cu COVID-19, în profilaxia pre-expunere sau post-expunere^{1,2}, și reduc riscul 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-19^{1,2,3,4}.

Virusul SARS-CoV-2 a evoluat continuu și au apărut mai multe variante de îngrijorare, de la focarul inițial cauzat de tulpina originală WUHAN a virusului SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1). Aceste variante poartă mutații în proteina spike, care reduc capacitatea anticorpilor monoclonali de a se atașa, acest fapt putând să le reducă eficacitatea. Odată cu primele variante de îngrijorare identificate (Alfa, Beta, Gamma și Delta), unii dintre anticorpii monoclonali, dar nu toți, au prezentat o activitate redusă de neutralizare a virusului^{6,7}.

Variantele mai recente ale SARS-CoV-2 (adică Omicron și mai multe subvariante Omicron [BA.1, BA.2, BA.4 și BA.5]) sunt și mai puțin sensibile la anticorpii monoclonali, din cauza reducerii activității de neutralizare *in vitro*^{6,7,8,9}. Cu toate acestea, nu se știe în ce măsură această activitate scăzută de neutralizare *in vitro* împotriva variantelor de îngrijorare afectează eficacitatea clinică, întrucât relația dintre susceptibilitatea virală *in vitro* și concentrația serică a anticorpilor

monoclonali *in vivo* nu este înțeleasă pe deplin și nu există date din studiile clinice pentru a determina dacă eficacitatea clinică este redusă. Pe deasupra, momentan nu se cunoaște dacă eficacitatea anticorpilor monoclonali împotriva variantelor de îngrijorare poate fi restabilită prin administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate în prezent.

Datele recente despre neutralizarea virusului arată reduceri foarte pronunțate ale susceptibilității față de subvariantele Omicron BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 și BQ.1.1, faptul indicând o scăpare la toți anticorpii monoclonali aprobați la nivel UE^{9,10,11}. Conform datelor de modelare publicate de către ECDC în data de 20 Octombrie 2022, varianta BQ.1/BQ1.1 va deveni dominantă în UE până la sfârșitul anului 2022¹².

În consecință, probabil că utilizarea anticorpilor monoclonali pentru prevenirea sau tratamentul COVID-19 la pacienții care prezintă risc crescut de progresie la o formă severă a COVID-19 nu va oferi beneficii clinice în regiunile UE în care se răspândesc variantele BQ.1.1, BQ.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB și BJ.1. În plus, nu se cunoaște în ce măsură anticorpii monoclonali aprobați, care au activitate de neutralizare scăzută împotriva subvariantelor Omicron BA.1, BA.2, BA.4 și BA.5, vor fi eficienți din punct de vedere clinic.

Având în vedere acest lucru, profesioniștii din domeniul sănătății sunt sfătuiți să verifice situația epidemiologică actuală din regiunea de proveniență¹³ și să ia în considerare opțiuni alternative de tratament antiviral, precum Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)¹⁴ și Remdesivir (Veklury)¹⁵, aprobate în UE pentru tratamentul COVID-19 la pacienții care prezintă un risc crescut de progresie la o formă severă a COVID-19 și care nu necesită oxigenoterapie suplimentară. Se așteaptă ca aceste terapii să își mențină activitatea antivirală împotriva variantelor emergente de îngrijorare, deoarece activitatea lor nu a fost afectată, până în momentul de față, de modelul mutațional al variantelor de îngrijorare care circulă în prezent^{16,17,18}.

Asigurarea disponibilității și accesului rapid la Nirmatrelvir/Ritonavir și Remdesivir este de o importanță capitală pentru a proteja pacienții vulnerabili care prezintă un risc crescut de progresie la o formă severă a COVID-19 și care necesită spitalizare. Dată fiind situația epidemiologică actuală, statele membre sunt încurajate să asigure accesul rapid la aceste opțiuni de tratament antiviral.

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: 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>
- 7: 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>
- 8: 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>
- 9: Cao et al., October 2022, bioRxiv preprint: *Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution*, DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.09.15.507787>
- 10: 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/>

- 11: 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)
- 12: ECDC homepage: [Spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant sub lineage BQ.1 in the EU/EEA \(europa.eu\)](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews)
- 13: Weekly country updates, ECDC homepage <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>
- 14: Paxlovid EPAR: [Paxlovid | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/paxlovid)
- 15: Veklury EPAR: [Veklury | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/veklury)
- 16: 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>
- 17: Takashita et al., March. 2022, NEJM: Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2119407>
- 18: 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>