



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 Δεκεμβρίου 2024
EMA/571903/2024
Emergency Task Force (ETF)

Δήλωση της Ειδικής Ομάδας Επειγόντων (ETF) ζητημάτων, σχετικά με την απώλεια της δραστηριότητας των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας εξαιτίας των αναδυόμενων στελεχών του SARS-CoV-2

Επικαιροποίηση

Από την ανακήρυξη της COVID-19 ως επείγουσα κατάσταση δημόσιας υγείας στις αρχές του 2020, τέσσερα προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) για την πρόληψη και τη θεραπεία της COVID-19^{1-4,6}. Μία σύσταση είχε εκδοθεί, βάσει του άρθρου 5(3), για ένα πέμπτο προϊόν. Πιο πρόσφατα, είχε εγκριθεί ένα έκτο προϊόν, το Kavigale (σιπαβιμπάρτη), σηματοδοτώντας την πρώτη έγκριση ενός μονοκλωνικού αντισώματος μετά από την εμφάνιση των στελεχών της Όμικρον του SARS-CoV-2⁶.

Αυτές οι θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούνται από ένα ή περισσότερα διαφορετικά αντισώματα. Έχουν σχεδιαστεί ώστε να προσδένονται στην πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και ως εκ τούτου παρεμβαίνουν στην ικανότητα του ιού να προσδένεται και να εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή. Αυτά τα προϊόντα έχουν εγκριθεί για να προφυλάσσουν από τον κίνδυνο συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19, στο πλαίσιο της προφύλαξης πριν από την έκθεση ή μετά την έκθεση^{1,2,6} ή / και για να μειώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή ασθένεια, νοσηλεία και θάνατο σε ασθενείς με αρχική λοίμωξη που δεν απαιτεί συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή ασθένεια COVID-19¹⁻⁴.

Ο ιός SARS-CoV-2 εξελίσσεται διαρκώς. Αρκετά νέα στελέχη ενδιαφέροντος έχουν εμφανιστεί από την έναρξη της πανδημίας εξαιτίας του αρχικού στελέχους της WUHAN (Wuhan-Hu-1) του ιού SARS-CoV-2. Πολλά από αυτά τα στελέχη φέρουν μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα, η οποία μειώνει την ικανότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων να συνδέονται και ως εκ τούτου μειώνεται η αποτελεσματικότητά τους. Αυτή η εξέλιξη του ιού SARS-CoV-2 οδήγησε σε σημαντική μείωση στην ευαισθησία των παραλλαγών της Όμικρον (π.χ. BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1 και BQ.1.1), καταργώντας την κλινική αποτελεσματικότητα όλων των μονοκλωνικών αντισωμάτων που είχαν εγκριθεί στην ΕΕ την εποχή εκείνη⁷⁻¹⁴. Εξαιτίας αυτών των ευρημάτων, η ETF εξέδωσε μία δήλωση τον Δεκέμβριο 2022 προειδοποιώντας, ότι τα τέσσερα εγκεκριμένα και το ένα προτεινόμενο μονοκλωνικά αντισώματα ενδέχεται να μην παρέχουν κλινικό όφελος σε περιοχές της ΕΕ όπου αυτά τα αναδυόμενα στελέχη εξαπλώνονταν¹⁵.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Από την μετάδοση αυτής της δήλωσης και μετά, διάφορα νέα στελέχη του SARS-CoV-2 έχουν αναπτυχθεί, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών στελεχών ΧΒΒ (ΧΒΒ.1.5¹⁶, ΧΒΒ.1.16¹⁶, ΧΒΒ.2.3¹⁶, ΒΑ.2.86¹⁷), JN.1¹⁸, ΚΡ.1¹⁹, ΚΡ.2^{19,20}, ΚΡ.3^{19,21}, LB1²¹, ΚΡ.3.1.1²² και ΧΕC²³. Ουσιαστικά, κανένα από τα τέσσερα αρχικά εγκεκριμένα ή συνιστώμενα μονοκλωνικά αντισώματα δεν έχει ανακτήσει την ικανότητα να εξουδετερώνει τα νέα αυτά στελέχη ²⁴⁻²⁶. Ως εκ τούτου, η χρήση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς είναι απίθανο να παρέχουν οποιοδήποτε κλινικό όφελος.

Πρόσφατα, το Kavigale (σιπαβιμπάρτη), άλλο ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης – ακίδας έλαβε θετική γνώμη από την CHMP στην ΕΕ⁶. Η Σιπαβιμπάρτη βασίζεται στην ίδια τεχνολογία πλατφόρμας, όπως ένα από τα προηγούμενα εγκεκριμένα προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων, αλλά έχει δείξει μία ευρύτερη ικανότητα εξουδετέρωσης έναντι όλων των ιστορικών στελεχών αλλά και πολλών σύγχρονων στελεχών του SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένων των ΧΒΒ.1.5, ΧΒΒ.1.16, ΧΒΒ.2.3 και ΒΑ.2.86. Ωστόσο, με βάσει τα *in vitro* δεδομένα η σιπαμπιμπάρτη δεν έχει καμία αντιϊκή δράση έναντι των στελεχών του SARS-CoV-2 που φέρουν την μετάλλαξη F456L.

Η θετική γνωμοδότηση για το Kavigale βασίστηκε στην μονή, πιλοτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη SUPERNOVA, με κύρια κοορτή αποτελεσματικότητας σε εφήβους ≥ 12 ετών ή ενηλίκους με κλινικά σημαντική ανοσοκαταστολή. Σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με σιπαβιμπάρτη κατέληξε σε μία καθολική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 30 %. Κατά τη διάρκεια της μελέτης εμφανίστηκαν οι ιοί που φέρουν τη μετάλλαξη F456L, οι οποίοι δεν εξουδετερώνονται από τη σιπαβιμπάρτη. Ενώ δεν αναμένεται αποτελεσματικότητα στην προστασία έναντι των ιών που φέρουν τη μετάλλαξη F456L, η σιπαβιμπάρτη έδειξε μία μείωση κατά 35% του σχετικού κινδύνου έναντι των στελεχών που δεν φέρουν τη μετάλλαξη αυτή⁶.

Τα δεδομένα που δημοσιεύτηκαν από το Ευρωπαϊκό Κέντρο για την Πρόληψη και τον Έλεγχο Ασθενειών (ECDC) τον Νοέμβριο του 2024 δείχνουν ότι η ΚΡ.3 είναι επί του παρόντος το βασικό στέλεχος του SARS-CoV-2 που κυκλοφορεί στην ΕΕ/ ΕΟΧ, με άλλα στελέχη όπως η ΒΑ.2.86, ΚΡ.2, ΚΡ.1 and ΚΡ 3.1.1 να συνυπάρχουν σε χαμηλά ποσοστά ²⁷. Όλα αυτά τα στελέχη, εκτός από τη ΒΑ.2.86, φέρουν τη μετάλλαξη F456L²⁸ έναντι της οποίας η σιπαμπιμπάρτη δεν έδειξε καμία αντιϊκή δράση *in vitro* και δεν αναμένεται να παρέχει προστασία.

Συνεπώς, η χρήση της σιπαβιμπάρτης για την πρόληψη της COVID-19 σε ασθενείς που είναι ανοσοκατεσταλμένοι και για τους οποίους ο εμβολιασμός έναντι της COVID-19 δεν συστήνεται, πιθανά να μη παρέχει κανένα κλινικό όφελος σε περιοχές τη ΕΕ όπου εξαπλώνονται τα στελέχη που φέρουν την μετάλλαξη F456L. Η διαδικασία επανεξέτασης ολοκληρώθηκε, αναγνωρίζοντας ότι το αναμενόμενο κλινικό όφελος αυτού του μονοκλωνικού αντισώματος αλλάζει συνεχώς καθώς ο ιός εξελίσσεται. Για το λόγο αυτό, μία δήλωση συμπεριλήφθηκε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) διατυπώνοντας ξεκάθαρα την αναμενόμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας έναντι των στελεχών του SARS-CoV-2 που φέρουν τη μετάλλαξη F456L⁶. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι οι κλινικοί ιατροί είναι ενήμεροι και δεν χρησιμοποιούν τη σιπαβιμπάρτη όταν τα στελέχη που φέρουν την F456L κυκλοφορούν ή είναι κυρίαρχα. Η ETF επαναλαμβάνει ότι η σιπαμπιμπάρτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν τα στελέχη με F456L είναι κυρίαρχα σε κυκλοφορία.

Ενόψει αυτού, συστήνεται στους επαγγελματίες υγείας να ελέγχουν την τρέχουσα επιδημιολογική κατάσταση στην περιοχή τους ²⁹. Εάν τα στελέχη που φέρουν τη μετάλλαξη F456L επικρατούν, ο εμβολιασμός παραμένει η καλύτερη επιλογή για την πρόληψη της ασθένειας και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς στους οποίους η ανταπόκριση του ανοσοποιητικού ενδέχεται να είναι μειωμένη. Σε περίπτωση λοίμωξης, είναι διαθέσιμες αντιϊκές επιλογές θεραπείας, όπως η νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη (Paxlovid) ³⁰ και η ρεμντεσιβίρη (Veklury)³¹ οι οποίες είναι εγκεκριμένες στη ΕΕ για τη θεραπεία της COVID-19 σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσηση. Αυτές οι θεραπείες αναμένεται να διατηρήσουν την αντιϊκή τους δράση έναντι των κυκλοφορούντων επί του παρόντος στελεχών καθώς μέχρι τώρα η

δράση τους δεν έχει επηρεαστεί από το μοτίβο μεταλλάξεων των κυκλοφορούντων επί του παρόντος στελεχών ενδιαφέροντος^{16,32-35}.

Η ETF θα συνεχίσει να επιτηρεί την επιδημιολογική κατάσταση στην ΕΕ και ενδέχεται να προσαρμόσει τις πληροφορίες προϊόντος των μονοκλωνικών αντισωμάτων εν ευθέτω χρόνο.

References:

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/ema-statement-loss-activity-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.1.1. 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://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
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.