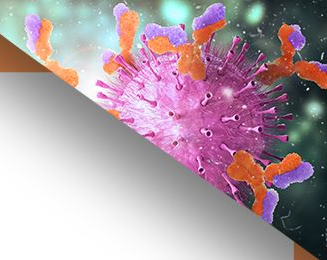




INSTANT WEBINAR
ANTICORPI MONOCLONALI | GIOVEDÌ 29 APRILE 2021



Francesco Menichetti
Direttore UO Malattie infettive AOU Pisana
e Presidente GISA



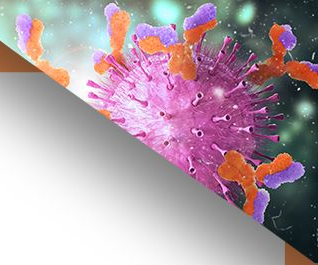
Anticorpi monoclonali

- **Terapia profilattica che impedisce all'infezione di progredire verso la malattia**
- Intervento terapeutico precoce in soggetti selezionati con infezione recente e ad alto rischio di COVID-19 grave (età avanzata, obesità, immunocompromissione)
- Terapia "domiciliare"; ruolo della sanità territoriale (MMG ed USCA)
- Efficacia evidenziata dagli studi clinici di Mabs REGENERON ed Eli-Lilly variabile e dibattuta
- Approvazione AIFA: tardiva, in un contesto epidemiologico mutato profondamente (varianti)
- Utilizzo al momento molto limitato in Italia

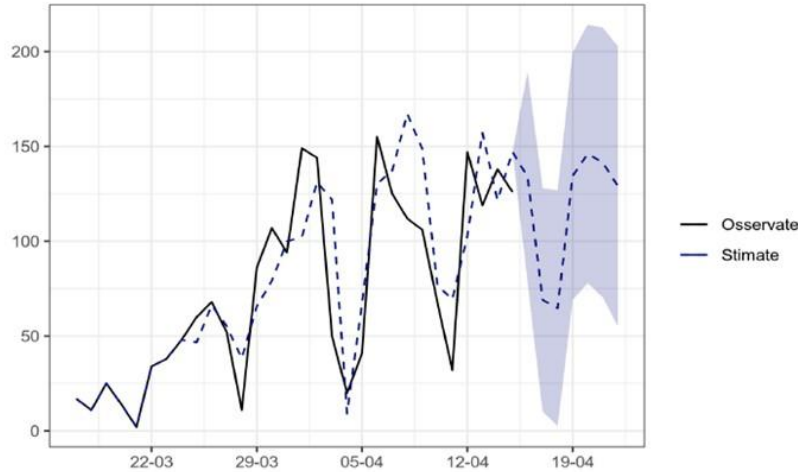
Riepilogo nazionale e regionale per principio attivo (periodo: apertura monitoraggio – 22/04/2021)

REGIONE	bamlanivimab	bamlanivimab e etesevimab	casirivimab e imdevimab	Totale per Regione*	Inc%	%Bam	%BamEte	%CasImd
VENETO	198	280	13	491	17,2%	26,26	17,81	2,43
LAZIO	21	227	141	389	13,6%	2,79	14,44	26,36
TOSCANA	33	206	89	328	11,5%	4,38	13,1	16,64
PUGLIA	61	152	17	230	8,0%	8,09	9,67	3,18
LOMBARDIA	26	131	66	223	7,8%	3,45	8,33	12,34
CAMPANIA	124	63	4	191	6,7%	16,45	4,01	0,75
PIEMONTE	14	94	82	190	6,6%	1,86	5,98	15,33
LIGURIA	40	91	-	131	4,6%	5,31	5,79	0
SICILIA	69	43	6	118	4,1%	9,15	2,74	1,12
MARCHE	32	75	6	113	3,9%	4,24	4,77	1,12
VALLE D'AOSTA	31	41	17	89	3,1%	4,11	2,61	3,18
FRIULI VENEZIA GIULIA	40	41	3	84	2,9%	5,31	2,61	0,56
EMILIA ROMAGNA	1	61	17	79	2,8%	0,13	3,88	3,18
ABRUZZO	-	9	54	63	2,2%	0	0,57	10,09
UMBRIA	48	4	2	54	1,9%	6,37	0,25	0,37
SARDEGNA	-	21	7	28	1,0%	0	1,34	1,31
BASILICATA	3	20	2	25	0,9%	0,4	1,27	0,37
CALABRIA	-	4	9	13	0,5%	0	0,25	1,68
PROV. AUTON. TRENTO	4	9	-	13	0,5%	0,53	0,57	0
MOLISE	9	-	-	9	0,3%	1,19	0	0
ITALIA	754	1.572	535	2.861	100,0%	26,4%	54,9%	18,7%

* I numeri indicano le prescrizioni anticorpi monoclonali (RF=richieste farmaco) al netto di quelle senza dispensazione

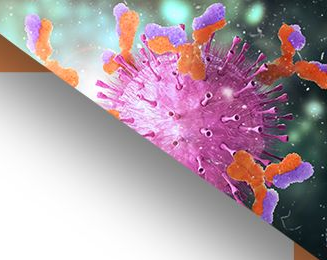


Andamento a livello nazionale delle prescrizioni giornaliere di anticorpi monoclonali per il COVID-19 e proiezione alla settimana 23 aprile – 29 aprile



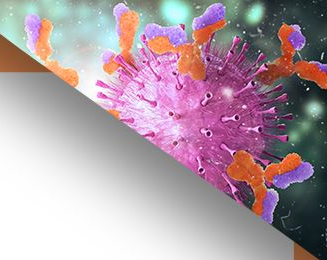
La predizione è stata effettuata con un modello s-arima.

Nel grafico, in blu, sono riportate le stime della prossima settimana (RF) con relative intervalli di confidenza. La linea tratteggiata blu indica il fit rispetto alla serie storica.



Criteria di selezione dei pazienti

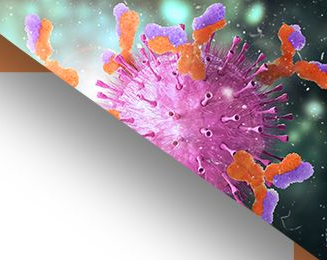
Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).
<ul style="list-style-type: none">• BMI \geq 35• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi• Diabete mellito non controllato (HbA1c \geq 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche• Immunodeficienze primitive• Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure.• \geq 65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)• \geq 55 anni con<ul style="list-style-type: none">○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)○ BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
12-17 anni con:
<ul style="list-style-type: none">• BMI \geq 85esimo percentile per età e genere;• anemia falciforme;• malattie cardiache congenite o acquisite;• malattia del neurosviluppo,• dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc);• asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19



Monoclonali PISA

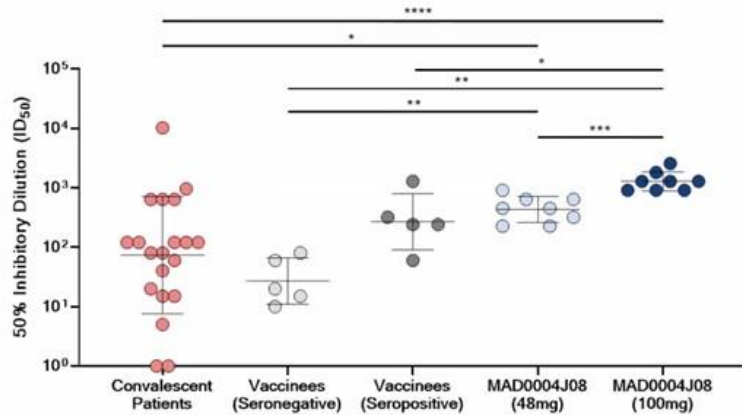
• Totale pazienti	63*	
• Bamlanivimab	6	
• Bamlanivimab Etesemivab	35	7 Hosp. (4 ICU); 1 death
• Casirivimab Imdevimab	22	1 Hosp.
• Variante B 1.1.7.	39	2 Hosp (1 ICU)
• Variante P1	8	5 Hosp. (3 ICU); 1 death
• TNF negativo	6 (1 sett.); 9 (2 sett.); 6 (3 sett.)	

* 2 infusi altrove

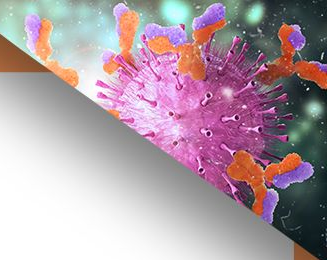


Neutralizing titers in serum of convalescent patients, seronegative and seropositive vaccinees (Pfizer vaccine) and Phase 1 volunteers

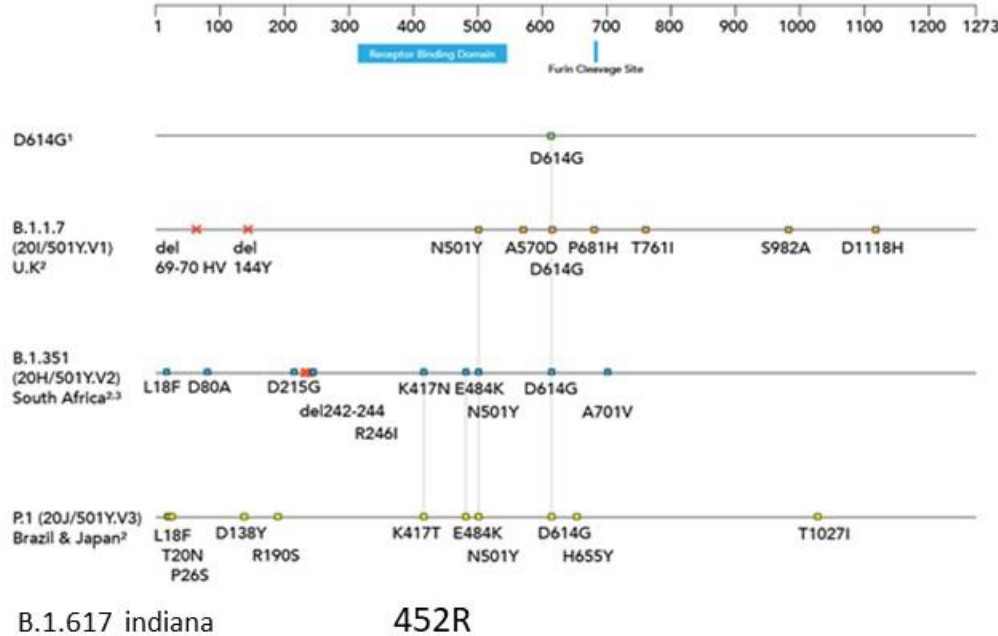
data from phase 1 are blind, assignment to 48 and 100 mgs is a guess based on titer



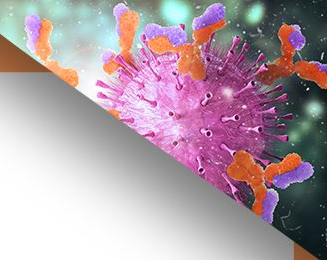
Significances are shown as * (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001) and **** (p<0.0001).



Amino Acid Changes to the Spike (S) Protein in SARS-CoV-2 Variants



¹[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31229-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii/S0092867420312290%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31229-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii/S0092867420312290%3Fshowall%3Dtrue)
²https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003a2.htm?cid=mm7003a2_w#T1_down
³<https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>



J08 MUT neutralizes all major virus variants

Comparison between J08 and competitor antibodies

mAb ID	Neutralization WT IC ₁₀₀ (ng/mL)	Neutralization UK IC ₁₀₀ (ng/mL)	Neutralization BZ IC ₁₀₀ (ng/mL)	Neutralization SA IC ₁₀₀ (ng/mL)
J08-MUT	3.9	9.7	4.9	9.7
REGN10987 Imdevimab	24.6	19.5	3.1	4.9
REGN10933 Casirivimab	24.6	24.6	787.4	1574.9
REGN10987 + REGN10933	19.5	39.1	4.9	7.7
S309 sinaptotagmina	156.2	248.0	24.6	78.1
CoV2-2196 Tixagevimab AZ	19.5	19.5	12.3	49.2
LY-CoV016 Etesevimab	124.0	1574.9	Not-neutralizing	Non-neutralizing
CR3022	Not-neutralizing	Not-neutralizing	Not-neutralizing	Non-neutralizing
4A8	62.0	Not-neutralizing	124.0	Non-neutralizing