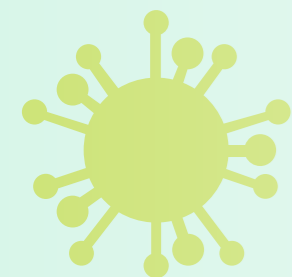


Quaderno di **ReAd**files

Supplemento n° 2 alla rivista ReadFiles n° 3 settembre 2023. Anno 24

A cura di
M. Andreoni, A. Antinori, C.F. Perno

Effectiveness dei mAbs nel paziente fragile con infezione da Sars-Cov-2



INDICE



IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI
MONOCLONALI



MABS: FUNZIONE EFFETTRICE
E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE



SARS-CoV-2, FRAGILITÀ
E SUE DIMENSIONI



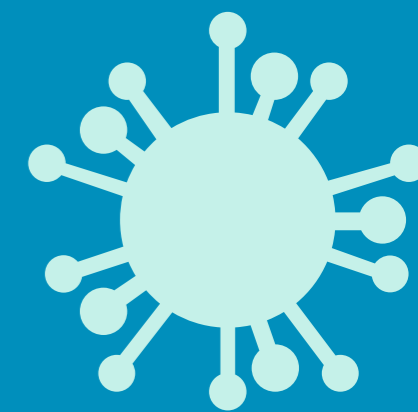
EFFICACIA DI SOTROVIMAB
NEGLI STUDI DI REAL LIFE

COORDINATORI SCIENTIFICI

MASSIMO ANDREONI
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI ROMA TOR VERGATA

ANDREA ANTINORI
INMI LAZZARO
SPALLANZANI IRCCS
ROMA

CARLO FEDERICO PERNO
IRCCS OSPEDALE
PEDIATRICO
BAMBINO GESÙ
ROMA





IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

L'uso terapeutico degli anticorpi monoclonali (mAbs) in infettivologia, in notevole ritardo rispetto al loro impiego nei trattamenti oncematologici e delle malattie infiammatorie e immuno-mediate, è ora una realtà, con in previsione un interessante e ampio potenziale di sviluppo. I progressi nelle tecniche di biotecnologia sono alla base della rinnovata attrazione verso l'utilizzo di anticorpi nel trattamento delle malattie infettive dopo che la ricerca in questo ambito si è arenata agli inizi del Novecento quando si è resa disponibile la terapia antibiotica per il trattamento delle infezioni batteriche e per via della complessità di creare molecole per le infezioni virali, che dipende necessariamente dalla precisa comprensione dei meccanismi che regolano l'interazione tra virus e cellula ospite.

L'emergenza di batteri multiresistenti e soprattutto la pandemia da Sars-CoV-2 sono stati infatti l'impulso che ha portato all'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) e della *European Medicines Agency* (EMA) ad autorizzare l'immissione in commercio di 11 mAbs per il trattamento delle malattie infettive. Le approvazioni più recenti riguardano i mAbs per il trattamento di *C. difficile*, Ebola e l'infezione da Sars-CoV-2, la maggior parte interamente derivati da linfociti B umani e, quindi, caratterizzati da bassa immunogenicità.

I mAbs in infettivologia

I linfociti B sono una popolazione di cellule con il potenziale di produrre un'enorme varietà di anticorpi e di "trattare" virtualmente ogni tipo di patogeno, indipendentemente dalla conformazione molecolare della sua superficie (1). A differenza degli anticorpi policlonali – miscele di anticorpi che derivano da cloni plasmacellulari diversi e legano più epitopi dello stesso antigene – gli anticorpi monoclonali sono prodotti da un solo tipo di cellule B e sono specifici per un solo determinante antigenico; inoltre, derivando da un unico clone plasmacellulare, sono identici sia nella regione costante (Fc) che nella regione variabile (Fab).



IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

Per lo sviluppo di mAbs terapeutici, il clone deve essere selezionato in modo che sia specifico, quindi tale da garantire il riconoscimento dell'antigene di interesse, e capace di legarsi strettamente all'epitopo per attivare i meccanismi necessari e impedire al microrganismo di agire (1) **(Figura 1)**. Rispetto ai vaccini, il vantaggio dei mAbs è di indurre una protezione immediata, di aggredire direttamente il patogeno anche in presenza di un sistema immunitario non efficiente, come nel paziente immunocompromesso, e di essere impiegati soprattutto nel trattamento delle prime fasi di malattia.

Caratteristiche e proprietà farmacologiche

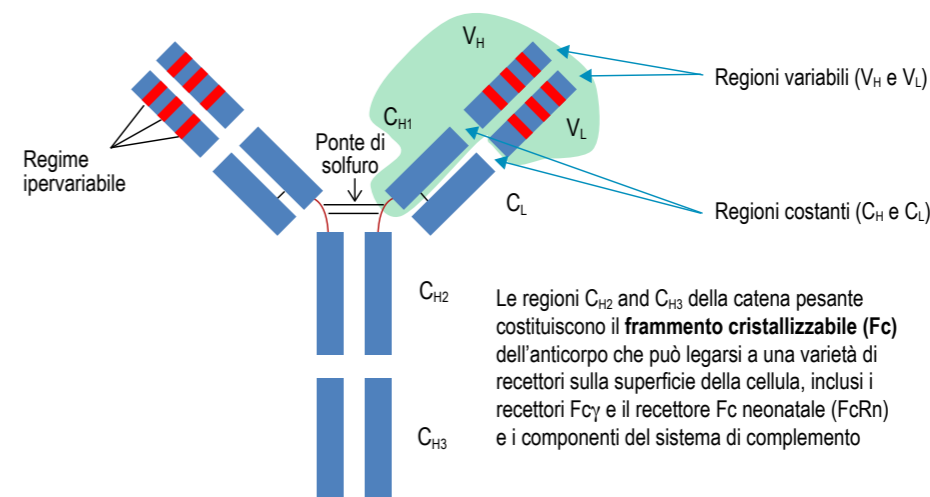
Inoltre, i mAbs hanno caratteristiche uniche e proprietà farmacocinetiche dipendenti dalla loro struttura e condizionate dalla biologia dell'antigene target (*target mediated drug disposition*, TMDD), un fenomeno che spesso subordina la farmacocinetica dei mAbs alla farmacodinamica (2). Hanno quindi un profilo PK/PD abbastanza complesso. Sono molecole di grandi dimensioni, instabili e con limitato grado di permeabilità a livello intestinale, il che ne impedisce in genere la somministrazione orale. Somministrati per via endovenosa, presentano un profilo PK bifasico, definito da una rapida fase di distribuzione e una lenta fase di eliminazione (2).

Sempre per via endovenosa hanno biodisponibilità del 100%, mentre per via sottocutanea la biodisponibilità varia dal 20 al 95%.

Per le loro dimensioni, i mAbs diffondono soprattutto per moto convettivo dal sangue allo spazio interstiziale, dove sono raccolti dal circolo linfatico e rapidamente reimmessi nel circolo ematico; l'affinità per il recettore guida la distribuzione stessa dell'anticorpo (3) **(Figura 2)**.

Figura 1 Struttura degli anticorpi monoclonali

Le due porzioni variabili e le porzioni C_{H1} della catena pesante costituiscono il frammento legante l'antigene (Fab)



Ryman JT, Meibohm B. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-588



IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

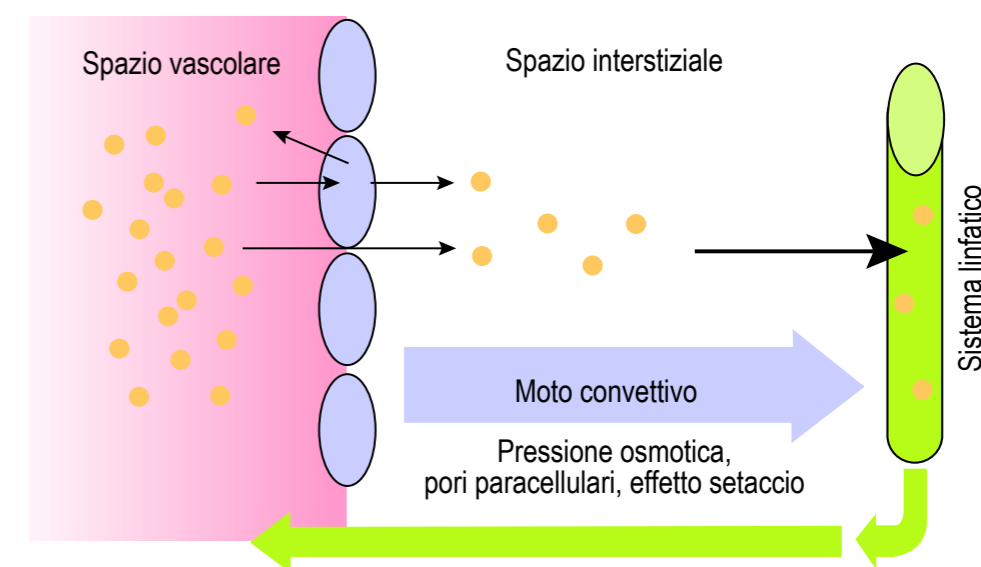
I mAbs sono inoltre rimossi in modo specifico o aspecifico: nel primo caso la clearance è mediata dall'interazione del mAbs con l'antigene target, per cui l'anticorpo si lega all'antigene e viene processato dalla cellula; nel secondo caso, l'anticorpo è eliminato via pinocitosi e successivo catabolismo proteico. Per di più, la clearance dei mAbs è influenzata in modo aspecifico dall'interazione del frammento costante dell'anticorpo con i recettori Fc neonatali (FcRn).

Il fenomeno del recycling

L'interazione antigene e anticorpo è alla base del *recycling* che dipende dalla capacità delle cellule endoteliali di riciclare, in presenza di un Ph acido, le molecole di anticorpo non legate all'antigene, e di rendere conto della prolungata emivita dei mAbs (3) **(Figura 3)**.

Tale fenomeno è stato valorizzato nell'ingegnerizzazione e nella selezione dei mAbs per l'uso clinico nei pazienti con COVID-19. Gli approcci utilizzati per modificare il frammento Fc e aumentare la persistenza degli anticorpi anti-COVID-19 sono vari, quali l'inserimento del pacchetto di mutazioni LS in sotrovimab e del pacchetto YTE in tixagevimab e cilgavimab (4). In questo modo, e con approcci genetici diversi, è stata aumentata l'affinità dell'anticorpo per il suo recettore presente sulla membrana degli endoteli, permettendo di "risparmiare" la quantità di anticorpo. Infatti, l'emivita degli anticorpi così modificati è di circa 10 volte superiore a quella attesa per le IgG normali o per gli anticorpi non modificati: 60 giorni per sotrovimab e 80 per tixagevimab-cilgavimab (5).

Figura 2
Il principale meccanismo di distribuzione dei mAbs nei tessuti



Ryman JT, Meibohm B. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-588



IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

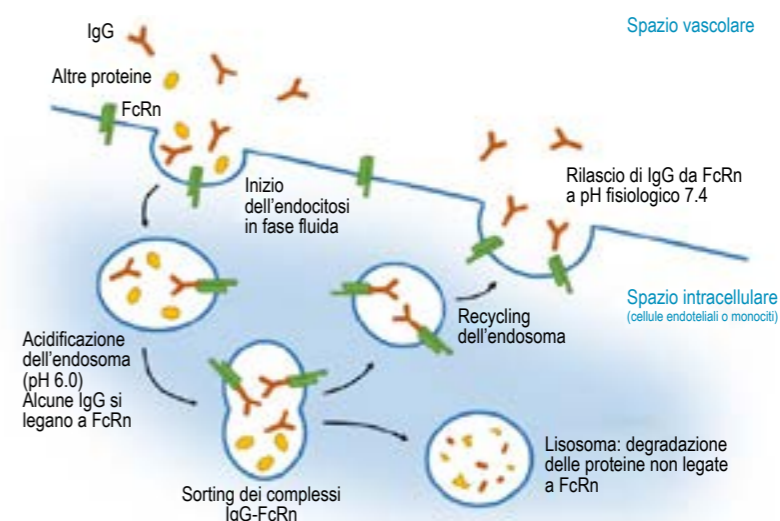
La scelta delle modifiche apportate al frammento Fc ha riguardato anche la funzione effettrice dei mAbs: per tixagevimab-cilgavimab è stata inserita una sequenza in grado di silenziare l'attivazione del sistema immunitario per limitare possibili effetti pro-infiammatori del farmaco, ma non nel caso di sotrovimab per cui il frammento Fc è stato modificato in modo da sfruttare, oltre all'attività neutralizzante, la funzione effettrice per il controllo dell'infezione (6).

Diffusione nei tessuti respiratori

Dato che la persistenza dei mAbs nello spazio interstiziale è relativamente breve, occorre aumentarne la diffusione ai tessuti. La capacità che ha il frammento Fc modificato di attuare un elevato tasso di riciclo e di aumentare l'emivita può essere utilizzata anche per facilitare il passaggio degli anticorpi che attraverso la stessa cellula escono dal torrente ematico (3), e spiega come la modifica in senso LS possa rendere ragione della maggiore diffusibilità di sotrovimab nei tessuti.

In genere, gli anticorpi naturali raggiungono in minima quantità l'apparato respiratorio e, come i mAbs che non presentano modifiche della regione Fc, hanno una distribuzione nei tessuti respiratori stimata attorno al 5-6%. Basandosi su dati di farmacocinetica, e supponendo che il 25% di sotrovimab raggiunga i tessuti respiratori dopo somministrazione endovenosa di 500 mg, la quota di farmaco attivo nei polmoni si mantiene per circa un mese, mentre persiste per circa una settimana se si considera la percentuale del 6% attribuita ai mAbs senza modifica in senso Fc (7).

Figura 3
Il fenomeno del recycling



Ryman JT, Meibohm B. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-588



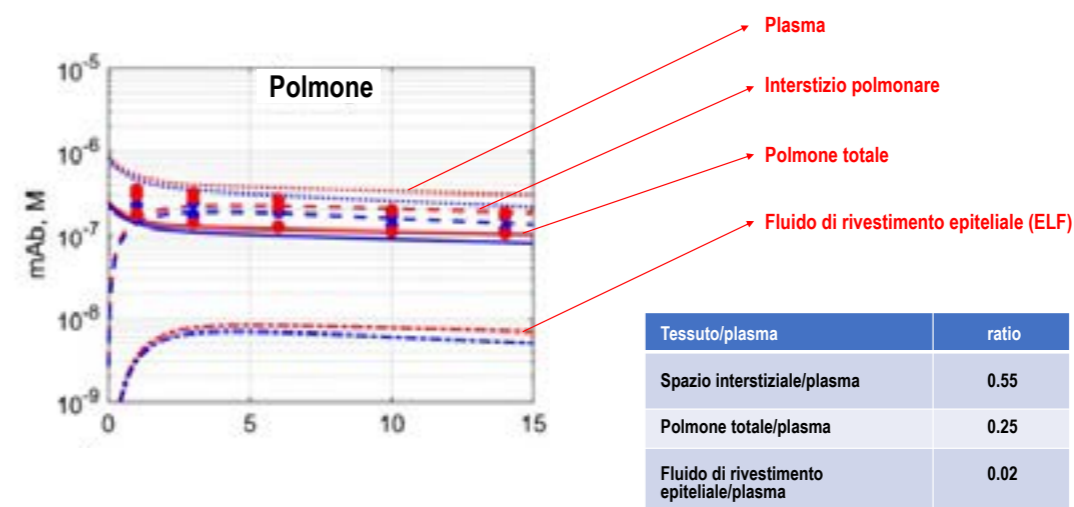
IDENTIKIT DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

La capacità di sotrovimab di diffondersi nei tessuti polmonari è confermata anche da studi *in vivo* su modello animale; l'impiego della PET ha consentito di rilevare la diffusione del farmaco nel comparto ematico e, a seguire, nei bronchi polmonari, nel tessuto polmonare fino a raggiungere le alte vie respiratorie (cavità nasali).

Applicando un modello per valutare la cinetica di distribuzione dei farmaci, è stato evidenziato che circa la metà di sotrovimab raggiunge l'interstizio polmonare, livelli di farmaco sono ancora ben rappresentati a livello del polmone e in misura minore nel fluido di rivestimento epiteliale, ma con quantità di farmaco sempre superiori a quelle dell'anticorpo di controllo (8) **(Figura 4)**.

Un altro aspetto favorevole per l'impiego di sotrovimab nella pratica clinica deriva da uno studio di popolazione che evidenzia l'assenza di fattori demografici o clinici significativi (genere, età, BMI, compromissione renale o epatica, l'uso contemporaneo di altri farmaci) in grado di influenzare l'esposizione a sotrovimab (5).

Figura 4
Concentrazione tissutale di sotrovimab



Aweda TA, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(3):667-678



MESSAGGI CHIAVE



I PROGRESSI NELLE TECNICHE BIOTECNOLOGICHE SONO ALLA BASE DELLO SVILUPPO DEI MABS TERAPEUTICI, CHE HANNO PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE UNICHE RISPETTO AGLI ANTICORPI NATURALI



CON APPROCCI DIVERSI, L'INGEGNERIZZAZIONE HA AUMENTATO L'AFFINITÀ DELL'ANTICORPO PER IL SUO RECETTORE, VALORIZZANDO LE CARATTERISTICHE DEI MABS ANTI SARS-COV-2 IN MODO DA MIGLIORARNE LA PERMANENZA E LA DIFFUSIBILITÀ NEI TESSUTI



L'INSERIMENTO DEL PACCHETTO DI MUTAZIONI LS NEL FRAMMENTO FC HA CONSENTITO DI PROLUNGARE L'EMIVITA DI SOTROVIMAB FINO A 60 GIORNI E DI MANTENERE LA QUOTA DI FARMACO ATTIVO NEI POLMONI PER CIRCA UN MESE



I FATTORI CLINICO-DEMOGRAFICI (GENERE, ETÀ, BMI, COMPROMISSIONE RENALE O EPATICA, TERAPIE CONCOMITANTI) NON INFLUENZANO L'ESPOSIZIONE A SOTROVIMAB

BIBLIOGRAFIA

1. Tan J. Clonal Wars: Monoclonal Antibodies Against Infectious Pathogens. *DNA Cell Biol.* 2022;41(1):34-37.
2. Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today Technol.* 2016;21-22:75-83.
3. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-588.
4. Ramdani Y, et al. Monoclonal Antibody Engineering and Design to Modulate FcRn Activities: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9604.
5. Sager JE, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analysis of a single dose of sotrovimab in the early treatment of patients with mild to moderate COVID-19. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2023 Mar 15.
6. de Almeida Oliveira A, et al. The Landscape of Neutralizing Monoclonal Antibodies (nAbs) for Treatment and Prevention of COVID-19. *J Pharm Innov.* 2023 Feb 20:1-19.
7. El Zailik A. Pharmacokinetics of sotrovimab, a monoclonal antibody for early treatment of mild-to-moderate COVID-19. *IWCP 2022. Day 1. Abs #2.*
8. Aweda TA, et al. In vivo biodistribution and pharmacokinetics of sotrovimab, a SARS-CoV-2 monoclonal antibody, in healthy cynomolgus monkeys. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(3):667-678.

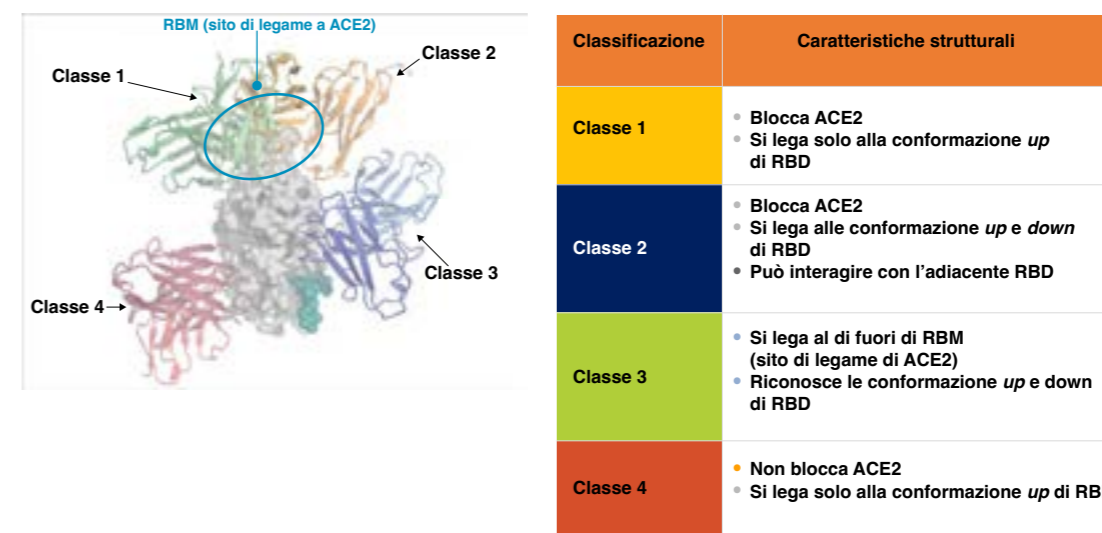


MABS: FUNZIONE EFFETTRICE E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE

Target degli anticorpi neutralizzanti e dei mAbs disponibili anti-COVID-19 è la proteina *spike* di Sars-CoV-2, che legandosi ad ACE2, presente su diversi tessuti, permette la penetrazione del virus nelle cellule: i mAbs, occupando meccanicamente il sito di legame della *spike* ai tessuti, impediscono la penetrazione del virus.

La struttura che a livello della proteina *spike* interagisce con ACE2 è il *receptor binding domain* (RBD), all'interno del quale è presente una struttura più piccola, il *receptor binding motif* (RBM), che si interfaccia direttamente con ACE2. RBD è inoltre presente in due conformazioni diverse: *up* e *down*; solo la conformazione *up* è in grado di esprimere il sito di legame al corrispondente recettore (1). In base alle loro caratteristiche strutturali, i mAbs sono suddivisi in quattro classi; gli anticorpi di classe 1, 2 e 3 legano direttamente ad ACE2, mentre i mAbs di classe 4 si legano a un epitopo altamente conservato e accessibile in modo esclusivo alla conformazione *up* di RBD (1) (Figura 1). Sars-CoV-2 è caratterizzato da un assetto capace di controllare la replicazione e la fedeltà della trascrizione e della diversità pur in presenza di una grande variabilità, con il risultato di essere estremamente efficiente come dimostrato dalla rapida diffusione e dalla selezione di numerose varianti e sottovarianti di Omicron (2).

Figura 1
Classificazione dei mAbs anti-proteina spike di SARS-CoV-2 in base al sito di legame





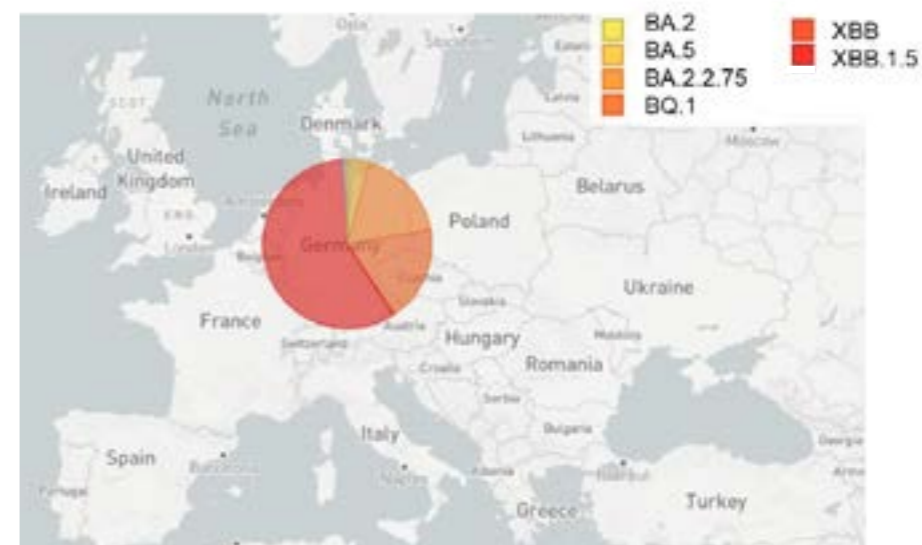
MABS: FUNZIONE EFFETTRICE E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE

Recenti dati sulla prevalenza di Omicron indicano che XBB – forma ibrida ricombinate di BA.2 – rende conto della metà dei lignaggi sequenziati in Europa (febbraio 2023), con il rimanente 50% rappresentato da BQ, BA.2.2 con le sue forme ricombinanti, e BA.5 (**Figura 2**); secondo i dati dell'istituto superiore di sanità BA.5 è in larga misura prevalente in Italia (90.6%).

Variabilità di Omicron

L'estrema variabilità di Omicron si concentra nella proteina *spike* soprattutto a livello di RBD e in particolare a livello di RBM (2, 3); ciò spiega perché i mAbs anti-Sars-CoV-2 abbiano progressivamente perso la capacità di legare il virus, ad eccezione dei mAbs di classe 4 che non vanno direttamente a bloccare il sito di legame per ACE2. Ad esempio, sotrovimab, non legandosi direttamente a RBM, ha mantenuto la capacità di neutralizzare Omicron e le sottovarianti BA.1, BQ.1.1 e XBB.1, come dimostrato da dati *in vivo* e nel modello animale (4, 5). Dall'interazione tra anticorpo naturale/mAb e antigene dipende non solo la neutralizzazione del virus mediata dall'anticorpo, ma anche la capacità, tramite il frammento Fc, di attivare i meccanismi effettori verso le cellule alle quali si lega la porzione variabile dell'anticorpo (Fab) che consente il riconoscimento dell'antigene. L'attivazione dei meccanismi effettori (citotossicità mediata dal complemento-CDC, citotossicità cellulare mediata da anticorpo-ACCD e fagocitosi cellulare mediata da anticorpo-ADCP) sono fondamentali per controllare l'infezione e sono parte integrante del meccanismo di azione dei mAbs (3, 6) (**Figura 3**): nei pazienti con Sars-CoV-2 compaiono infatti sia anticorpi in grado di neutralizzare il virus, sia anticorpi capaci di attivare la funzione effettrice ed è dimostrato che la guarigione correla in particolare alla comparsa di anticorpi che mediano i meccanismi effettori.

Figura 2
Prevalenza di varianti Omicron in Europa EU



<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m>



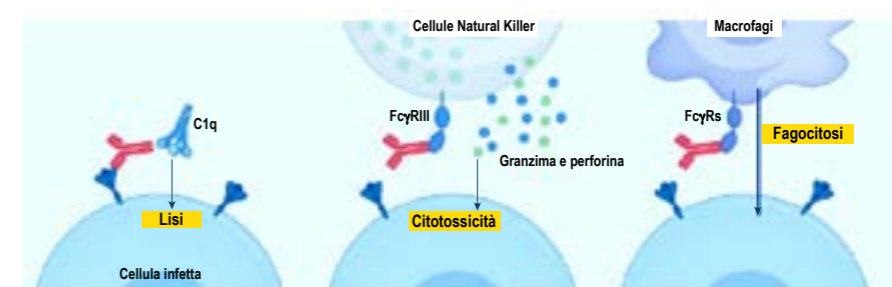
MABS: FUNZIONE EFFETTRICE E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE

Mentre la maggior parte dei mAbs che legano RBM hanno una limitata funzione effettrice, sotrovimab contiene un Fc in grado di attivare sia la lisi mediata dal complemento che di indurre citotossicità e fagocitosi mediate dall'anticorpo (7). Il coinvolgimento di meccanismi protettivi altri dalla neutralizzazione spiegherebbe come, nonostante la riduzione osservata *in vitro* dell'attività neutralizzante, sotrovimab sia in grado di ridurre in modo sostanziale la viremia nel tessuto polmonare di topi infettati con Omicron BA.2 e successive varianti (4,5,7-11).

Funzione effettrice di sotrovimab

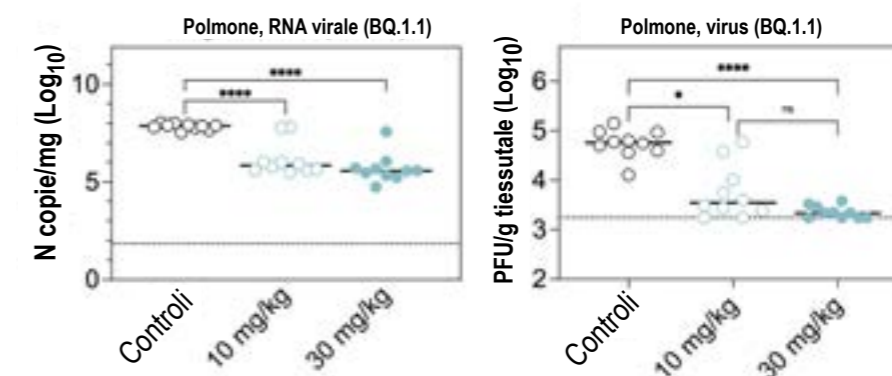
L'ipotesi che le funzione effettrice di sotrovimab siano in grado di compensare la perdita di attività neutralizzante è sostenuta anche dallo studio di *Addetia e coll.* che dimostra come nel modello animale la somministrazione preventiva del mAbs sia in grado di esercitare protezione nei confronti di BQ.1.1, abbattendo sensibilmente la carica virale e la quota di virus a livello del polmone anche in presenza di una sostanziale riduzione *in vitro* (94 volte) dell'attività neutralizzante (4) (**Figura 4**). È indubbio che, dal punto di vista virologico, la comparsa di varianti e sottovarianti di Sars-CoV-2, con sostanziali mutazioni della proteina *spike*, abbia un impatto clinico con effetti sull'impiego di mAbs, ma anche degli antivirali, considerando che l'utilizzo esteso di questi farmaci può indurre fenomeni di resistenza.

Figura 3
Meccanismi d'azione degli anticorpi



Pantaleo G, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:676-696

Figura 4
Sotrovimab, protezione nei confronti della variante BQ.1.1



Significativa riduzione della carica virale e della quota di virus a livello polmonare al challenge con la variante BQ.1.1 dopo profilassi con sotrovimab (10 e 30 mg/kg) rispetto ai controlli

Addetia A, et al. *bioRxiv [Preprint].* 2023 Feb 27:2023.01.17.523798



MABS: FUNZIONE EFFETTRICE E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE

Quanto ai mAbs, essi presentano differenti livelli di vulnerabilità alle varianti circolanti, variabili rispetto al bersaglio individuato nella regione RBD, che si è tradotta in una riduzione della loro capacità neutralizzante *in vitro* e, di conseguenza, le linee guida NIH (*National Institute of Health*) ne hanno messo in discussione l'efficacia clinica mentre FDA ne ha sospeso l'uso.

Efficacia neutralizzante dei mAbs

Gli studi *in vitro* pongono in relazione concentrazioni crescenti del farmaco a percentuali di inibizione dell'agente virale, producendo curve esponenziali che indicano la concentrazione utile di farmaco a neutralizzare il 50% (EC50) e il 90% (EC90) del virus: l'EC90 indica praticamente la soglia di efficacia neutralizzante del farmaco. Di conseguenza, le curve di neutralizzazione possono dare orientativamente la misura dell'effetto clinico del farmaco, anche se per una valutazione globale è necessario considerare altri fattori, come il dato farmacocinetico che suggerisce come la concentrazione di sotrovimab capace di neutralizzare al 90% il virus e superiore al 25% dell'EC90 stimata, si mantiene fino a 5 mesi dall'infusione (12). Sono da leggersi in questo senso la posizione più conservativa adottata da EMA rispetto all'impiego dei mAbs nel trattamento dei pazienti con COVID-19 e, soprattutto, le recenti raccomandazioni delle NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) che, dopo un'accurata revisione delle evidenze disponibili, ribadiscono la validità del trattamento con sotrovimab.



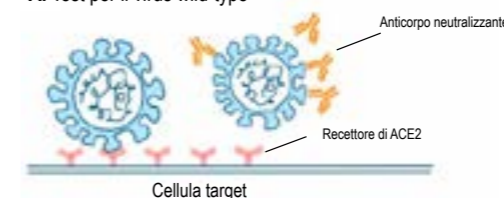
MABS: FUNZIONE EFFETTRICE E ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE

Le linee guida NICE infatti puntualizzano come il dato di neutralizzazione *in vitro* presenti di per sé dei limiti dovuti alla mancata standardizzazione dei saggi, che determina la variabilità di risultati che sono a volte anche discondanti. Il dato di neutralizzazione *in vitro* è infatti suscettibile delle metodiche utilizzate: si tratti di virus intero, oppure di pseudovirus e della reazione antigene-anticorpo con test ELISA/CLIA (13) **(Figura 5)**.

Da considerare inoltre che anche il tipo di cellule può condizionare il risultato. Esemplicativi sono i risultati di due studi che hanno valutato il potenziale neutralizzante dei mAbs sulla variante XBB.1. Lo studio di *Huraki e coll.* (14) ha evidenziato l'assenza di attività neutralizzante di tutti i mAbs, mentre *Arora e coll.* (15) hanno dimostrato il mantenimento della capacità di neutralizzazione di sotrovimab rispetto alla stessa variante: in questo studio sono state utilizzate cellule Vero E6, mentre nel primo studio cellule che posseggono un'iperespressione di ACE2, note per alterare la potenza e la capacità di neutralizzazione di sotrovimab (3).

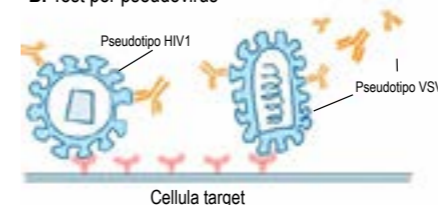
Figura 5
Test per valutare l'efficacia neutralizzante dei mAbs anti-SARS-CoV-2

A. Test per il virus wild-type



A. Test contro virus vivo o test di sieroneutralizzazione con virus autentico di Sars-CoV-2
• Gold standard

B. Test per pseudovirus



B. Test di pseudoneutralizzazione
• Contro virus finto che esprime la proteina spike di SARS-CoV-2

C. Test dell'anticorpo anti-RBD
• Misura il legame alla proteina spike di SARS-CoV-2 ma non la neutralizzazione dell'infettività del virus VSV

C. Test di neutralizzazione di virus surrogato



Lu Y, et al. *Scand J Immunol* 2021;94:e13088



MESSAGGI CHIAVE



LA COMPARSA DI VARIANTI E SOTTOVARIANTI DI SARS-COV-2 CON MUTAZIONI NEGLI EPITOPPI SITUATI SUL RECEPTOR BINDING DOMAIN (RBD) DELLA PROTEINA SPIKE HA POSTO A RISCHIO L'EFFICACIA DI MOLTI MABS



SOTROVIMAB PRESENTA UN SITO DI LEGAME DIVERSO DA ALTRI MABS ANTI SARS-COV-2: È INFATTI ALTAMENTE CONSERVATO E LOCALIZZATO PIÙ DISTALMENTE



IL PECULIARE SITO DI LEGAME DI SOTROVIMAB, OLTRE AD OSTACOLARE L'INTERAZIONE TRA VIRUS E CELLULA OSPITE, MEDIA ANCHE LA FUNZIONE EFFETTRICE DEL FRAMMENTO FC E SPIEGA COME SOTROVIMAB ABBA MANTENUTO IN GRAN PARTE LA SUA EFFICACIA CLINICA, NONOSTANTE LA RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ NEUTRALIZZANTE, MISURATA IN VITRO CON TEST NON STANDARDIZZATI

BIBLIOGRAFIA

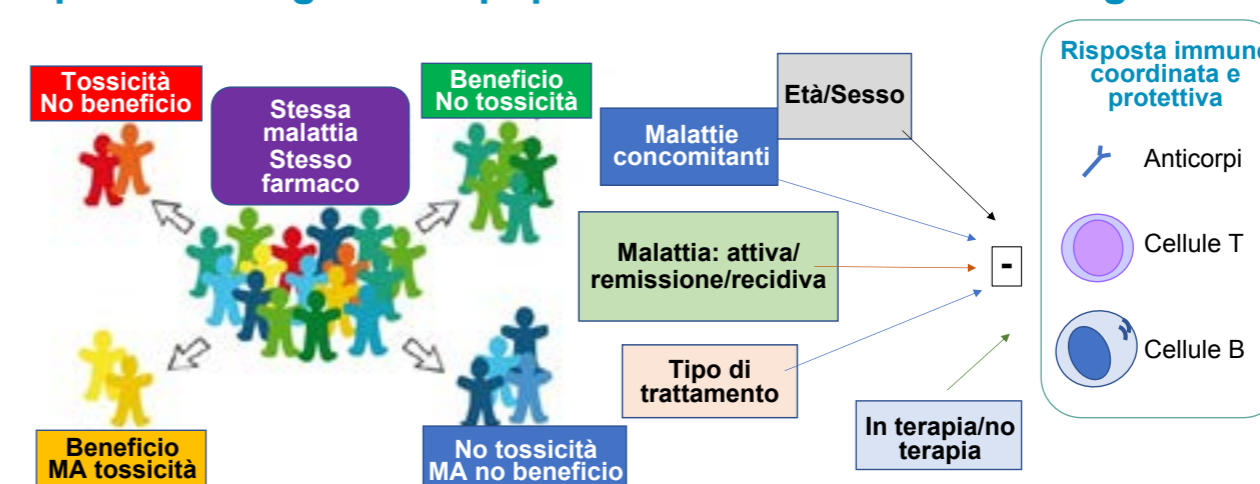
1. Barnes CO, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*. 2020;588(7839):682-687.
2. Hoffmann M, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2022;185(3):447-456.e11.
3. Corti D, et al. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021;184(12):3086-3108.
4. Addetia A, et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Feb 27:2023.01.17.523798.
5. Hérate C, et al. Sotrovimab retains activity against SARS-CoV-2 Omicron variant BQ.1.1 in a non-human primate model. *bioRxiv [Preprint]*. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.02.15.528538>
6. Pantaleo G, et al. Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(9):676-696.
7. Case JB, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun*. 2022;13(1):3824.
8. Arora P, et al. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):22-23.
9. Bruel T, et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4, and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100850
10. Driouch JS, et al. Activity of Sotrovimab against BQ.1.1 and XBB.1 Omicron sublineages in a hamster model. *Antiviral Res*. 2023;215:105638.
11. Planas D, et al. Resistance of Omicron subvariants BA.2.75.2, BA.4.6 and BQ.1.1 to neutralizing antibodies. *bioRxiv [Preprint]*. 2022 Nov 21:2022.11.17.516888.
12. El Zailik A. Pharmacokinetics of sotrovimab, a monoclonal antibody for early treatment of mild-to-moderate COVID-19. *IWCP 2022. Day 1. Abs #2*.
13. Lu Y, et al. Advances in Neutralization Assays for SARS-CoV-2. *Scand J Immunol*. 2021;94:e13088.
14. Uraki R, et al. Humoral immune evasion of the Omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):30-32.
15. Arora P, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):147-148.

SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

Fin dall'inizio della pandemia da Sars-CoV-2 si è posto il problema di definire il soggetto a rischio di progressione della malattia COVID-19. Un'urgenza che sembrerebbe essersi stemperata con la disponibilità della vaccinazione e con l'evoluzione del virus in varianti progressivamente più diffuse seppur con minore virulenza, ma che rimane una sfida per la pratica clinica, complicata dal preponderante numero di segnalazioni di casi di COVID-19 grave e critico nelle persone a maggior fragilità.

Figura 1

Il paziente fragile: una popolazione altamente disomogenea



Il concetto di fragilità

Il concetto di fragilità identifica una popolazione disomogenea di individui in cui occorre considerare una molteplicità di fattori (**Figura 1**) (1) che possono rendere complessa la valutazione della prognosi anche nel soggetto apparentemente sano, soprattutto perché la malattia è oggi causata da un virus come Omicron in grado di influire in modo variabile sulla risposta immunitaria dell'ospite per predisposizione genetica o in funzione dello stato vaccinale o della profilassi eseguita.



SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

Diversi studi di ampie dimensioni sono stati portati avanti con l'obiettivo di identificare e quantificare i fattori di rischio correlati alla progressione di COVID-19. Lo studio openSAFELY, condotto analizzando sulla piattaforma del sistema sanitario inglese 17 milioni di casi per un totale di circa 11 mila decessi per COVID-19, ha evidenziato un rischio significativamente elevato di morte legato al progredire dell'età (20 volte nei soggetti di età ≥ 80 anni rispetto a quelli di 50-59 anni), alla presenza di obesità e comorbidità, quali diabete, malattie respiratorie e renali croniche, patologia cardiovascolare, cancro (**Tabella 1**) (2).

Il fattore età

Sono stati anche sviluppati diversi score per classificare in gradi il rischio di morte sulla base di parametri clinici e infiammatori (ad es. PCR e IL-6), che non possono tuttavia rispondere da soli alla necessità di orientare la scelta clinica di avviare il trattamento precoce, una decisione che dovrebbe considerare anche le evidenze più recenti sulla persistenza dell'infezione, che "trasforma" alcuni soggetti in serbatoi di virus che si genera e muta continuamente, e sulle complicanze a lungo termine della malattia COVID-19. Tornando ai fattori di rischio *convenzionali*, COVID-19 ha sicuramente rivelato le problematiche dell'*aging*, il processo non necessariamente patologico che definisce la fragilità del paziente anziano, evidenziato dagli elevati tassi di mortalità osservati nei pazienti infetti con Sars-CoV-2 con il progredire dell'età in era pre-vaccinale (≥ 80 anni: 29.5%) (3).

Tabella 1
OpenSAFELY: fattori associati a mortalità per COVID-19



Caratteristiche	Categoria	HR aggiustato
Età	60-<70	2.43
	70-<80	6.24
	80+	21.19
Sesso	Donne	1.00
	Uomini	1.57
BMI	Classe II	1.42
	Classe III	1.96
Etnia	Sud Asiatici	1.48
	Neri	1.53
Diabete	HbA1c<58	1.27
	HbA1c>58	1.87
Tumore solido	Diagnosi <1 anno	1.74
	Diagnosi 1-4,9	1.17
	> 5 anni	0.97
Neoplasia ematologica	Diagnosi <1 anno	2.81
	Diagnosi 1-4, 9 anni	2.48
	Diagnosi ≥ 5 anni	1.63
Malattia renale	GFR 30-60	1.33
	GFR <30	2.50
Malattia respiratoria		1.64
Malattia cardiaca		1.17
Malattia epatica		1.75
Ictus/demenza		2.16
Malattia ematologica		2.58
Trapianto organi		3.48
Asplenia		1.87
Artrite reumatoide, LES, psoriasi		1.20
Immunosoppressione		1.67

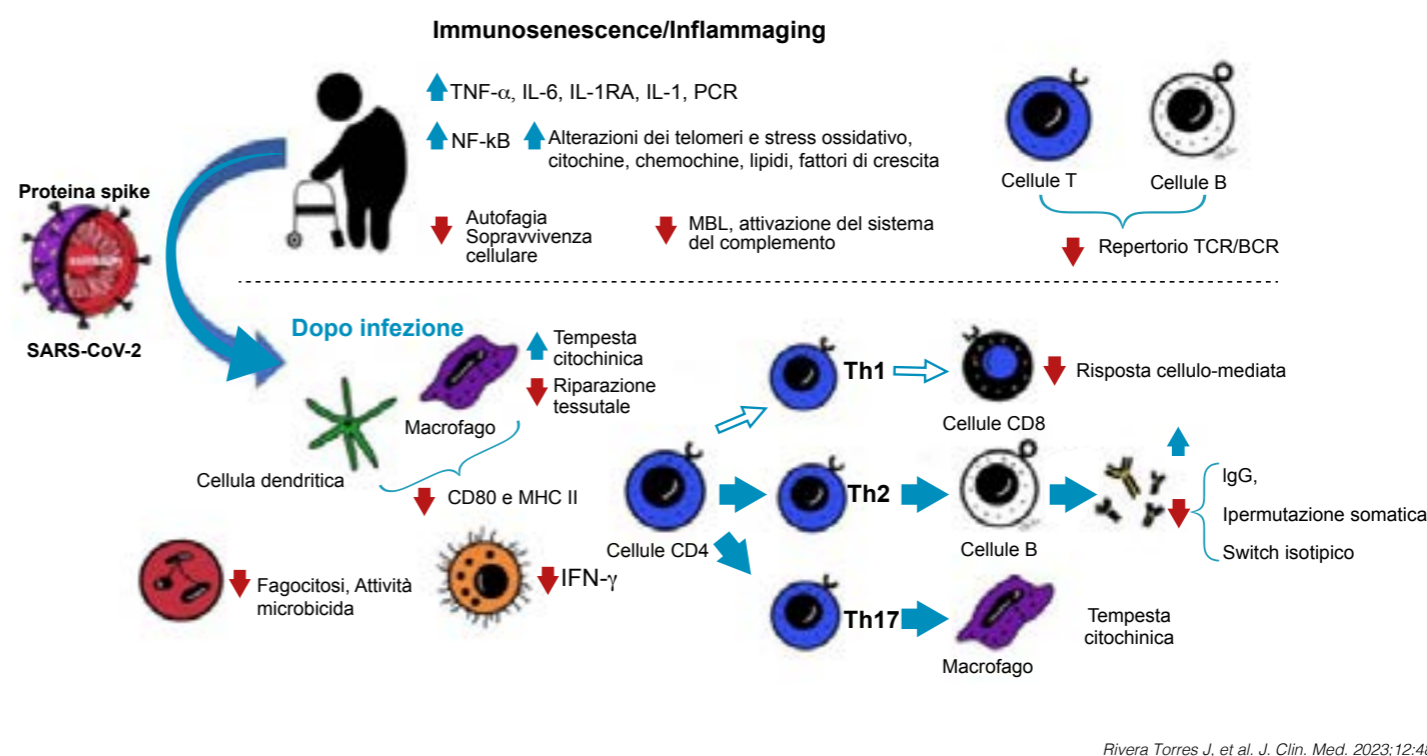
Modificato da: Williamson E.J. Nature. 2020;584(7821):430-436



SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

Questa tipologia di pazienti continua a rappresentare una popolazione ad alto rischio se si valuta che in Italia il 5.8% dei soggetti dai 60 ai 79 anni e il 3.5% di quelli ≥ 80 anni risultano ancora non vaccinati, che circa 3 milioni di ultraottantenni non hanno ricevuto dosi booster (4), e che la vaccinazione nei veri anziani non offre una protezione efficace. In genere, le persone anziane – considerando comunque che l'età anagrafica non sempre corrisponde all'età biologica – presentano una serie di alterazioni che sono parcellizzate in tutti gli aspetti che riguardano la capacità di risposta del sistema immunitario alle nuove infezioni: immunità umorale, cellulomediata e adattativa (5). Le alterazioni del sistema immunitario legate all'età e definite con il termine *immunosenescenza* si accompagnano nell'anziano all'*inflammaging*, termine che definisce il processo infiammatorio cronico di basso grado e a finalistico associato all'invecchiamento; Sars-CoV-2 può infatti esacerbare questo stato infiammatorio fino a determinare la tempesta citochinica e conseguente danno tissutale diffuso (Figura 2) (6).

Figura 2
Il sistema immunitario nelle persone anziane





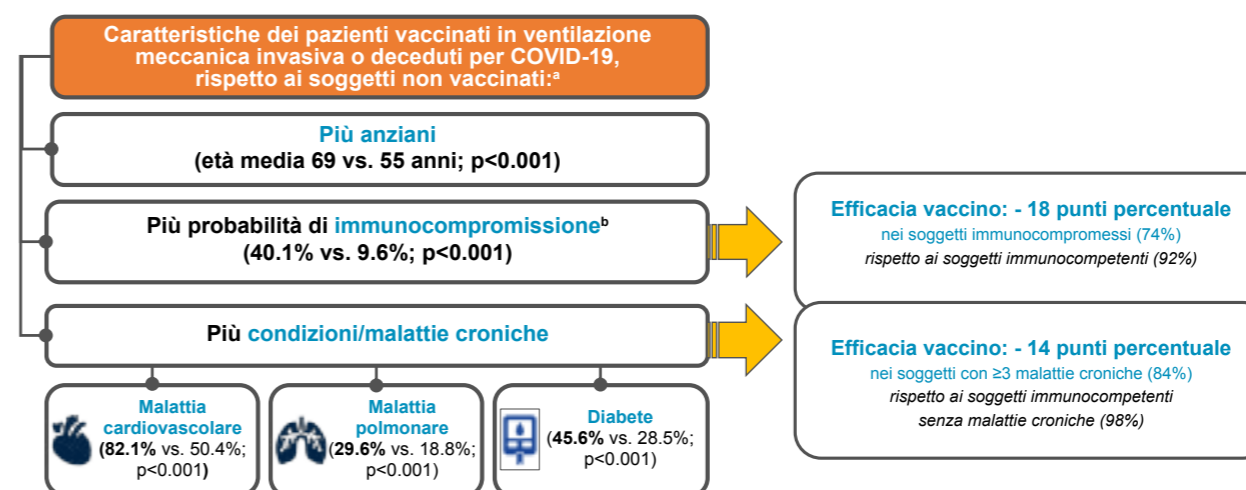
SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

L'infiammazione cronica di basso grado

L'*inflammaging* è anche denominatore comune delle condizioni di fragilità che riconoscono nel paziente con malattie croniche un'altra categoria di soggetti a elevato rischio di evoluzione di COVID-19 (6) associato a un aumentato tasso di mortalità (1). In particolare, la probabilità di esito clinico sfavorevole è più alta nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (+2.43 volte), malattia cardiovascolare (+2.12 volte), diabete (+ 1.84 volte) (9).

In era pre-vaccinale, il rischio di ricovero ospedaliero risultava aumentato in questi pazienti e in quelli con malattia renale cronica, soprattutto in caso di obesità (7). Tuttavia, anche nei soggetti vaccinati, le patologie croniche continuano ad avere un peso rilevante sulla gravità della malattia COVID-19. Sulla base dei dati dei *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), l'efficacia dei vaccini è di 14 punti percentualmente più bassa nei pazienti con più di 3 malattie croniche rispetto a quanto si osserva nei soggetti immunocompetenti senza comorbidità, e con uno scarto simile a quello osservato nei pazienti immunocompromessi rispetto ai soggetti immunocompetenti (**Figura 3**) (8).

Figura 3
Rischio di COVID-19 grave dopo vaccinazione nei pazienti con comorbidità



^aVarianti virali durante il periodo osservato: B.1.1.7 (Alpha), B.1.617.2 (Delta), e B.1.1.529 (Omicron); ^bImmunocompromissione comprende ≥ 1 dei seguenti: tumori solidi in fase attiva (pazienti in trattamento o con diagnosi nei 6 mesi precedenti); neoplasia ematologica in fase attiva (es. leucemia, linfoma, o mieloma); infezione da HIV senza AIDS; AIDS; sindrome da immunodeficienza congenita; splenectomizzati; precedente trapianto di organi solidi, trapianto di cellule staminali, o del midollo; terapia immunosoppressiva; lupus eritematoso sistemico; artrite reumatoide; psoriasi; scleroderma; malattia infiammatoria intestinale, incluse malattia di Crohn o colite ulcerosa.

Tenforde MW, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(12):459-465



SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

Altri fattori di rischio

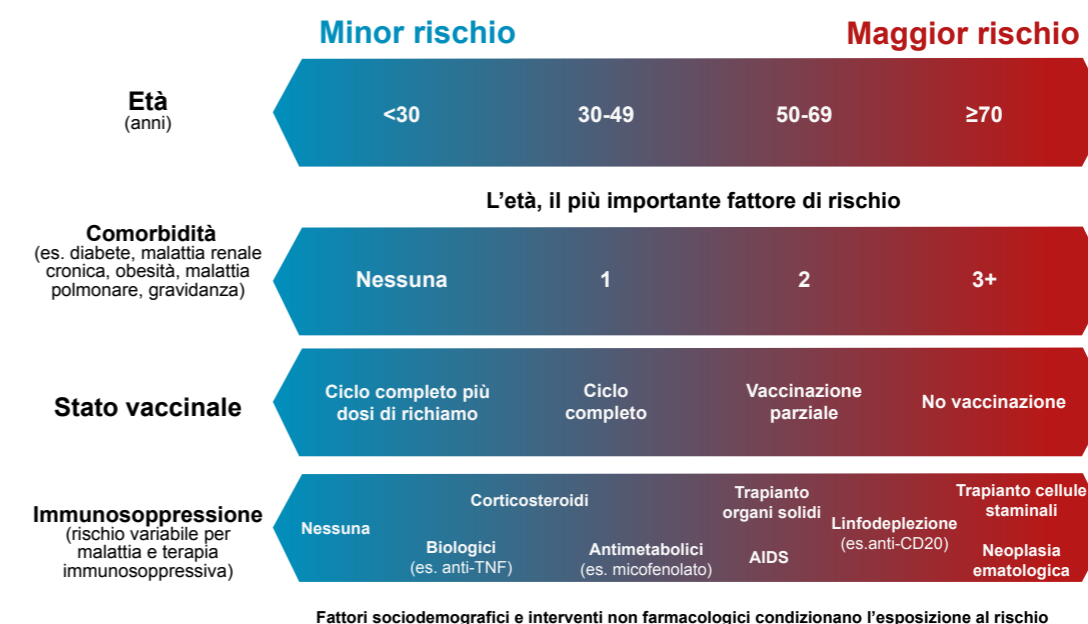
Di conseguenza, l'impatto della vaccinazione, decisivo per abbattere l'eccesso di mortalità inizialmente associato all'infezione di Sars-CoV-2, non sempre è adeguato a garantire protezione nelle persone avanti con l'età e/o con malattie croniche, che oggi costituiscono il bacino di potenziali pazienti a rischio insieme ai soggetti non vaccinati o con immunocompromissione di grado moderato o severo: pazienti con tumori solidi o neoplasie ematologiche sotto trattamento, trapiantati di organo solido o ematologici, pazienti con infezione da HIV in fasi molto avanzate, e pazienti con immunodeficienze primarie o iatrogene.

Tra questi, i pazienti oncoematologici rappresentano la popolazione più vulnerabile all'infezione da Sars-CoV-2 e più sfidante per la pratica clinica: lo score dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) assegna ai non vaccinati e, nell'ambito delle categorie di immunocompromissione, ai pazienti trattati con anti-CD20, al trapianto e alle neoplasie ematologiche il punteggio più alto per malattia da COVID-19 severa (**Figura 4**).

Vulnerabilità del paziente oncoematologico

Nonostante la vaccinazione, i pazienti oncoematologici hanno un rischio più alto di contrarre infezione da Sars-CoV-2 (RR 1.60), sviluppare infezione sintomatica (RR 1.72), andare incontro a ospedalizzazione (RR 3.13), di progredire verso forme severe di COVID-19 (RR 2.27) e di morte (RR 1.67) rispetto alla popolazione generale vaccinata (10).

Figura 4
Rischio di malattia COVID-19





SARS-CoV-2, FRAGILITÀ E SUE DIMENSIONI

L'efficacia del vaccino in questa popolazione di pazienti è influenzata dal tipo di neoplasia ematologica, dal fatto che i pazienti siano o meno in trattamento e dal tipo di trattamento scelto. Una metanalisi di studi su 2055 pazienti ha mostrato infatti un rischio del 60% di mancata sierconversione rispetto ai soggetti sani di controllo (n=1105), riscontrando inoltre tassi più elevati di mancata sierconversione nei pazienti con linfoma non-Hodgkin (RR 0.50; IC95% 0.35-0.71) e in trattamento (0.59; IC95% 0.46-0.75) (11). Ad esempio, l'impiego di anti-CD-20 è associato in genere a una probabilità di risposta del 10%, che però arriva a superare il 90% nei pazienti con linfoma non-Hodgkin non trattati (**Tabella 2**) (12).

Infine, il prolungamento dello *shedding* virale nei pazienti oncoematologici pone ulteriori problemi per la pratica clinica; sicuramente di tipo diagnostico, poiché non necessariamente i risultati del tampone nasale riflettono la situazione dell'albero respiratorio, rendendo difficile il *timing* dell'intervento terapeutico. Un altro aspetto critico di una clearance virale ritardata è inoltre connesso al fatto che in alcuni pazienti non è tanto il rischio di progressione di COVID-19 a destare preoccupazione quanto il dover sospendere, come raccomandato dalle principali Società Scientifiche di Ematologia (13), il trattamento per la malattia di base al momento della diagnosi di infezione da Sars-CoV-2 o all'inizio della terapia anti-Sars-CoV-2, e di impedire ai pazienti trattati a domicilio di usufruire di altri servizi primari di assistenza.

Tabella 2
Esiti clinici e risposta immunitaria al vaccino nei pazienti con neoplasia delle cellule B



Eziologia e esiti	Mieloma multiplo	Leucemia linfatica cronica	Linfoma indolente o Linfoma Hodgkin	Linfoma non-Hodgkin	Riceventi cellule CAR-T
Risposta vaccino Risposta anticorpale	Buona >90%	Intermedia nei non trattati ~ 70% Scarsa nei trattati con inibitori BTK 20-30%	Buona nei non trattati >90%	Buona nei non trattati >90% Molto scarsa se in corso terapia anti-CD20 <10%	Scarsa 10-30%
Risposta cellulo-mediata	Intermedia ~ 60%	Intermedia 60-70%	Non nota	Intermedia ~ 70%	Scarsa ~ 40%
Esiti clinici Rischio COVID-19 moderato-severo	Elevato >60%	Molto elevato ~ 80%	Intermedio <50%	Elevato >50%	Elevato >50%
Tasso mortalità ospedaliera	Elevato ~30%	Elevato ~30%	Intermedio ~20%	Elevato ~30%	Molto elevato ~40%

Luque-Paz D, et al. Clin Microbiol Infect 2023;29:332-337



MESSAGGI CHIAVE



NONOSTANTE LA MINORE VIRULENZA DI OMICRON, È ANCORA ELEVATO IL NUMERO DI CASI DI MALATTIA COVID-19 GRAVE E CRITICA NELLE PERSONE PIÙ FRAGILI E VULNERABILI



L'ETÀ AVANZATA, L'OBESITÀ, LA PRESENZA DI COMORBIDITÀ MULTIPLE RIENTRANO TRA I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO DI EVOLUZIONE DI COVID-19 ASSOCIATO AD AUMENTATO TASSO DI MORTALITÀ



INSIEME ALLE PERSONE NON VACCINATE, SONO DA RITENERSI A RISCHIO ANCHE I PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI, TRA I QUALI I PAZIENTI ONCO-EMATOLOGICI IN TRATTAMENTO SONO LA POPOLAZIONE MAGGIORMENTE VULNERABILE

BIBLIOGRAFIA

1. Yang Y, et al. The Impact of Frailty on COVID-19 Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of 16 Cohort Studies. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(5):702-709.
2. Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436.
3. Bonanad C, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915-918.
4. ISS-epicentro. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths>
5. Rivera-Torres J, et al. COVID-19: A Comprehensive Review on Cardiovascular Alterations, Immunity, and Therapeutics in Older Adults. *J Clin Med*. 2023;12(2):488.
6. Tizazu AM, et al. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immun Ageing*. 2022;19(1):53.
7. Petrilli CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
8. Tenforde MW, et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(12):459-465.
9. Izcovich A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
10. Mittelman M, et al. Effectiveness of the BNT162b2mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood*. 2022;139(10):1439-1451.
11. Rinaldi I, et al. Efficacy and safety profile of COVID-19 mRNA vaccine in patients with hematological malignancies: Systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:951215.
12. Luque-Paz D, et al. B-cell malignancies and COVID-19: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(3):332-337.
13. Passamonti F, et al. Management of patients with lymphoma and COVID-19: Narrative review and evidence-based practical recommendations. *Hematol Oncol*. 2023;41(1):3-15.



EFFICACIA DI SOTROVIMAB NEGLI STUDI DI REAL LIFE

Lo scenario terapeutico in era Omicron è in continua evoluzione. L'emergenza e la prevalenza di nuove varianti e sottovarianti costringe enti di ricerca, istituzioni e gli stessi clinici a un aggiornamento costante; solo nel 2022 sono stati segnalati 683 sottolignaggi di Omicron (1). Le linee guida e le autorità regolatorie, incalzate dal contesto epidemiologico, non sono riuscite a fornire indicazioni terapeutiche univoche, con il conseguente *impoverimento* delle opzioni utili a delineare strategie terapeutiche a misura di paziente, soprattutto con fragilità.

Scenario terapeutico attuale

Sul fronte degli antivirali, l'utilizzo di molnupiravir (MLP) è stato sospeso da EMA ed AIFA; molnupiravir era l'antivirale che poteva essere somministrato senza restrizioni ai pazienti con epatopatia o malattia renale cronica.

Nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) è controindicato nei pazienti epatopatici gravi e nei pazienti con insufficienza renale ed eGFR <30 mL/min; non è stato inoltre valutato nella gravidanza e il suo impiego è associato a diversi effetti collaterali, tra cui l'elevata frequenza di disgeusia con alterazioni del gusto (sapore metallico) (2), e a interazioni farmacologiche (DDI) con diversi farmaci normalmente utilizzati dalle persone anziane (3). Anche remdesivir (RDV) ad oggi non è raccomandato con eGFR <30 mL/min e non deve essere impiegato nei pazienti con ALT $\geq 5 \times$ ULN, dato che il suo impiego è associato ad aumento delle transaminasi; anche remdesivir non può essere impiegato in gravidanza (4) (**Tabella 1**).

Tabella 1
Antivirali per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati



Terapia anti-Sars-CoV-2	Nirmatrelvir/ritonavir	Molnupiravir*	Remdesivir
Meccanismo d'azione	Inibitore della proteasi 3C-simile	Analogo nucleosidico: inibisce la replicazione di Sars-CoV-2 mediante mutagenesi	Profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina: inibisce la sintesi dell'RNA di Sars-CoV-2
Interazioni farmacologiche	Comune: CYP3A	Non individuate	Cloroquina e idrossicloroquina
Inizio terapia	Il prima possibile entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi	Il prima possibile entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi	Il prima possibile entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi
Somministrazione	3 compresse 2 volte al giorno x 5 giorni	4 capsule ogni 12 ore x 5 giorni	Infusione ev 30-120 min ogni giorno x 3 giorni
Eventi avversi	Disgeusia, diarrea, (sommministrare con cibo), ipotensione, mialgia	Non superiori a placebo	Nausea, aumento ALT, aumento AST
Gravidanza	Non studiato; ritonavir sicuro; NIH: "non sospendere se i benefici superano i rischi"	Evitare per possibile teratogenicità Donna potenzialmente fertile: accertare possibile gravidanza; raccomandata contraccezione in pazienti donne e maschi	Non studiato: non usare in gravidanza a meno che le condizioni cliniche lo richiedano; usare metodi contraccettivi efficaci
Compromissione renale	Aggiustamento dose se eGFR 30-59 mL/min Non raccomandato se eGFR <30 mL/min	No aggiustamento dose	Non raccomandato se eGFR <30 mL/min
Compromissione epatica	Non usare in pazienti Child-Pugh C	No aggiustamento dose	Determinare prima dell'impiego funzionalità epatica e monitorare

*L'utilizzo di molnupiravir è stato sospeso da AIFA a seguito del parere negativo di EMA, in data 24/02/2023, per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri

COVID-19 Antivirals for Nonhospitalized Patients | CCO (clinicaloptions.com)



SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

Quanto ai mAbs, l'insorgenza di varianti ne ha ridotto l'efficacia in base agli studi *in vitro*, studi che hanno prodotto risultati contrastanti come non sono univoci nel merito i provvedimenti delle autorità regolatorie e le indicazioni delle linee guida. FDA ha interdetto l'utilizzo di sotrovimab (SOT); EMA ha mantenuto un atteggiamento più prudente, sottolineando l'incertezza che deriva dal trasferire i dati *in vitro* in valutazioni di efficacia clinica. Soprattutto, le recenti raccomandazioni del NICE – che ha concluso un'accurata revisione delle evidenze disponibili, come i dati *in vivo* su animale dello studio di *Addetia e coll.* (5), e considerando aspetti prettamente tecnici dei test di neutralizzazione (linee cellulari utilizzate nei test su pseudovirus e iperespressione di ACE2) – insistono sulla possibilità che i risultati degli studi *in vitro* sottostimino l'*effectiveness* di sotrovimab, che deve essere accertata anche esaminando il profilo PK/PD del farmaco e le evidenze raccolte in condizioni reali di pratica clinica (6).

La popolazione degli studi in real world

Gli studi in *real world*, condotti in ampie popolazioni di pazienti, utilizzando indicatori di outcome semplici, sono stati cruciali durante la pandemia per integrare i dati degli studi registrativi, perché hanno generato risultati in tempi rapidi, anche su outcome a lungo termine e in sottopopolazioni di pazienti poco rappresentate nei trial. Soprattutto hanno consentito di tracciare l'*effectiveness* dei trattamenti in relazione all'evoluitività di Sars-CoV-2.

A fine 2022, sono stati pubblicati o resi disponibili in preprint i risultati di 53 studi in *real world* con sotrovimab, che hanno coperto con i loro risultati le diverse ondate di Sars-CoV-2 che si sono susseguite dal momento della registrazione del farmaco; una raccolta di dati che riguarda milioni di persone e che consente di valutare il farmaco in contesti completamente diversi da quello in cui è stato condotto il trial registrativo COMET-ICE. Questi studi hanno preso infatti in esame pazienti vaccinati e scenari caratterizzati dalla prevalenza della variante Delta e Omicron fino a comprendere la sottovariante BA.5, mentre stanno iniziando a diffondersi dati sulle nuove varianti emergenti e attualmente dominanti come BQ.1 e XBB.



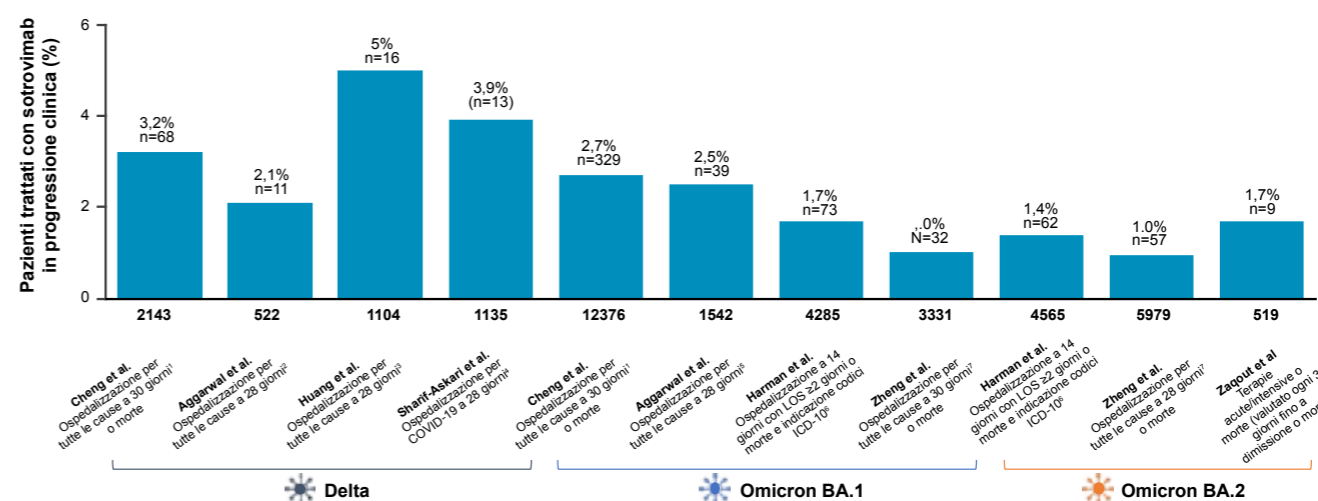
SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

Complessivamente, i risultati degli studi in *real world* confliggono con la posizione della completa riproducibilità e trasferibilità in pratica clinica dei dati dei modelli *in vitro*, poiché dimostrano che l'attività antivirale di sotrovimab rimane conservata anche rispetto a Omicron, visto che i tassi di progressione di COVID-19 oscillano tra il 3 e il 5% in era Delta e dall'1 al 2% nei periodi contrassegnati dalla diffusione di Omicron (BA.1) e BA.2 (**Figura 1**).

I risultati degli studi in real world

Entrando nel vivo degli studi in *real world*, l'esperienza condotta all'Istituto Nazionale di Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma rimarca un tasso di ospedalizzazione/morte del 2.3% in circa 3500 pazienti ad alto rischio di progressione clinica destinati all'*early treatment* con mAbs o antivirali. La coorte è caratterizzata da pazienti prevalentemente vaccinati (83.7%), oncologici o immunodepressi, e fortemente orientata verso infezioni da Omicron BA.1, BA.2 e BA.5 (7). Il 27.1% (n=935) dei pazienti ha ricevuto sotrovimab il 2.3% (n=79) tixagevimab/cilgavimab (TIX/CIL), il 19.8% (n=684) molnupiravir, il 16.1% (n=555) nirmatrelvir/r e il 10.3% (n=356) remdesivir; stato di vaccinazione e immunodeficienza sono risultati predittori di aumentata progressione clinica (7).

Figura 1
Sotrovimab: tassi di progressione clinica durante le ondate di Delta, Omicron BA.1 e BA.2*



Dati arrotondati a 1 punto decimale. Progressione COVID-19 definita singolarmente in ogni studio.*dimensione popolazione studiata: N=500 pazienti in sotrovimab. Gli studi condotti nel singolo paese possono avere popolazione sovrapponibile. LOS, durata del ricovero.

1. Cheng MM, et al. medRxiv (preprint). 11 September 2022. doi:10.1101/2022.09.07.22279497v1; 2. Aggarwal NR, et al. Int J Infect Dis. 2022;doi:10.1093/infdis/jiac206; 3. Huang DT, et al. JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2220957; 4. Sharif-Askari, et al. Clin Pharmacol Ther. 2022;doi:10.1002/cpt.2700; 5. Aggarwal NR, et al. Int J Infect Dis. 2022; doi:10.1016/j.ijid.2022.10.002; 6. Harman K, et al. medRxiv (preprint). 22 October 2022. doi:10.1101/2022.10.21.22281171v1; 7. Zheng B, et al. BMJ. 2022;379:e071932; 8. Zaqout A et al. Int J Infect Dis. 2022;124:96-103.



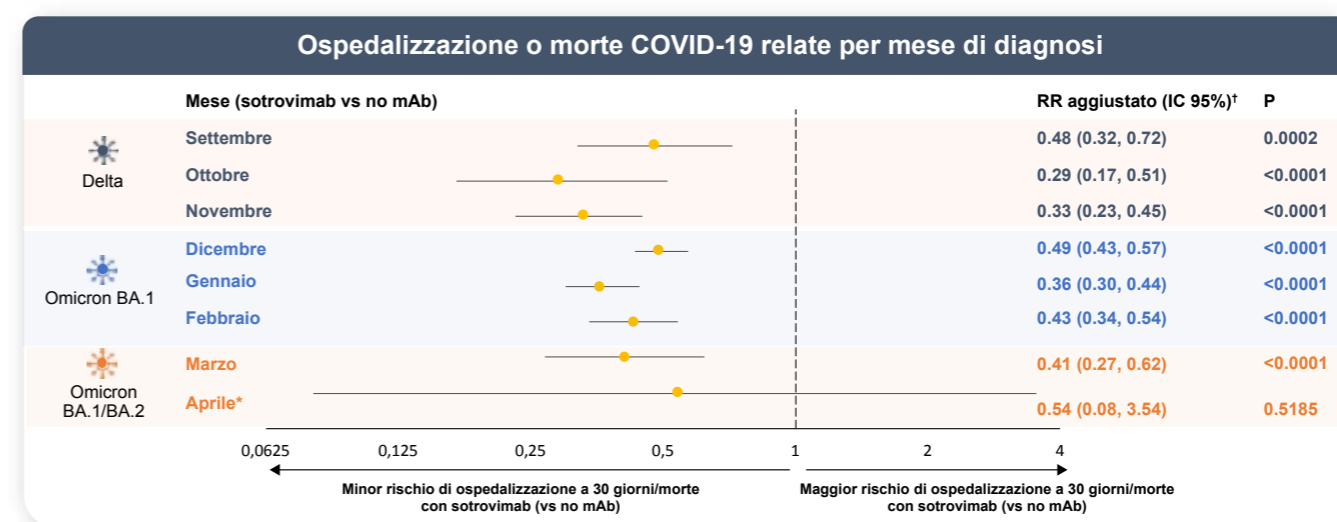
SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

L'analisi del *database* amministrativo assicurativo FH NPIC (*FAIR Health National Private Insurance Claims*) esaminando i dati di oltre 1.5 milioni di persone ha consentito di verificare negli oltre 15mila pazienti trattati con sotrovimab (n=15.633) una probabilità di riduzione del rischio di progressione clinica del 55% rispetto ai pazienti non trattati con mAbs (8).

Da notare che la percentuale di riduzione del rischio relativa alle varianti prevalenti (Delta, Omicron BA.1 e BA.2) nel periodo esaminato (settembre 2021-aprile 2022) si mantiene sostanzialmente costante (**Figura 2**). Il passaggio, da una variante all'altra non ha quindi influenzato negativamente la tenuta del farmaco in termini di protezione dalla progressione clinica.

La riduzione del rischio di forme di COVID-19 severo è confermata dallo studio sui dati della piattaforma openSAFELY del sistema sanitario inglese in cui sotrovimab è stato impiegato nell'*early treatment* in oltre 9mila pazienti con infezione da Omicron BA.1 e BA.2 in un confronto con molnupiravir (n=4659) (9): nei pazienti trattati con sotrovimab si osserva una cospicua riduzione del rischio di ospedalizzazione/morte per COVID-19 rispetto ai trattati con molnupiravir sia rispetto alla variante BA.1 (-46%) che per la variante BA.2 (-56%) in un periodo in cui i test di neutralizzazione *in vitro* già evidenziavano la minor efficacia del mAb.

Figura 2
Sotrovimab vs no mAb: riduzione del rischio di ospedalizzazione/morte



*Sotrovimab è stato sospeso in USA nell'aprile 2022; da qui la possibile incertezza della stima del rischio relativo (RR) nel mese di aprile con un ampio intervallo di confidenza (IC) dovuto alla ridotta dimensione del campione; †aggiustato per mese di diagnosi, età, sesso, regione, no urbanizzazione, condizioni ad alto rischio e vaccinazione COVID-19 documentata

Cheng MM, et al. medRxiv (preprint). 11 September 2022. doi:10.1101/2022.09.07.22279497v1



SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

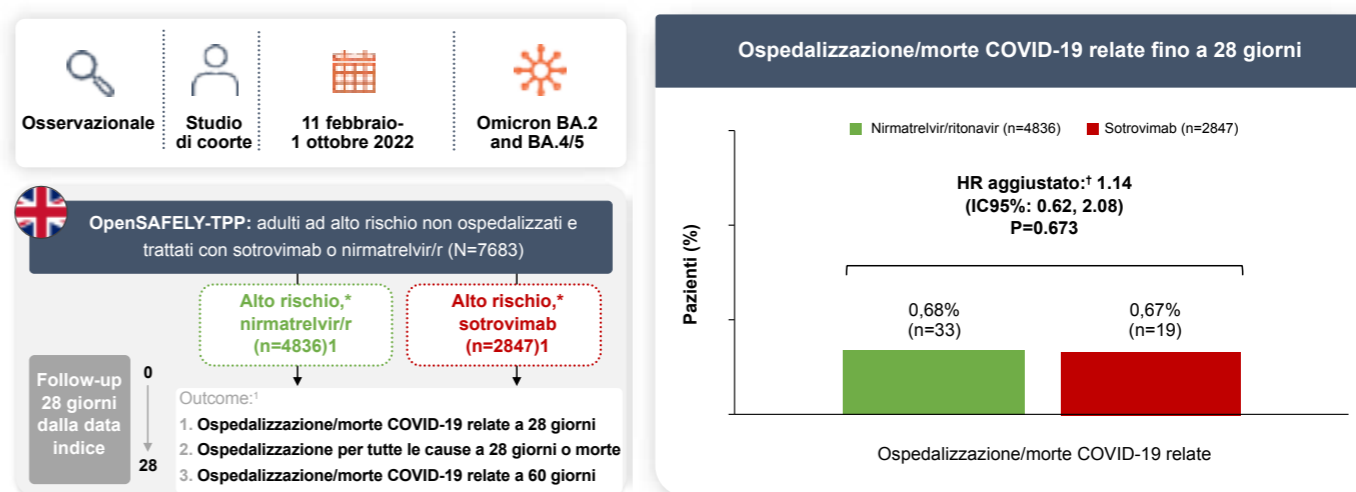
Sempre l'analisi del *database* openSAFELY ha sottolineato la sostanziale equivalenza tra nirmatrelvir/r (n=4836) e sotrovimab (n=2847) nel ridurre la probabilità di eventi gravi per COVID-19 in seguito a infezione da varianti BA.4/5 (HR=1.14, IC95%: 0.62-2.08; P=0.673) (10).

A 28 giorni dall'inizio dei trattamenti sono state osservate 53 ospedalizzazioni/morti: 19 (0.67%) nei pazienti che hanno ricevuto sotrovimab e 33 (0.68%) in quelli trattati con nirmatrelvir/r (Figura 3).

Il *database* inglese Discover propone il confronto tra tre coorti di pazienti trattati con sotrovimab (n=696), nirmatrelvir/r (n=327), molnupiravir (n=470) con una coorte di pazienti che non hanno ricevuto l'*early treatment* (n=4044) in periodi di tempo contrassegnati dall'emergenza delle nuove varianti di Omicron (11). In totale, 5 (0.7%) pazienti trattati con sotrovimab, <5 trattati con nirmatrelvir/r e 10 (2.1%) trattati con molnupiravir sono stati ricoverati con COVID-19 rispetto ai 114 dei non trattati.

Figura 3

Database OpenSAFELY: sotrovimab vs nirmatrelvir/r nei pazienti ad alto rischio



*Coorte ad alto rischio, definita come sindrome di Down, tumore solido, malattia ematologica o trapianto di cellule staminali, malattia renale, malattia epatica, disturbi infiammatori immuno-mediati, immunodeficienze primarie, HIV/AIDS, SOTR o condizioni neurologiche rare; †aggiustata per età, sesso, categorie della coorte ad alto rischio, etnia, quintili IMD, stato di vaccinazione COVID-19, data di calendario, categoria BMI, diabete, ipertensione e malattie cardiache e respiratorie croniche. SOTR, trapiantati di organo solido; IMD, indice di deprivazione multipla

1. Zheng B, et al. medRxiv (preprint). 22 January 2023. doi:10.1101/2023.01.20.23284849v1; 2. CoVglobe, UK overview, February–October 2022. (accesso 1 febbraio 2023)

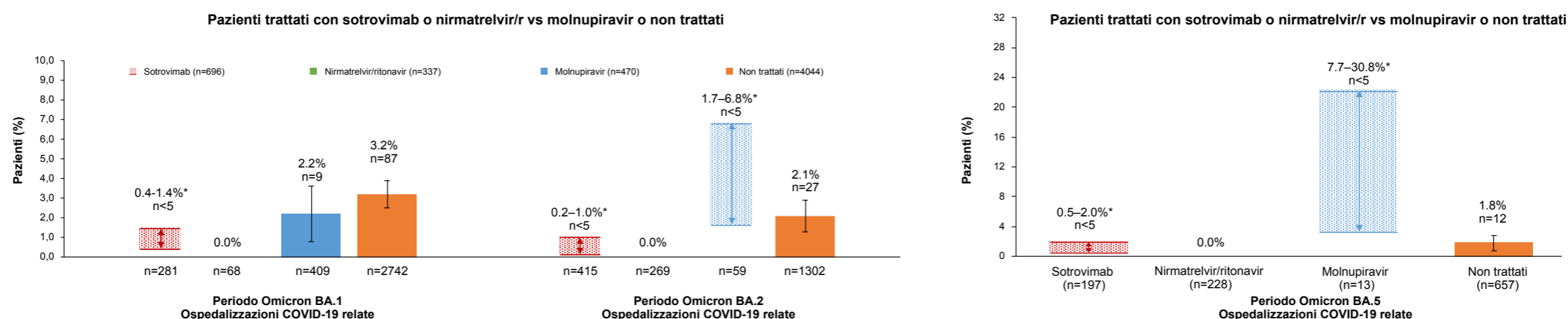


SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

Nel complesso, i risultati dello studio mostrano che l'*effectiveness* di sotrovimab non differisce da quella esercitata da nirmatrelvir/r nel proteggere i pazienti dal rischio di progressione, una sovrapposibilità in efficacia clinica che si è mantenuta durante i periodi BA.1, BA.2 e BA.5, quando quest'ultima variante costituiva il 70% delle varianti sequenziate in Gran Bretagna (**Figure 4**).

Figura 4

Database Discover: tassi di ospedalizzazioni COVID-19 relati nei periodi Omicron BA.1, BA.2 e BA.5*



Per proteggere la privacy, i numeri esatti del campione sono stati soppressi se <5, i valori sono espressi come min-max. Le barre di errore sono state calcolate in base agli intervalli di confidenza (dove disponibili). *È stato utilizzato un intervallo di 1-4 eventi per calcolare l'intervallo in percentuale.

Per confermare questi risultati è necessario un confronto statistico formale, aggiustando per le caratteristiche della popolazione sottostante. A causa delle differenze nella popolazione di riferimento di ciascun gruppo, non è possibile fare inferenze sui benefici relativi del trattamento. Per proteggere la privacy, i numeri esatti del campione sono stati soppressi se <5, i valori sono espressi come min-max. Le barre di errore sono state calcolate in base agli intervalli di confidenza (dove disponibili). *È stato utilizzato un intervallo di 1-4 eventi per calcolare l'intervallo in percentuale.

Patel V, et al. medRxiv (preprint). 29 November 2022; doi:10.1101/2022.11.28.22282808v1



SOTROVIMAB: DAI TRIAL REGISTRATIVI AGLI STUDI DI REAL LIFE

In base ai risultati di questi studi, NICE ha di conseguenza reputato opportuno includere sotrovimab tra le opzioni raccomandate per l'*early treatment* insieme a nirmatrelvir/r, laddove quest'ultimo fosse controindicato (6) (**Tabella 2**).

Infine alla recente *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI) sono stati presentati dati di attività antivirale *in vivo*, ottenuti analizzando la carica virale da tampone nasofaringeo al tempo 0 e a 7 giorni, in una popolazione molto ampia di persone sequenziate per variante, da cui si evince che sotrovimab, con l'eccezione di nirmatrelvir/r che mostra attività antivirale maggiore, è in grado di determinare una riduzione logaritmica della carica virale al pari di altre opzioni terapeutiche (remdesivir, molnupiravir, tixagevimab/cilgavimab) anche nei confronti delle varianti BA.4/5 (12).

Tabella 2
NICE - Trattamenti raccomandati per i pazienti con COVID-19



Setting	Raccomandati	Non raccomandati
COVID-19 lieve (in persone che presentano un alto rischio di progressione per malattia grave; include anche insorgenza di COVID-19 in ospedale)	<ul style="list-style-type: none"> nirmatrelvir/ritonavir sotrovimab (solo se nirmatrelvir/ritonavir è controindicato o non adatto) 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab molnupiravir remdesivir tixagevimab/cilgavimab
COVID-19 grave (senza supplementazione di ossigeno)	<ul style="list-style-type: none"> nessuna tecnologia raccomandata 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab
COVID-19 grave (con supplementazione di ossigeno)	<ul style="list-style-type: none"> tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab remdesivir

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final draft guidance: Therapeutics for people with COVID-19; Issue date: February 2023



MESSAGGI CHIAVE



LA RAPIDA E CONTINUA EVOLUZIONE DI SARS-COV-2 HA VISTO UN PROGRESSIVO IMPOVERIMENTO DELLE OPZIONI UTILI A DELINEARE STRATEGIE TERAPEUTICHE A MISURA DEL PAZIENTE CON FRAGILITÀ



GLI STUDI IN REAL LIFE CONDOTTI SU POPOLAZIONI POCO RAPPRESENTATE NEI TRIAL RANDOMIZZATI HANNO CONFERMATO IL MANTENIMENTO DELL'EFFICACIA DI SOTROVIMAB ANCHE IN ERA OMICRON (E SU VARIANTI PIÙ RECENTI RISPETTO A QUELLE DEL PERIODO IN CUI È STATO CONDOTTO LO STUDIO CLINICO)



GRAZIE AI DATI DEGLI STUDI DI REAL LIFE, IL NICE RACCOMANDA L'USO DI SOTROVIMAB NEI PAZIENTI A PIÙ ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE MALATTIA GRAVE E IN CUI ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE SONO CONTROINDICATE PER LA PRESENZA DI PATOLOGIE CONCOMITANTI E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

BIBLIOGRAFIA

1. Focosi D, Maggi F. How SARS-CoV-2 Big Data Are Challenging Viral Taxonomy Rules. *Viruses*. 2023;15(3):715.
2. Mazzitelli, M, et al. Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir: Tolerability, Safety, and Adherence in a Retrospective Cohort Study. *Viruses* 2023, 15, 384.
3. Paxlovid. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
4. Veklury. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
5. Addetia A, et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Feb 27:2023.01.17.523798
6. NICE. Casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab for treating COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta878/evidence>
7. Mazzotta V, et al. Incidence and predictors of clinical progression in early treated COVID-19 cohort. *Croi* 2023. Abs. #566LB.
8. Cheng MM, et al. Real-World Effectiveness of Sotrovimab for the Early Treatment of COVID-19 During SARS-CoV-2 Delta and Omicron Waves in the USA. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):607-621.
9. Zheng B, et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe covid-19 outcomes in patients in the community: observational cohort study with the OpenSAFELY platform. *BMJ*. 2022;379:e071932.
10. Zheng B, et al. Comparative effectiveness of Paxlovid versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.20.23284849>
11. Patel V, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 at high-risk of disease progression receiving sotrovimab, oral antivirals or no treatment in England. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.28.22282808>
12. Mazzotta V, et al. Sars-CoV-2 Omicron viral load decrease after monoclonal antibodies or antivirals. *Croi* 2023. Abs. #565LB.



Figura 1

Struttura degli anticorpi monoclonali

Le due porzioni variabili e le porzioni C_{H1} della catena pesante costituiscono il **frammento legante l'antigene (Fab)**

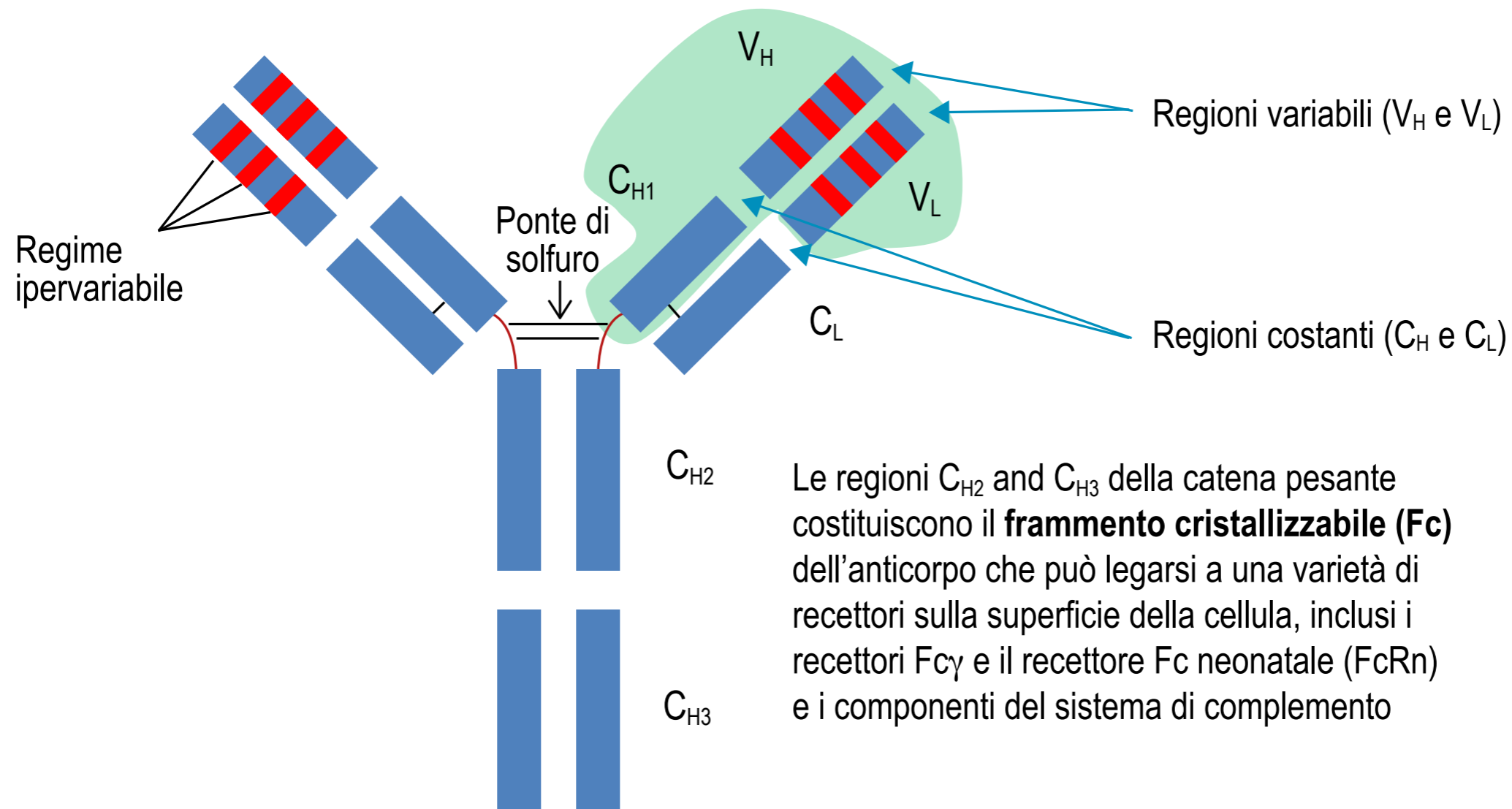




Figura 2

Il principale meccanismo di distribuzione dei mAbs nei tessuti

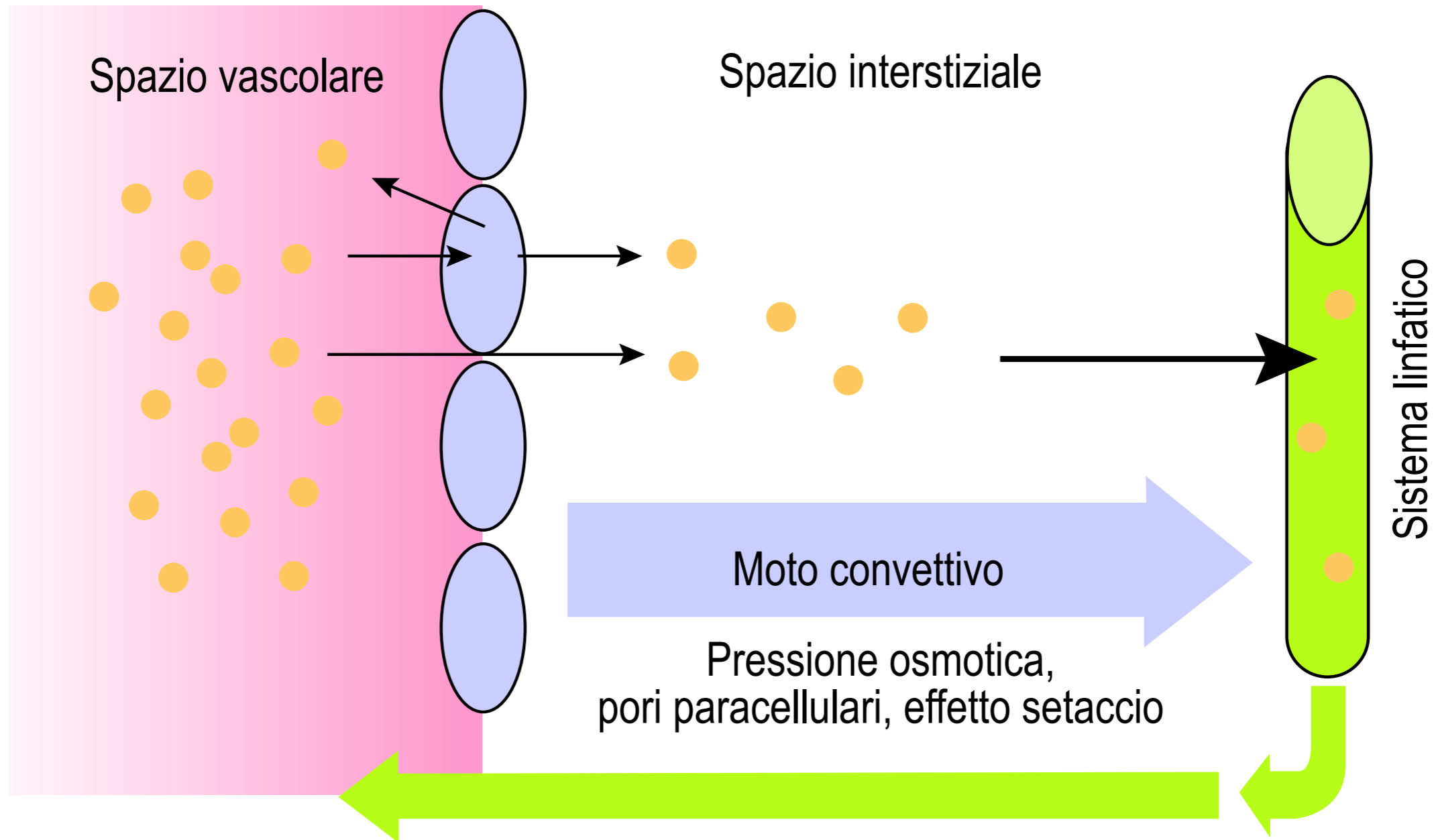




Figura 3 Il fenomeno del recycling

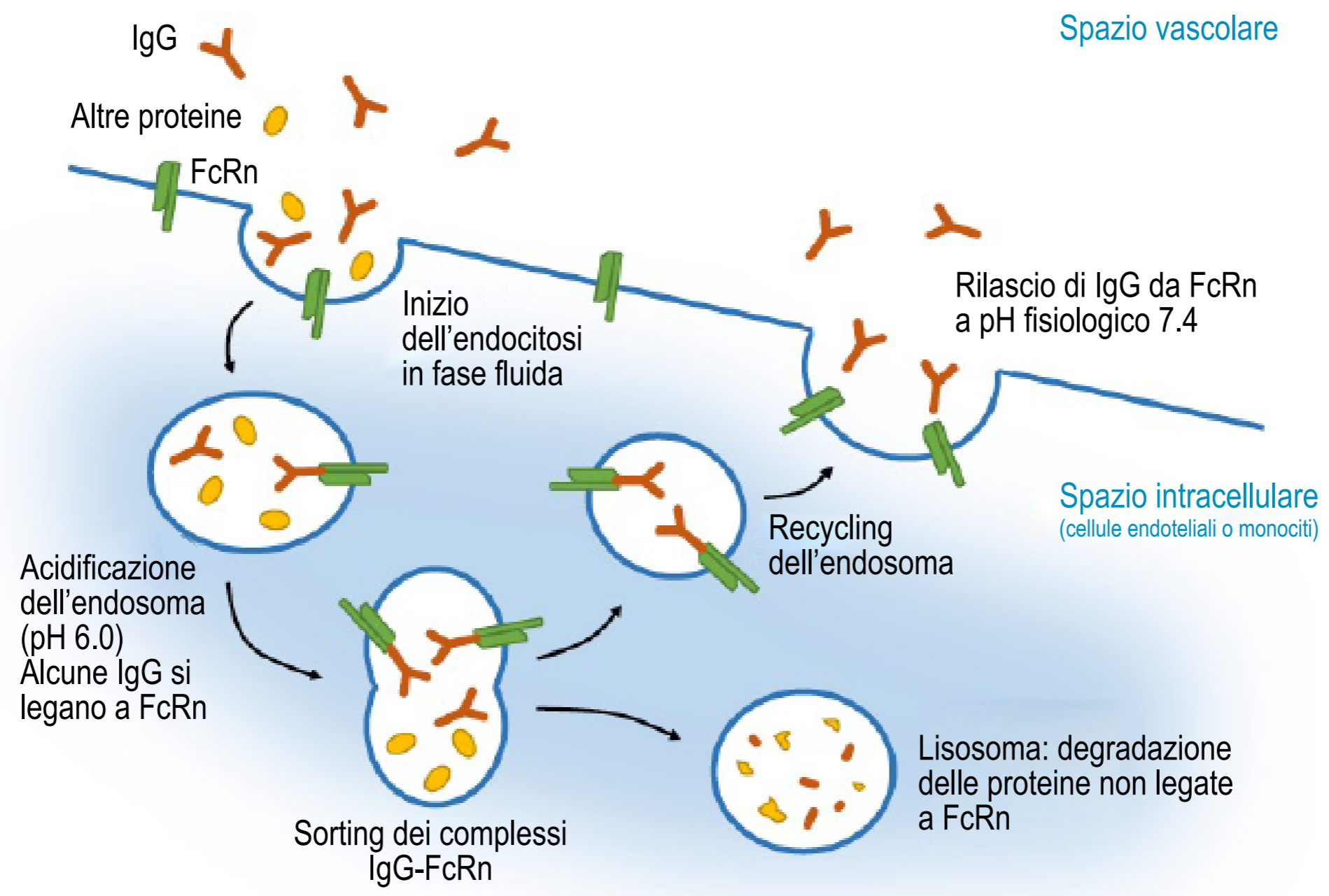


Figura 4 Concentrazione tissutale di sotrovimab

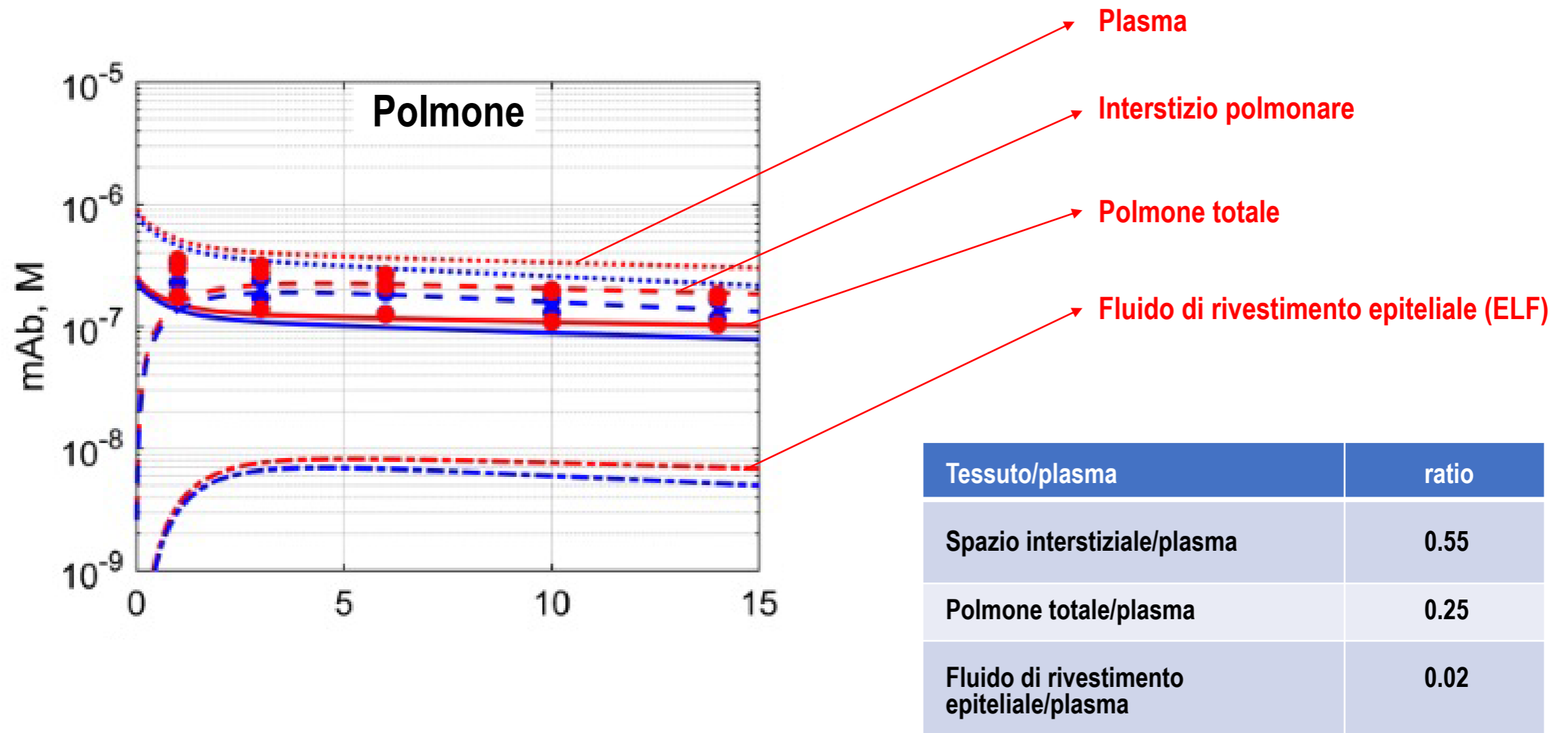
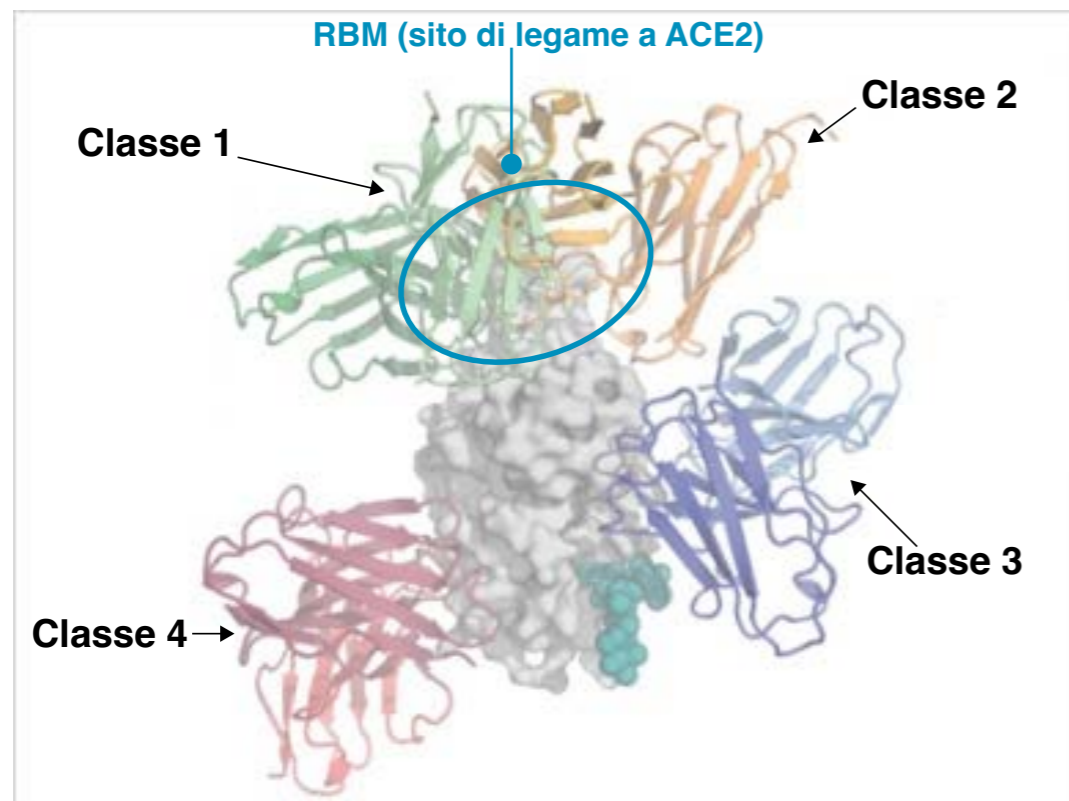




Figura 1

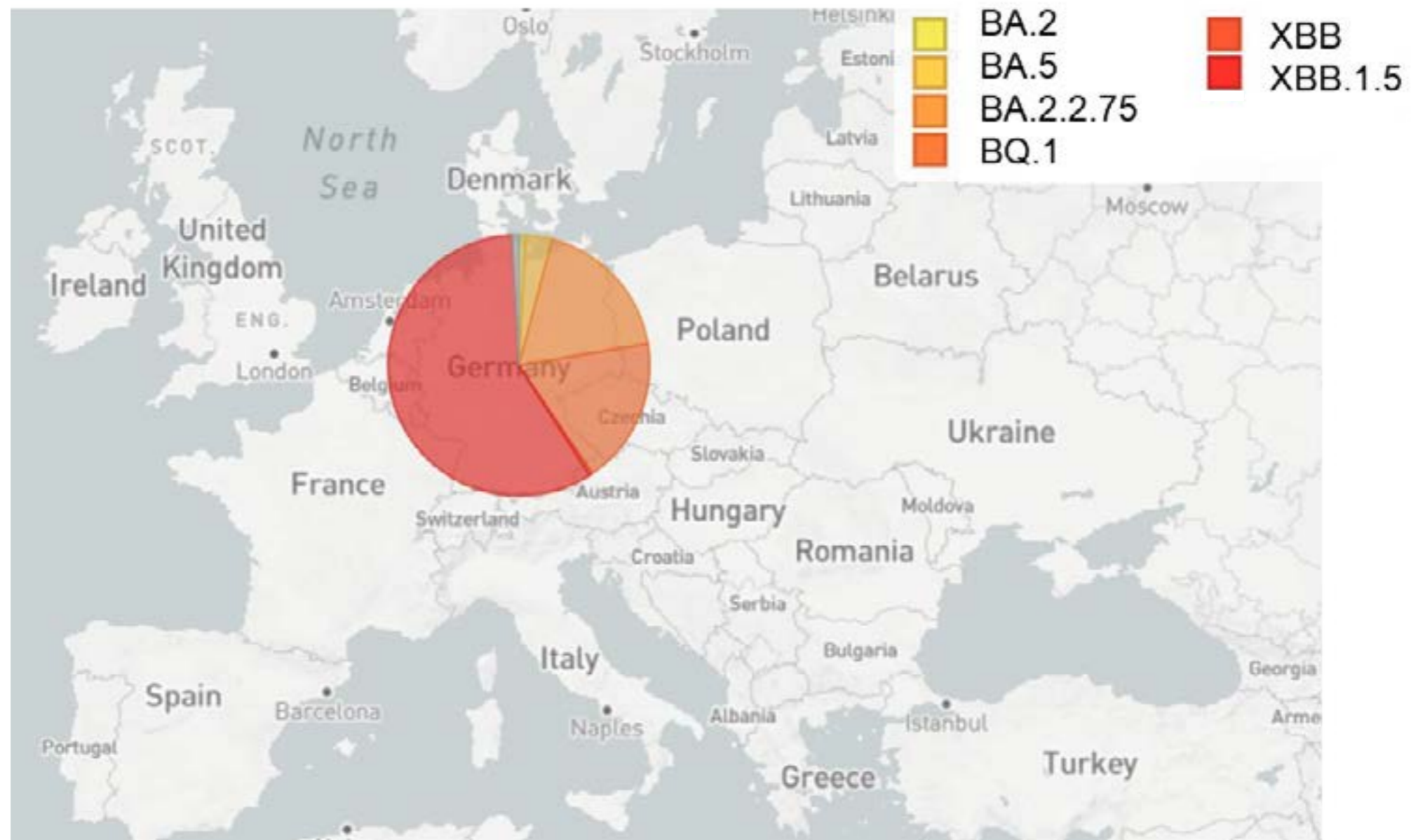
Classificazione dei mAbs anti-proteina spike di SARS-CoV-2 in base al sito di legame



Classificazione	Caratteristiche strutturali
Classe 1	<ul style="list-style-type: none">• Blocca ACE2• Si lega solo alla conformazione <i>up</i> di RBD
Classe 2	<ul style="list-style-type: none">• Blocca ACE2• Si lega alle conformazione <i>up</i> e <i>down</i> di RBD• Può interagire con l'adiacente RBD
Classe 3	<ul style="list-style-type: none">• Si lega al di fuori di RBM (sito di legame di ACE2)• Riconosce le conformazione <i>up</i> e <i>down</i> di RBD
Classe 4	<ul style="list-style-type: none">• Non blocca ACE2• Si lega solo alla conformazione <i>up</i> di RBD



Figura 2 Prevalenza di varianti Omicron in Europa EU



<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m>



Figura 3

Meccanismi d'azione degli anticorpi

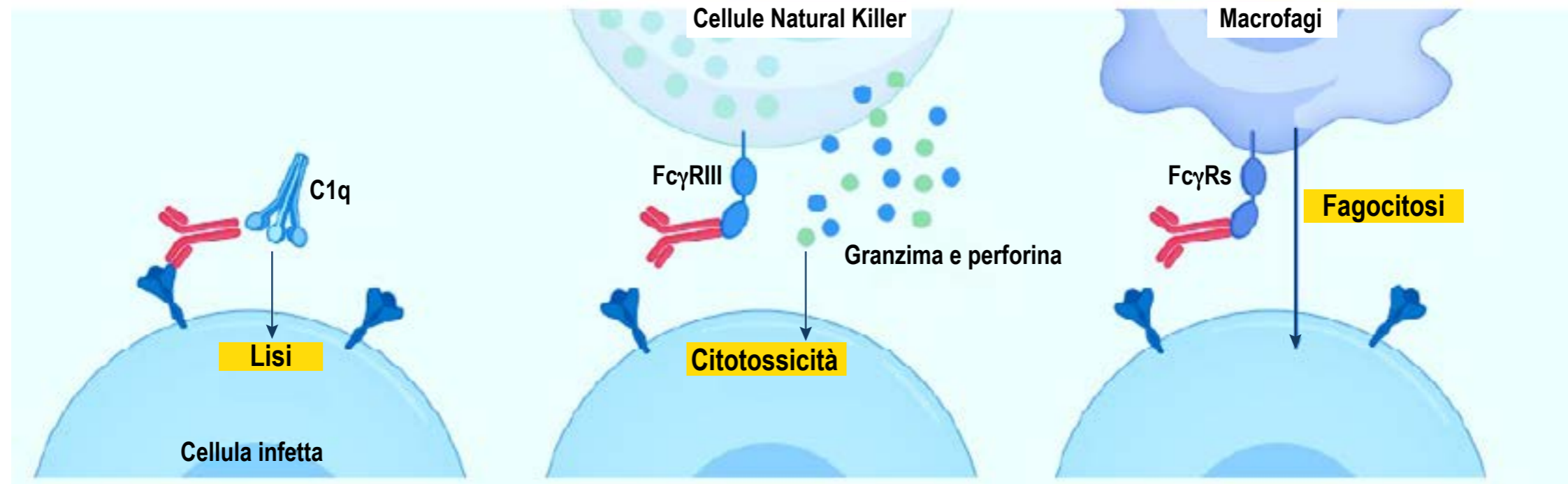
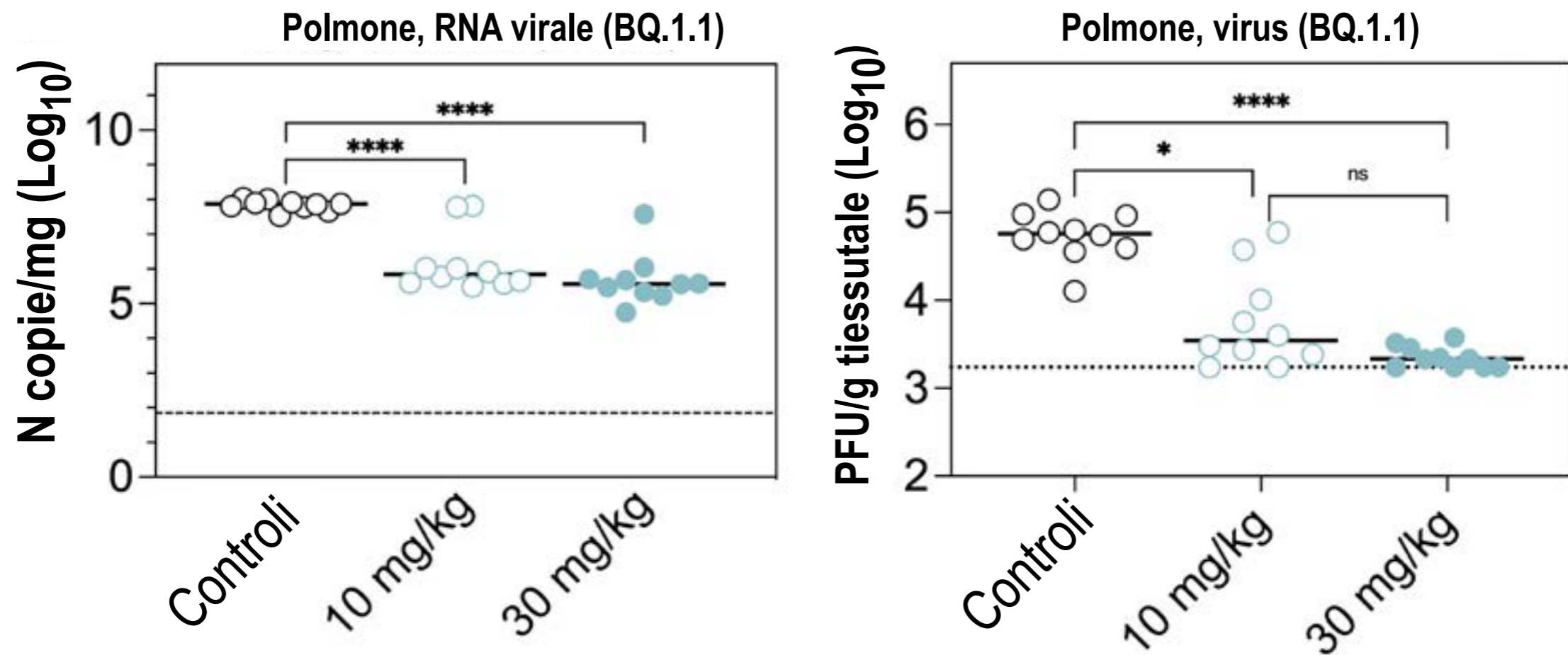




Figura 4

Sotrovimab, protezione nei confronti della variante BQ.1.1



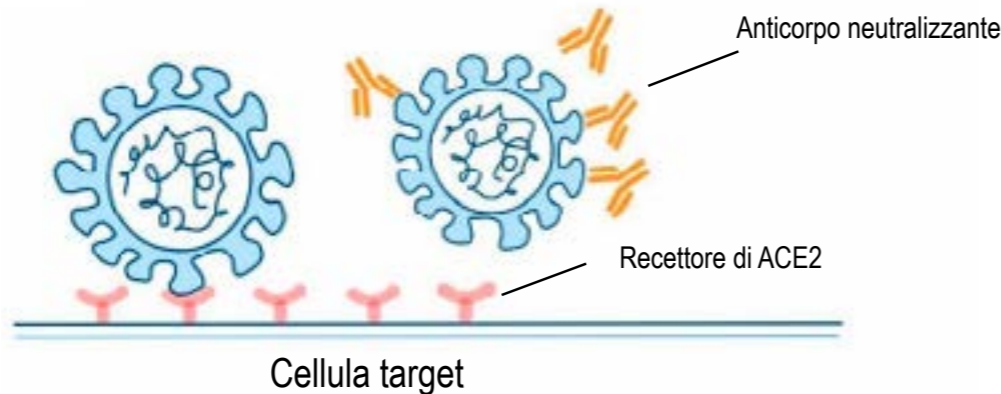
Significativa riduzione della carica virale e della quota di virus a livello polmonare al challenge con la variante BQ.1.1 dopo profilassi con sotrovimab (10 e 30 mg/kg) rispetto ai controlli

Figura 5

Test per valutare l'efficacia neutralizzante dei mAbs anti-SARS-CoV-2

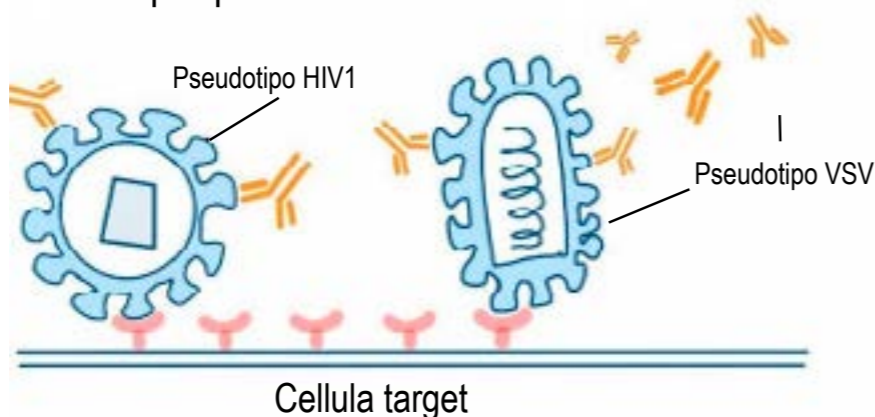


A. Test per il virus wild-type



- A. Test contro virus vivo o test di sieroneutralizzazione con virus autentico di Sars-CoV-2
 - Gold standard

B. Test per pseudovirus



- B. Test di pseudoneutralizzazione
 - Contro virus finto che esprime la proteina spike di SARS-CoV-2
- C. Test dell'anticorpo anti-RBD
 - Misura il legame alla proteina spike di SARS-CoV-2 ma non la neutralizzazione dell'infettività del virus VSV

C. Test di neutralizzazione di virus surrogato

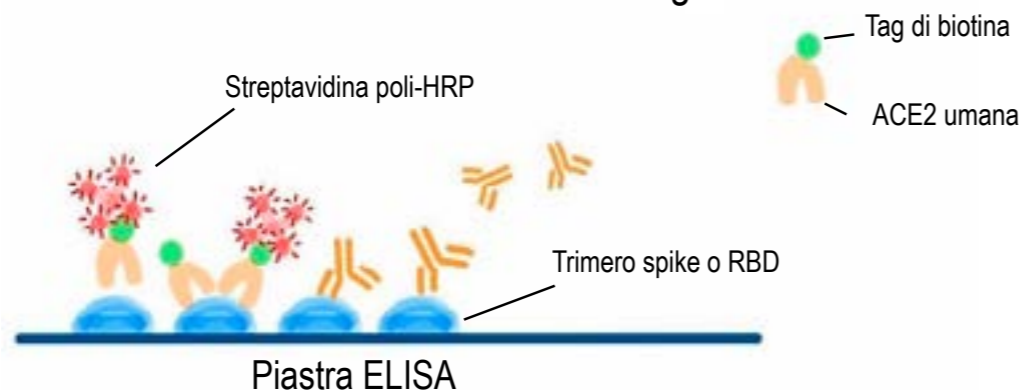




Figura 1

Il paziente fragile: una popolazione altamente disomogenea

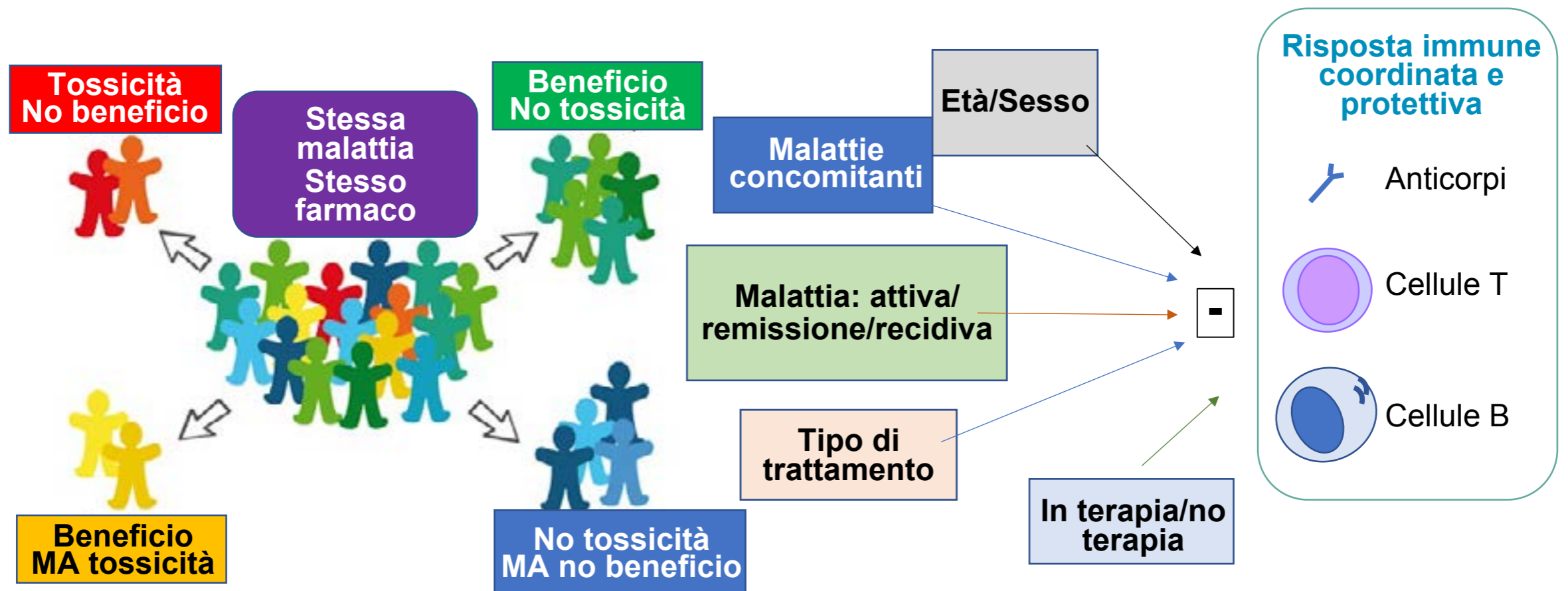


Tabella 1

OpenSAFELY: fattori associati a mortalità per COVID-19



Caratteristiche	Categoria	HR aggiustato
Età	60-<70	2.43
	70-<80	6.24
	80+	21.19
Sesso	Donne	1.00
	Uomini	1.57
BMI	Classe II	1.42
	Classe III	1.96
Etnia	Sud Asiatici	1.48
	Neri	1.53
Diabete	HbA1c<58	1.27
	HbA1c>58	1.87
Tumore solido	Diagnosi <1 anno	1.74
	Diagnosi 1-4,9	1.17
	> 5 anni	0.97
Neoplasia ematologica	Diagnosi <1 anno	2.81
	Diagnosi 1-4, 9 anni	2.48
	Diagnosi ≥5 anni	1.63
Malattia renale	GFR 30-60	1.33
	GFR <30	2.50
Malattia respiratoria		1.64
Malattia cardiaca		1.17
Malattia epatica		1.75
Ictus/demenza		2.16
Malattia ematologica		2.58
Trapianto organi		3.48
Asplenia		1.87
Artrite reumatoide, LES, psoriasi		1.20
Immunosoppressione		1.67

Modificato da: Williamson EJ. Nature. 2020;584(7821):430-436



Figura 2

Il sistema immunitario nelle persone anziane

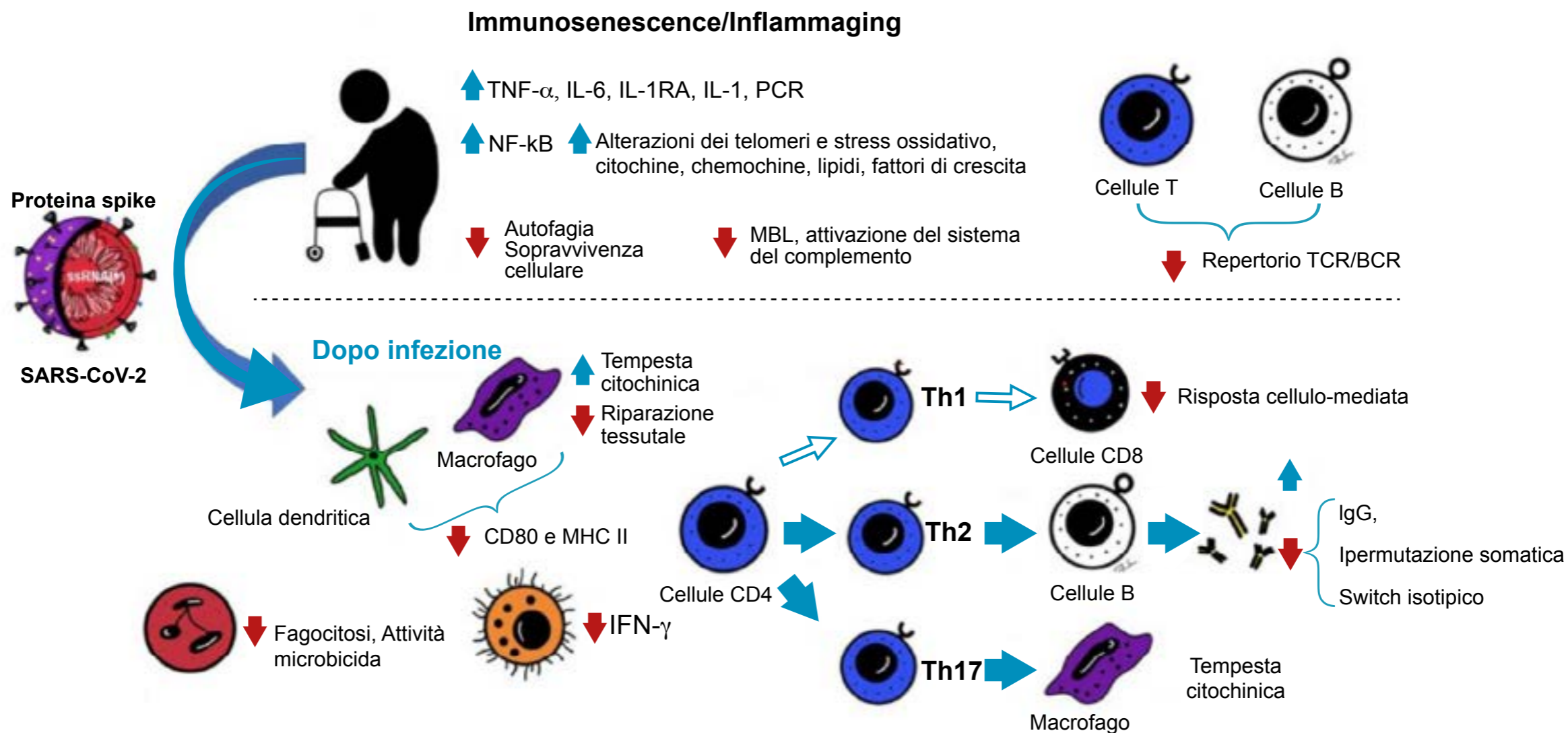
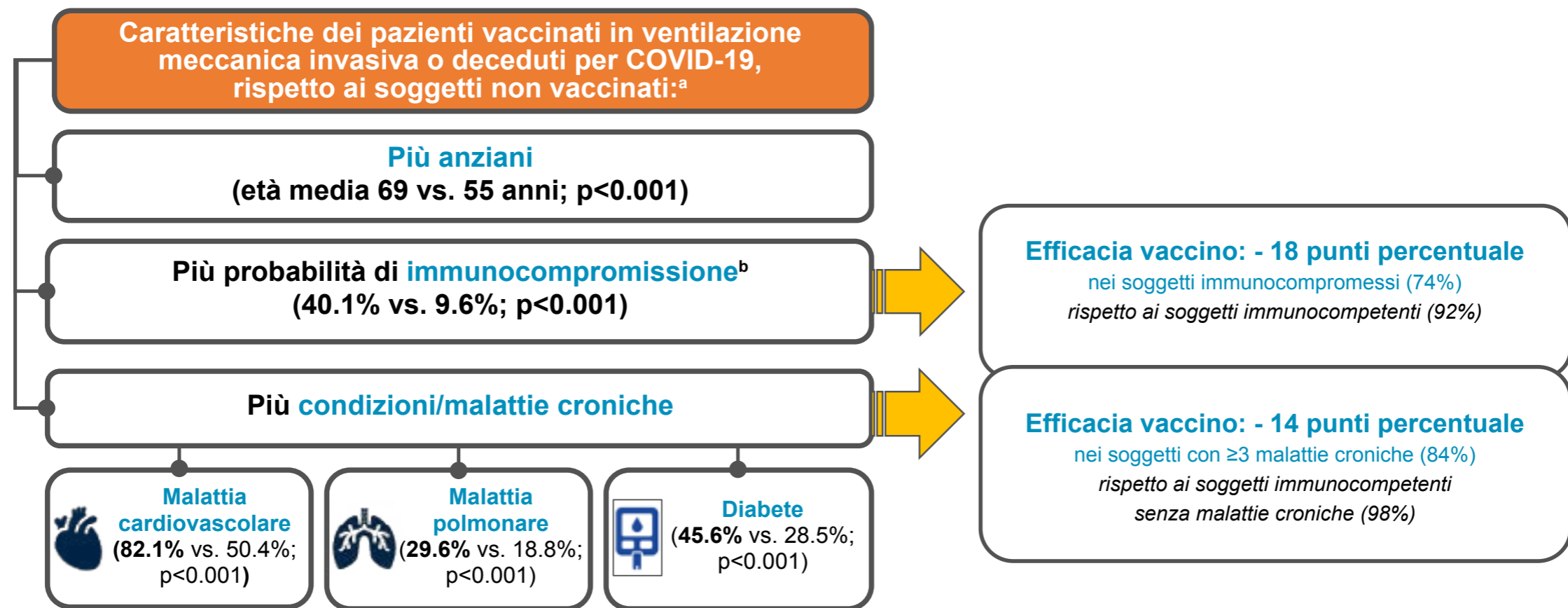


Figura 3

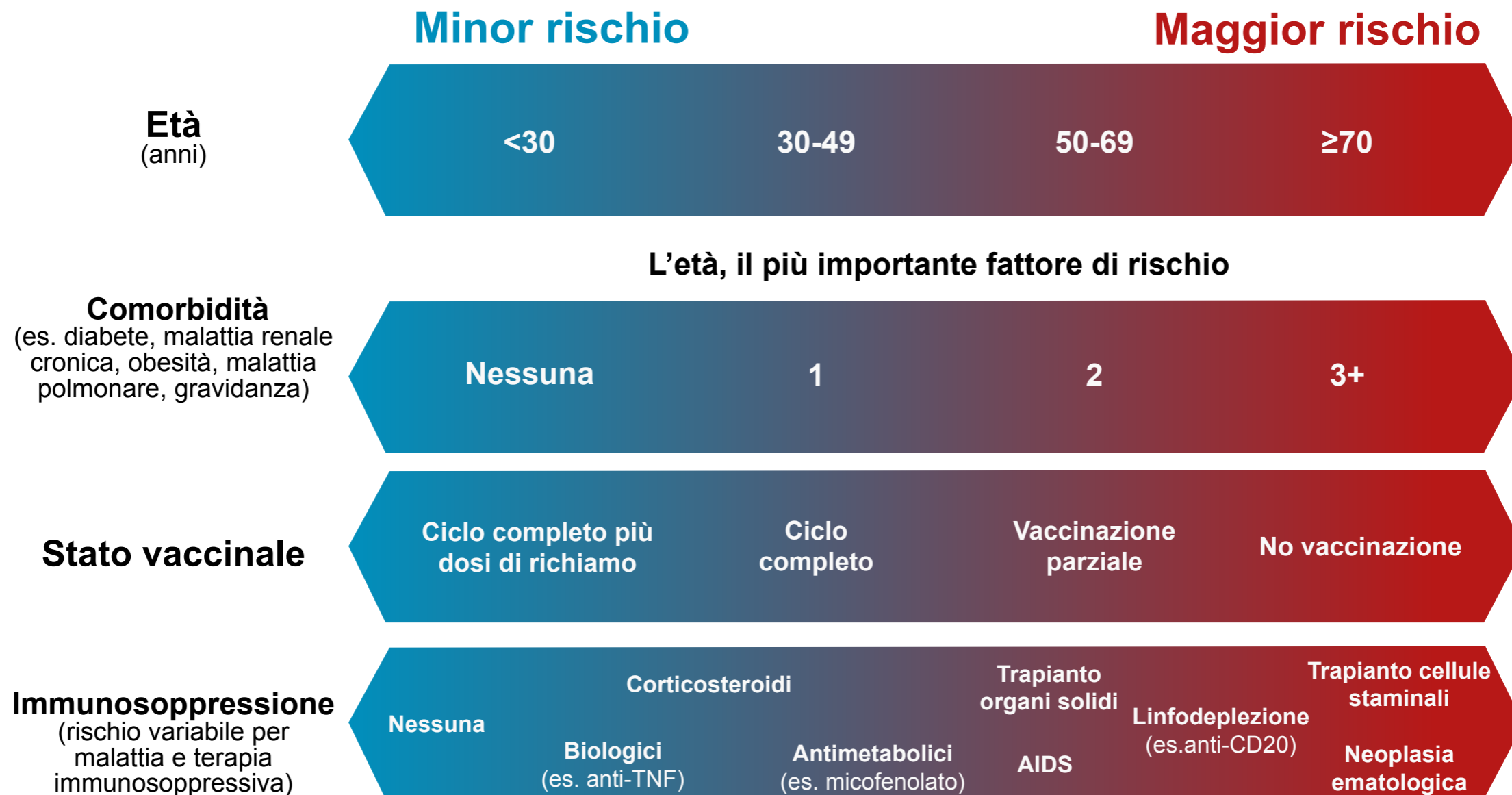
Rischio di COVID-19 grave dopo vaccinazione nei pazienti con comorbidità



^aVarianti virali durante il periodo osservato: B.1.1.7 (Alpha), B.1.617.2 (Delta), e B.1.1.529 (Omicron); ^bImmunocompromissione comprende ≥ 1 dei seguenti: tumori solidi in fase attiva (pazienti in trattamento o con diagnosi nei 6 mesi precedenti); neoplasia ematologica in fase attiva (es. leucemia, linfoma, o mieloma); infezione da HIV senza AIDS; AIDS; sindrome da immunodeficienza congenita; splenectomizzati; precedente trapianto di organi solidi, trapianto di cellule staminali, o del midollo; terapia immunosoppressiva; lupus eritematoso sistemico; artrite reumatoide; psoriasi; scleroderma; malattia infiammatoria intestinale, incluse malattia di Crohn o colite ulcerosa.

Figura 4

Rischio di malattia COVID-19



L'età, il più importante fattore di rischio

Fattori sociodemografici e interventi non farmacologici condizionano l'esposizione al rischio



Tabella 2

Esiti clinici e risposta immunitaria al vaccino nei pazienti con neoplasia delle cellule B














Eziologia e esiti	Mieloma multiplo	Leucemia linfatica cronica	Linfoma indolente o Linfoma Hodgkin	Linfoma non-Hodgkin	Riceventi cellule CAR-T
Risposta vaccino Risposta anticorpale	Buona >90%	Intermedia nei non trattati ~ 70% Scarsa nei trattati con inibitori BTK 20-30%	Buona nei non trattati >90%	Buona nei non trattati >90% Molto scarsa se in corso terapia anti-CD20 <10%	Scarsa 10-30%
Risposta cellulo-mediata	Intermedia ~ 60%	Intermedia 60-70%	Non nota	Intermedia ~ 70%	Scarsa ~ 40%
Esiti clinici Rischio COVID-19 moderato-severo	Elevato >60%	Molto elevato ~ 80%	Intermedio <50%	Elevato >50%	Elevato >50%
Tasso mortalità ospedaliera	Elevato ~30%	Elevato ~30%	Intermedio ~20%	Elevato ~30%	Molto elevato ~40%





Tabella 1

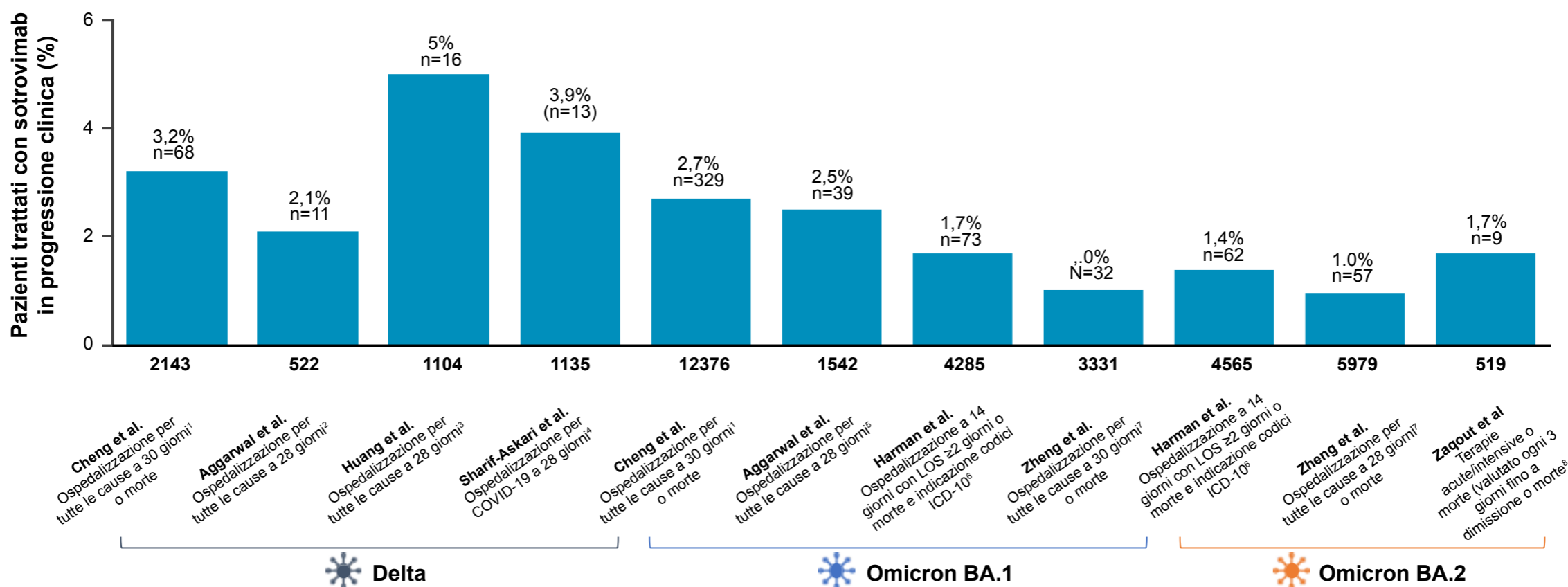
Antivirali per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati

Terapia anti-Sars-CoV-2	Nirmatrelvir/r 	Molnupiravir* 	Remdesivir 
 Meccanismo d'azione	Inibitore della proteasi 3C-simile	Analogo nucleosidico: inibisce la replicazione di Sars-CoV-2 mediante mutagenesi	Profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina: inibisce la sintesi dell'RNA di Sars-CoV-2
 Interazioni farmacologiche	Comune: CYP3A	Non individuate	Cloroquina e idrossicloroquina
 Inizio terapia	Il prima possibile entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi	Il prima possibile entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi	Il prima possibile entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi
 Somministrazione	3 compresse 2 volte al giorno x 5 giorni	4 capsule ogni 12 ore x 5 giorni	Infusione ev 30-120 min ogni giorno x 3 giorni
 Eventi avversi	Disgeusia, diarrea, (somministrare con cibo), ipotensione, mialgia	Non superiori a placebo	Nausea, aumento ALT, aumento AST
 Gravidanza	Non studiato; ritonavir sicuro; NIH: "non sospendere se i benefici superano i rischi"	Evitare per possibile teratogenicità Donna potenzialmente fertile: accertare possibile gravidanza; raccomandata contraccezione in pazienti donne e maschi	Non studiato: non usare in gravidanza a meno che le condizioni cliniche lo richiedano; usare metodi contraccettivi efficaci
 Compromissione renale	Aggiustamento dose se eGFR 30-59 mL/min Non raccomandato se eGFR <30 mL/min	No aggiustamento dose	Non raccomandato se eGFR <30 mL/min
 Compromissione epatica	Non usare in pazienti Child-Pugh C	No aggiustamento dose	Determinare prima dell'impiego funzionalità epatica e monitorare

*L'utilizzo di molnupiravir è stato sospeso da AIFA a seguito del parere negativo di EMA, in data 24/02/2023, per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri

Figura 1

Sotrovimab: tassi di progressione clinica durante le ondate di Delta, Omicron BA.1 e BA.2*



Dati arrotondati a 1 punto decimale. Progressione COVID-19 definita singolarmente in ogni studio.*dimensione popolazione studiata: N=500 pazienti in sotrovimab. Gli studi condotti nel singolo paese possono avere popolazione sovrapponibile. LOS, durata del ricovero.

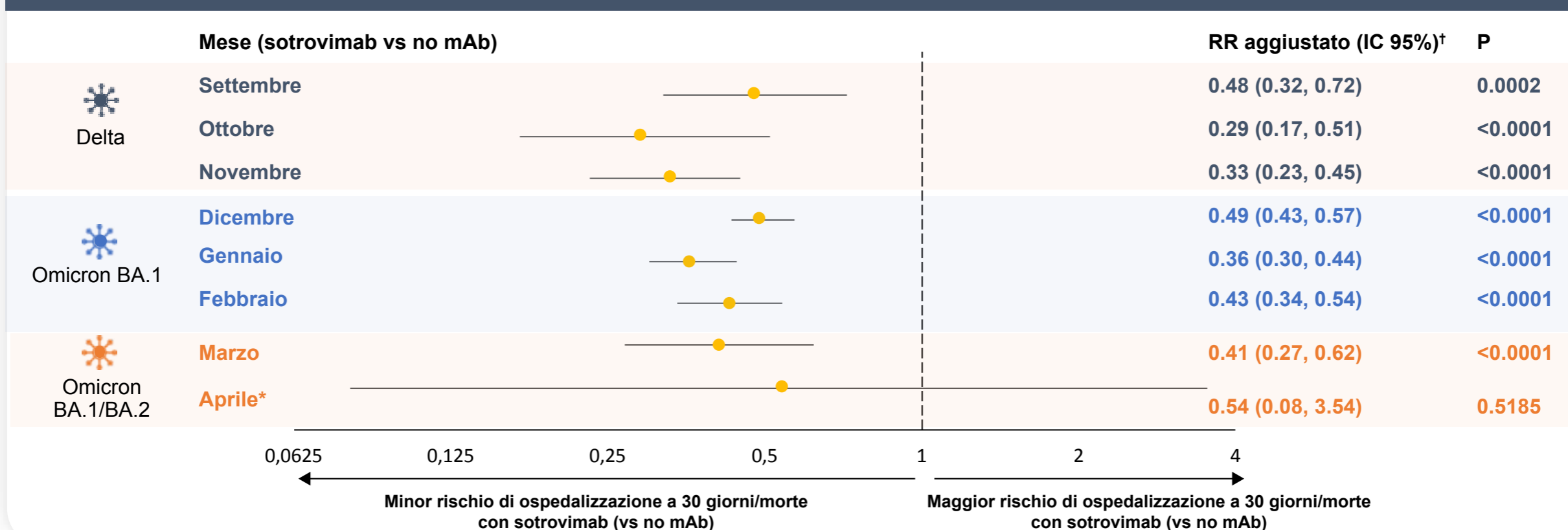
1. Cheng MM, et al. medRxiv (preprint). 11 September 2022. doi:10.1101/2022.09.07.22279497v1; 2. Aggarwal NR, et al. Int J Infect Dis. 2022;doi:10.1093/infdis/jiac206; 3. Huang DT, et al. JAMA Netw Open. 2022;5(7):e2220957; 4. Sharif-Askari, et al. Clin Pharmacol Ther. 2022;doi:10.1002/cpt.2700; 5. Aggarwal NR, et al. Int J Infect Dis. 2022; doi:10.1016/j.ijid.2022.10.002; 6. Harman K, et al. medRxiv (preprint). 22 October 2022. doi:10.1101/2022.10.21.22281171v1; 7. Zheng B, et al. BMJ. 2022;379:e071932; 8. Zaqout A et al. Int J Infect Dis. 2022;124:96-103

Figura 2

Sotrovimab vs no mAb: riduzione del rischio di ospedalizzazione/morte



Ospedalizzazione o morte COVID-19 relate per mese di diagnosi

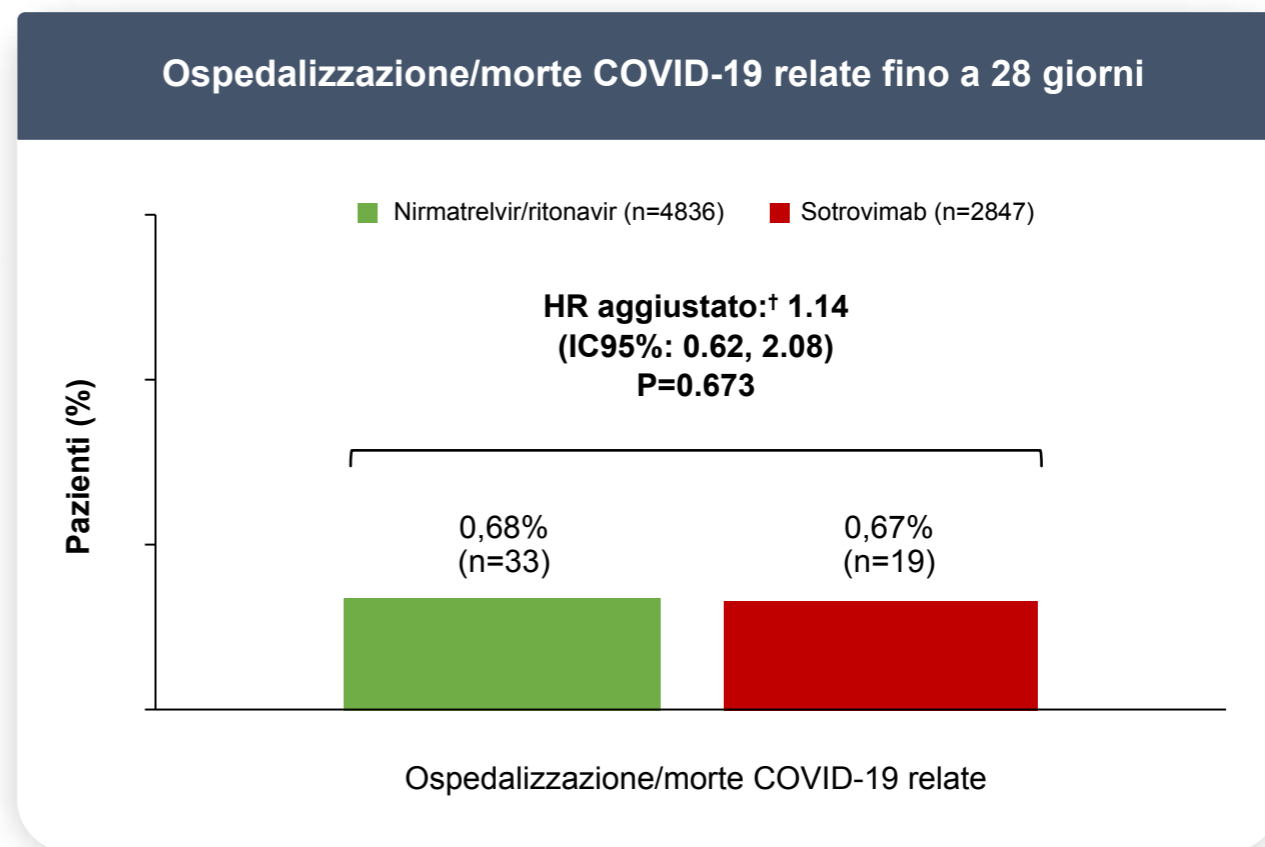
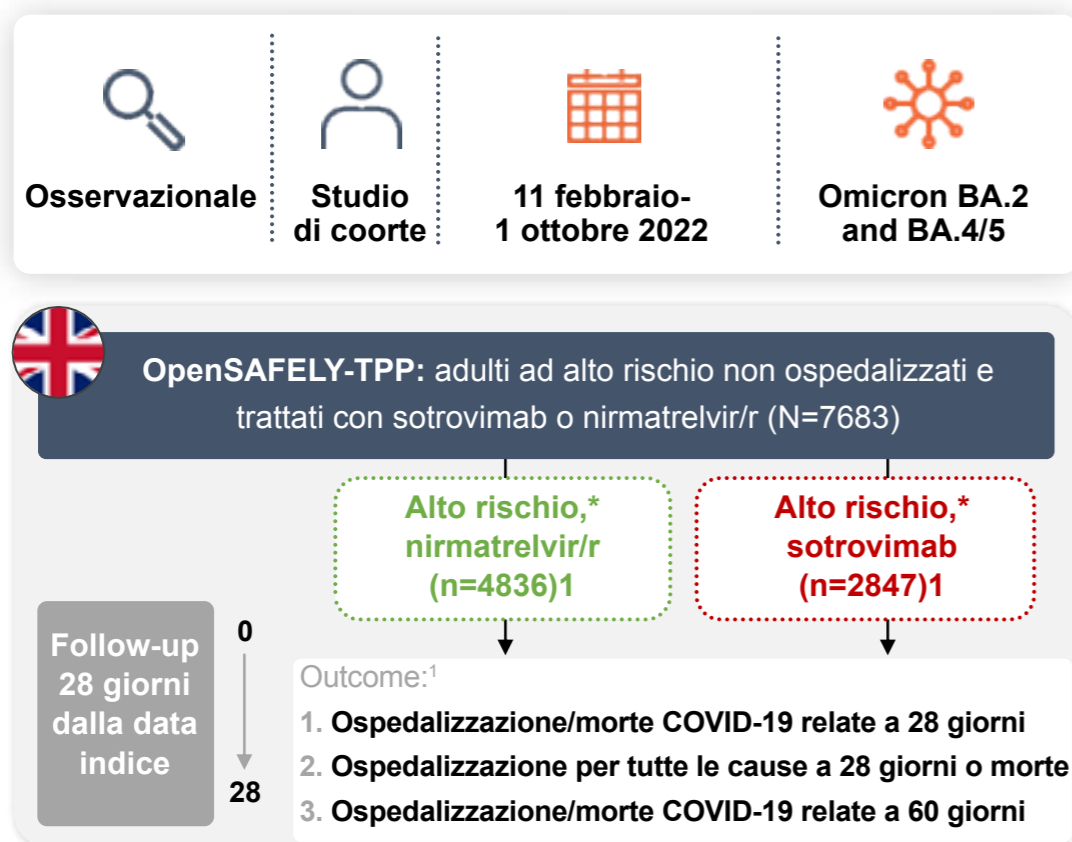


*Sotrovimab è stato sospeso in USA nell'aprile 2022: da qui la possibile incertezza della stima del rischio relativo (RR) nel mese di aprile con un ampio intervallo di confidenza (IC) dovuto alla ridotta dimensione del campione; †aggiustato per mese di diagnosi, età, sesso, regione, no urbanizzazione, condizioni ad alto rischio e vaccinazione COVID-19 documentata



Figura 3

Database OpenSAFELY: sotrovimab vs nirmatrelvir/r nei pazienti ad alto rischio



*Coorte ad alto rischio, definita come sindrome di Down, tumore solido, malattia ematologica o trapianto di cellule staminali, malattia renale, malattia epatica, disordini infiammatori immuno-mediati, immunodeficienze primarie, HIV/AIDS, SOTR o condizioni neurologiche rare; †aggiustata per età, sesso, categorie della coorte ad alto rischio, etnia, quintili IMD, stato di vaccinazione COVID-19, data di calendario, categoria BMI, diabete, ipertensione e malattie cardiache e respiratorie croniche. SOTR, trapiantati di organo solido; IMD, indice di deprivazione multipla

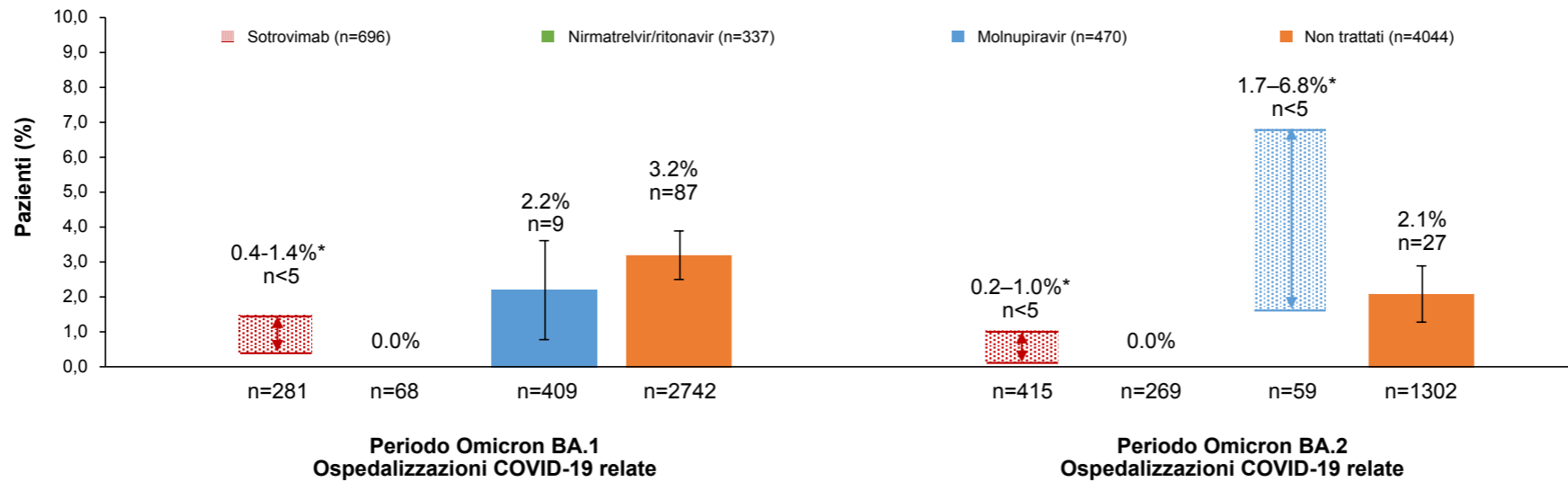
1. Zheng B, et al. medRxiv (preprint). 22 January 2023. doi:10.1101/2023.01.20.23284849v1; 2. CoVGlobe, UK overview, February–October 2022. (accesso 1 febbraio 2023)

Figura 4

Database Discover: tassi di ospedalizzazioni COVID-19 relate nei periodi Omicron BA.1, BA.2 e BA.5*

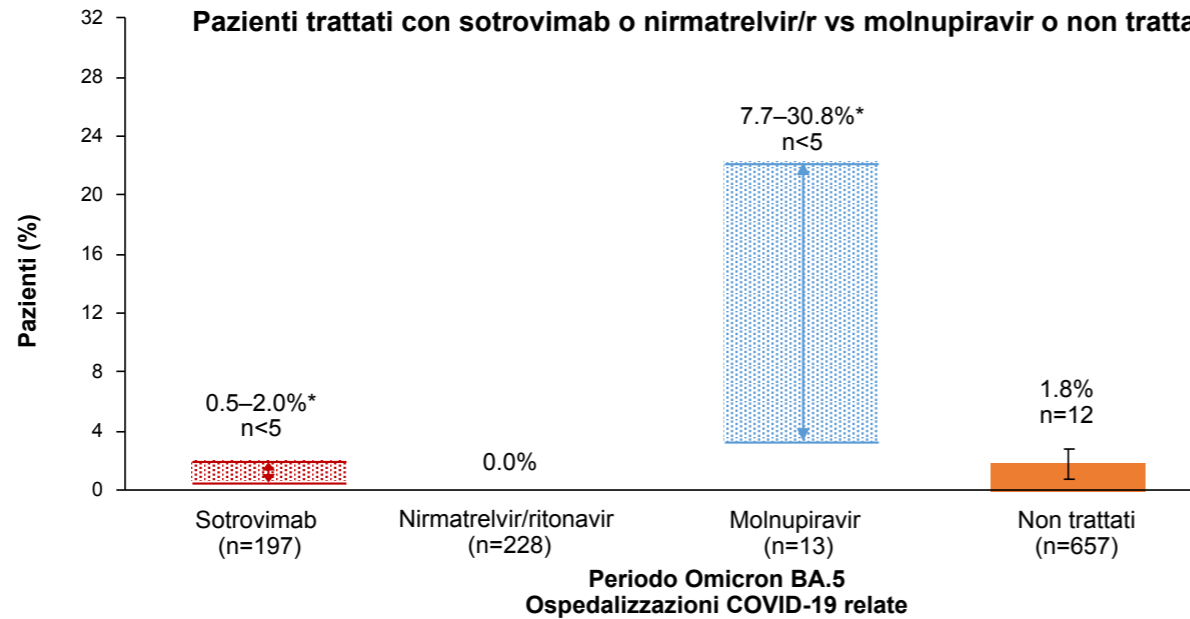


Pazienti trattati con sotrovimab o nirmatrelvir/r vs molnupiravir o non trattati



Per proteggere la privacy, I numeri esatti del campione sono stati soppressi se <5, i valori sono espressi come min-max
Le barre di errore sono state calcolate in base agli intervalli di confidenza (dove disponibili) *È stato utilizzato un intervallo di 1-4 eventi per calcolare l'intervallo in percentuale.

Pazienti trattati con sotrovimab o nirmatrelvir/r vs molnupiravir o non trattati



Per confermare questi risultati è necessario un confronto statistico formale, aggiustando per le caratteristiche della popolazione sottostante. A causa delle differenze nella popolazione di riferimento di ciascun gruppo, non è possibile fare inferenze sui benefici relativi del trattamento.
Per proteggere la privacy, I numeri esatti del campione sono stati soppressi se <5, i valori sono espressi come min-max
Le barre di errore sono state calcolate in base agli intervalli di confidenza (dove disponibili) *È stato utilizzato un intervallo di 1-4 eventi per calcolare l'intervallo in percentuale



Tabella 2

NICE - Trattamenti raccomandati per i pazienti con COVID-19



Setting	Raccomandati	Non raccomandati
COVID-19 lieve (in persone che presentano un alto rischio di progressione per malattia grave; include anche insorgenza di COVID-19 in ospedale)	<ul style="list-style-type: none"> nirmatrelvir/ritonavir sotrovimab (solo se nirmatrelvir/ritonavir è controindicato o non adatto) 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab molnupiravir remdesivir tixagevimab/cilgavimab
COVID-19 grave (senza supplementazione di ossigeno)	<ul style="list-style-type: none"> nessuna tecnologia raccomandata 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab
COVID-19 grave (con supplementazione di ossigeno)	<ul style="list-style-type: none"> tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> casirivimab/imdevimab remdesivir

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final draft guidance: Therapeutics for people with COVID-19; Issue date: February 2023

