

## **Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) γνωμοδότησε θετικά για την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την πρόληψη της σοβαρής COVID-19**

Η επιτροπή για τα ανθρώπινα φάρμακα του EMA (CHMP) ολοκλήρωσε την ανασκόπηση των δεδομένων της σχετικά με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων bamlanivimab και etesevimab για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19. Ο Οργανισμός κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το bamlanivimab και το etesevimab μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί για τη θεραπεία επιβεβαιωμένης COVID-19 σε ασθενείς που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι όμως διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου COVID-19 και σοβαρών επιπλοκών από αυτή. Ο Οργανισμός εξέτασε επίσης τη χρήση του bamlanivimab σαν μονοθεραπεία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή, παρά τα το γεγονός ότι δεν υπάρχουν θετικά δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της μονοθεραπείας. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(<https://mdimop.gr/covid19/>) συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα.

Ο EMA έκανε τις συστάσεις του μετά από μια ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με αυτά τα αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων ποιοτικών δεδομένων και δεδομένων από μια μελέτη που εξέτασε τα αποτελέσματα της μονοθεραπείας και της συνδυαστικής θεραπείας σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς με COVID-19 που δεν χρειάζονταν συμπληρωματικό οξυγόνο. Παρόλο που τα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της μονοθεραπείας δεν είναι τόσο ισχυρά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός μείωσε το ιϊκό φορτίο (δηλαδή την ποσότητα ιού στο πίσω μέρος της μύτης και του λαιμού) περισσότερο από ότι το εικονικό φάρμακο (placebo). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι ο συνδυασμός αλλά και η μονοθεραπεία είχαν σαν αποτέλεσμα σε λιγότερες ιατρικές επισκέψεις και εισαγωγές σε νοσοκομείο που να σχετίζονται με την COVID-19.

Όσον αφορά την ασφάλεια, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ή μέτριες. Ωστόσο, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων) είναι πιθανές και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τα φάρμακα υπό ιατρική παρακολούθηση.

Το bamlanivimab και το etesevimab είναι αμφότερα μονοκλωνικά αντισώματα. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε μια συγκεκριμένη δομή (που ονομάζεται αντιγόνο). Το bamlanivimab και το etesevimab έχουν σχεδιαστεί για να προσκολλώνται στην πρωτεΐνη- ακίδα του SARS-CoV-2 σε δύο διαφορετικές θέσεις. Όταν τα αντισώματα αυτά είναι προσκολλημένα στην ακίδα, τότε ο ιός δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα του σώματος.

Η θετική γνωμοδότηση του EMA βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένων μελετών (JAMA. 2021;325(7):632-644) που εξέτασαν την επίδραση της μονοθεραπείας με bamlanivimab και της συνδυαστικής θεραπείας με bamlanivimab και etesevimab όσον αφορά στο ιϊκό φορτίο του (SARS-CoV-2) σε ήπιες ή μέτριες βαρύτητας COVID-19. Η μελέτη BLAZE-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 2/3 στις ΗΠΑ, που ενέταξε μη νοσηλευόμενους ασθενείς (N = 613) με επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2 και οι οποίοι είχαν ένα ή περισσότερα ήπια έως μέτριας βαρύτητας συμπτώματα. Αρχικά εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με bamlanivimab ή εικονικό φάρμακο (placebo) (17 Ιουνίου-21 Αυγούστου 2020) και ακολούθως εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό bamlanivimab και etesevimab ή εικονικό φάρμακο (22 Αυγούστου-3 Σεπτεμβρίου). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία εφάπαξ έγχυση bamlanivimab σε

διαφορετικές δόσεις (700 mg, 2800 mg ή 7000 mg), τη συνδυαστική θεραπεία (2800 mg bamlanivimab και 2800 mg etesevimab) ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή του ιικού φορτίου του SARS-CoV-2 την ημέρα 11 ( $\pm$  4 ημέρες) από την έγχυση του φαρμάκου. Επίσης υπήρχαν και άλλα προκαθορισμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που περιλάμβαναν επιπλέον μετρήσεις ιικού φορτίου, καταγραφές σχετικές με τα συμπτώματα των ασθενών και ένα μέτρο κλινικής έκβασης που αφορούσε στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία λόγω COVID-19, επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων ή θάνατο την ημέρα 29. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι διαφορές στην λογαριθμική μεταβολή του ιικού φορτίου την ημέρα 11 ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο για την συνδυαστική θεραπεία των δύο αντισωμάτων. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία για COVID-19 ή επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων ήταν 5,8% (9 συμβάντα) για το εικονικό φάρμακο, 1% (1 συμβάν) για την δόση των 700 mg, 1,9% (2 συμβάντα) για τα 2800 mg, 2,0% (2 συμβάντα) για τα 7000 mg και 0,9% (1 συμβάν) για τη συνδυαστική θεραπεία. Αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις) σε 9 ασθενείς (σε 6 που έλαβαν bamlanivimab, 2 που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία και σε 1 στο εικονικό φάρμακο). Δεν σημειώθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σύμφωνα με την οδηγία τους EMA, τόσο το Bamlanivimab ως μονοθεραπεία όσο και το bamlanivimab σε συνδυασμό με το etesevimab ενδείκνυται για τη θεραπεία επιβεβαιωμένης COVID-19 σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο για την COVID-19 και που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής COVID-19. Οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, χρόνια πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, χρόνια νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένων αυτών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, χρόνια ηπατική νόσο, ανοσοκαταστολή (όπως ενεργό θεραπεία για καρκίνο, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων, ανοσολογικές ανεπάρκειες, λοίμωξη με HIV (εάν δεν ελέγχεται η νόσος ή αν έχει εκδηλωθεί AIDS), δρεπανοκυτταρική αναιμία, θαλασσαιμία και παρατεταμένη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων).

Η συνιστώμενη δόση για το bamlanivimab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (12 ετών και ηλικίας άνω των 40 κιλών) είναι μία εφάπαξ έγχυση 700 mg το συντομότερο δυνατόν μετά από ένα θετικό τεστ για SARS-CoV-2 και εντός 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Όταν το bamlanivimab χορηγείται μαζί με το etesevimab, τότε η συνιστώμενη δόση για το bamlanivimab και το etesevimab σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (12 ηλικίας και άνω, βάρους τουλάχιστον 40 kg) είναι μία εφάπαξ έγχυση 700 mg bamlanivimab και 1.400 mg etesevimab, και πάλι το συντομότερο δυνατόν μετά από ένα θετικό τεστ για SARS-CoV-2 και εντός 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.