

Trattamento precoce
con **anticorpi
monoclonali** nel
paziente fragile
o ad alto rischio
con infezione da
SARS-CoV-2:
quali evidenze e
indicazioni pratiche



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



marzo
2023

Massimo Andreoni

Università degli Studi di Roma
"Tor Vergata", Roma

Andrea Giacomelli

Malattie Infettive III Divisione
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

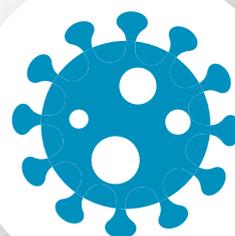
Claudio M. Mastroianni

Sapienza Università di Roma, Roma

Trattamento precoce
con **anticorpi
monoclonali** nel
paziente fragile
o ad alto rischio
con infezione da
SARS-CoV-2:
quali evidenze e
indicazioni pratiche



SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



Indice

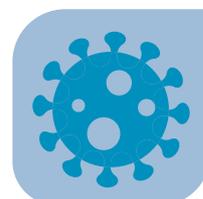
Aspetti epidemiologici	pag. 2
Caratteristiche del paziente fragile	pag. 4
Indicazioni di gestione terapeutica	pag. 6
Lettere consigliate	pag. 9



Aspetti epidemiologici

La pandemia da COVID-19 ha interessato in modo particolarmente grave l'Italia a partire dalla primavera del 2020. La situazione epidemiologica con conseguente sovraccarico del sistema sanitario nazionale si è mantenuta sostanzialmente critica fintanto che la disponibilità – in Italia a partire dal 27 dicembre 2020 – di vaccini efficaci contro la malattia non ha garantito una adeguata copertura della popolazione italiana. L'intervento vaccinale mediante ciclo primario ha dimostrato una importante prova di *effectiveness*, mostrando tuttavia carenze in termini di protezione nel lungo termine, legate da un lato a un *waning* della risposta immunitaria, e dall'altro all'avvento di nuove *variants of concerns* (VOCs) in grado di eludere la risposta immunitaria indotta dalla vaccinazione e anche parzialmente quella prodotta dall'infezione naturale. Le principali VOCs che si sono susseguite in Italia, partendo dalla variante Alfa dal dicembre 2020, seguita dalla Delta nell'estate 2021 ed infine la Omicron dal dicembre 2021, sono state caratterizzate da uno spiccato incremento in termini di diffusività. Per le varianti Alfa e Delta è stato suggerito anche un maggior impatto in termini di gravità di malattia in assenza di copertura vaccinale. La variante Omicron si è dimostrata meno virulenta rispetto alla precedente VOC Delta, anche se il minor impatto in termini clinici può essere in gran parte spiegato dalla circolazione della stessa durante un periodo di maggior copertura vaccinale e dalla ampia quota di soggetti già parzialmente immunizzati da pregresse infezioni naturali. Infatti, l'impatto della variante Omicron in aree a bassa immunità di popolazione contro SARS-CoV-2 – così come si è verificato a Hong Kong e in Cina – è stato significativo anche in termini di mortalità; in particolare, le sottovarianti Omicron BA.2, BA.4 e BA.5 hanno dimostrato la capacità di evadere la risposta neutralizzante indotta da vaccino e da infezione naturale pregressa. La combinazione quindi della circolazione di VOCs Omicron a maggior diffusione seppur con minor virulenza, dell'importante campagna vaccinale nazionale con offerta di dosi booster e dell'immunità naturale indotta da infezioni pregresse, ha portato ad osservare un elevato numero di diagnosi di nuove infezioni senza un aumento significativo delle ospedalizzazioni per COVID-19 e a constatare importanti modifiche nello scenario dei soggetti a rischio di malattia grave e necessitanti di ospedalizzazione. Il preponderante numero di segnalazioni di casi di COVID-19 grave e critico in soggetti anziani e a maggior fragilità si collega all'elevata

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE

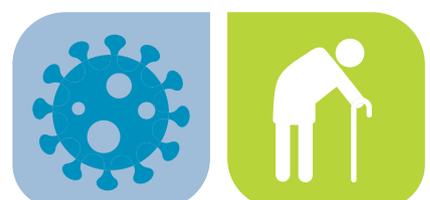


effectiveness della vaccinazione anti COVID-19 nei soggetti di età inferiore ai 50 anni senza comorbidità e alla ridotta risposta alla vaccinazione col progredire dell'età in soggetti che presentano un elevato carico di comorbidità e/o con deficit del sistema immune per patologie o iatrogeno. Proprio le fasce più fragili della popolazione risultano infatti a maggior rischio di ospedalizzazione e morte per COVID-19 nell'attuale situazione epidemiologica caratterizzata dalla circolazione di Omicron e delle sue sottovarianti ad elevata contagiosità.

Nonostante l'attuale offerta di un'ulteriore dose booster di vaccino contro COVID-19, mirata proprio ai soggetti più fragili e agli operatori sanitari, gli scenari epidemiologici rimangono comunque incerti. La rapida evolutività di SARS-CoV-2 mantiene infatti aperta una serie di importanti questioni legate alla ridotta efficacia in termini di protezione da parte dei vaccini tanto che è stato proposto un costante aggiornamento nella loro composizione, che ha portato alla recente introduzione di vaccini bivalenti – costituiti oltre che dalla proteina *spike* del ceppo originario di Wuhan anche da quella di ceppi Omicron – da utilizzare come dosi booster.

Inoltre, la comparsa di varianti e sottovarianti di Omicron, con sostanziali mutazioni negli epitopi della proteina *spike* ha comportato la progressiva perdita di efficacia di gran parte degli anticorpi monoclonali sviluppati e, finora teoricamente, la riduzione dell'efficacia delle terapie antivirali. In questo scenario diventa quindi fondamentale incrementare tutte le attività finalizzate ad una implementazione della profilassi vaccinale e l'applicazione di protocolli terapeutici precoci e mirati ai soggetti più fragili e a tutti coloro che risultano ad elevato rischio di progressione verso forme di malattia grave.

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



Caratteristiche del paziente fragile

In epoca pre-vaccinale sono stati rapidamente identificati nella popolazione generale i fattori di rischio per ospedalizzazione per COVID-19 e sviluppo di forme gravi e critiche di malattia. Tra questi fattori di rischio vanno annoverati l'età avanzata, il sesso biologico maschile e l'obesità. Con l'avanzare dell'età, infatti, il carico di comorbidità e fenomeni di immunosenescenza possono portare ad una riduzione della capacità dell'ospite di rispondere sia alle infezioni che ai vaccini. La *frailty*, definita come uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), è risultata estremamente prevalente tra i soggetti ospedalizzati per COVID-19 [51.4% (95% CI 39.9–62.9%)] ed è stata associata ad un aumentato rischio di morte [OR 3.0; 95% CI 2.3–3.9; $I^2 = 72.7\%$; $P < 0.001$] in una recente metanalisi. Oltre a questi fattori, caratterizzanti le prime fasi pandemiche, sono state definite altre condizioni legate al carico delle comorbidità, che hanno consentito di identificare tipologie di pazienti a maggior rischio di sviluppare malattia grave. Le patologie che colpiscono il sistema immunitario in modo diretto (i.e. infezione da HIV, neoplasia ematologica, impiego di chemioterapia o immunosoppressione iatrogena) o indirettamente (i.e. insufficienza renale) possono determinare di per sé un incremento del rischio di ospedalizzazione e malattia grave da COVID-19 e una riduzione della risposta vaccinale sia anticorpale che cellulo-mediata.

I **soggetti immunocompromessi** sono una popolazione speciale in quanto la condizione stessa di alterazione delle funzioni di difesa dell'ospite determina modifiche delle dinamiche virali in termini di aumentato *shedding* e protratta fase viremica. Tali fenomeni possono indurre una aumentata mutagenesi di SARS-CoV-2 così come la selezione di modifiche aminoacidiche interessanti la regione codificante la proteina *spike*. Nei soggetti immunocompromessi sono state documentate non solo infezioni della durata di diversi mesi ma anche episodi recidivanti di COVID-19, con forme gravi e difficilmente gestibili con l'attuale armamentario terapeutico. Le persone con infezione da HIV, a causa della compromissione funzionale del sistema immunitario e dell'infiammazione persistente, possono sviluppare un *outcome* meno favorevole. È stato stimato in una recente metanalisi che mentre il rischio di infettarsi con SARS-CoV-2 (1.07, 95% CI: 0.53-2.16, $I^2 = 96\%$) e di sviluppare forme gravi

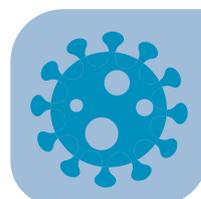
TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



di malattia (aRR=1.06, 95% CI: 0.97-1.16, $I^2 = 75\%$) non siano dissimili, il rischio di morte appare aumentato rispetto alla popolazione generale (1.30, 95% CI: 1.09-1.56, $I^2 = 76\%$). Tuttavia, molti degli studi condotti fanno riferimento a periodi pre-vaccinali e in assenza di terapie precoci e non considerano come i vaccini attualmente approvati siano sicuri ed efficaci con risposte sovrapponibili alla popolazione generale in persone con conta dei linfociti CD4 superiore alle 200 cellule/mm³.

I pazienti affetti da neoplasie sono ad incrementato rischio di esito sfavorevole dopo infezione da SARS-CoV-2. Come recentemente documentato da una metanalisi di studi osservazionali che ha incluso 81 studi contenenti 61.532 soggetti, è stato stimato un rischio relativo di morte per COVID-19 di 1.69 (95% CI, 1.46-1.95; $P < .001$; $I^2 = 51.0\%$) nei soggetti con cancro una volta *matched* per età e sesso alla nascita. Tale probabilità era aumentata soprattutto nei soggetti più giovani, notoriamente a minor rischio di forme gravi di COVID-19, e nei soggetti affetti da neoplasia polmonare ed ematologica. In un'altra metanalisi, condotta su 57 *case series* (63.413 pazienti) e 230 pazienti con dati individuali di neoplasia, è stato stimato un rischio relativo di morte rispetto alla popolazione generale di 1.44 (95% CI 1.19-1.76). Ad alto rischio a seguito di infezione da SARS-CoV-2 sono anche i soggetti con neoplasie ematologiche, con stime di mortalità nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 del 34%. Inoltre, i soggetti sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche hanno *outcome* sfavorevoli a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 con una elevata mortalità [19% (95% CI 0.15–0.24, $I^2 = 76\%$, $n = 373/2.031$) nei soggetti ospedalizzati che, come stimato da una recente metanalisi, è del 17% (95% CI 0.12-0.24, $I^2 = 78\%$, $n = 147/904$) nel trapianto autologo e del 21% (95% CI 0.16-0.25, $I^2 = 60\%$, $n = 231/1.103$) in quello eterologo. Quanto ai soggetti sottoposti a trapianto di organo solido, una metanalisi condotta su 31 studi osservazionali includenti 5.759 soggetti sottoposti a trapianto e 584.616 soggetti della popolazione generale con infezione da SARS-CoV-2, non ha osservato differenze in termini di mortalità a 30 giorni (OR: 1.13; 95% CI, 0.94-1.35; $I^2 = 33.9\%$). Tuttavia, nello stesso studio i soggetti sottoposti a trapianto di organo solido erano a maggior rischio di accesso in terapia intensiva (OR: 1.56; 95% CI, 1.03-2.63) così come di insufficienza renale acuta (OR: 2.50; 95% CI, 1.81-3.45).

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



Un'altra tipologia di soggetti a rischio di forme gravi di COVID-19 riguarda i **pazienti affetti da insufficienza renale cronica**. Secondo quanto riportato in una metanalisi del 2021 che ha incluso 348 studi (382.407 soggetti con COVID-19 affetti da insufficienza renale) l'incidenza di COVID-19 era maggiore nei soggetti dializzati (105 per 10.000 persone-settimana) rispetto ai pazienti con insufficienza renale cronica non dializzati (16 per 10.000 persone-settimana). In aggiunta i soggetti con insufficienza renale cronica erano più a rischio di morire (32 per 1.000 persone-settimana) rispetto ai soggetti senza insufficienza renale cronica (*incidence rate ratio*, 10.26; 95% CI, 6.78-15.53).

Indicazioni di gestione terapeutica

Nelle categorie di individui sopra menzionati come fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19 vi sono differenti fasi di possibile intervento considerando la storia naturale dell'infezione da SARS-CoV-2:

- profilassi vaccinale mediante ciclo primario e successive dosi booster;
- profilassi pre-esposizione mediante anticorpi monoclonali in soggetti immunodepressi (con scarsa o assente risposta anticorpale alla vaccinazione) e in soggetti in cui la vaccinazione è controindicata;
- terapia precoce dell'infezione mediante anticorpi monoclonali o farmaci antivirali.

Nei pazienti fragili, il vantaggio dell'anticorpo monoclonale rispetto ai farmaci antivirali è quello di bloccare l'ingresso del virus prima dell'entrata nella cellula dell'ospite, e di indurre potenzialmente l'attività citotossica anticorpo-dipendente nel caso le cellule vengano infettate. Gli ulteriori vantaggi della terapia con anticorpi monoclonali riguardano la possibilità di essere utilizzati anche in soggetti con politerapia in quanto le interazioni farmacologiche sono pressoché assenti. Infatti, i soggetti immunocompromessi e quelli ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19 sono frequentemente in trattamento con più farmaci per il trattamento di comorbidità, con rischio di potenziali e complesse interazioni farmacologiche che possono causare gravi effetti collaterali o ridurre l'effetto terapeutico

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



dei farmaci. L'impiego di anticorpi monoclonali, che per dimensioni non sono passibili di escrezione renale, risulta utile nei soggetti con compromissione della funzione renale e, in modo particolare, nei soggetti con grave compromissione renale (eGFR <30 ml/min) nei quali non possono essere utilizzati la maggior parte degli antivirali attualmente licenziati per il trattamento precoce dell'infezione da SARS-CoV-2. Infine, la modifica della composizione strutturale di alcuni di questi anticorpi consente di estenderne l'emivita fino a rappresentare un valido strumento di immunoprofilassi passiva protratta nel tempo fino a sei mesi.

Gli anticorpi monoclonali attualmente disponibili in Italia per l'utilizzo in soggetti con infezione da SARS-CoV-2 sono sotrovimab e tixagevimab-cilgavimab. Entrambi possono essere utilizzati per il trattamento precoce dell'infezione da SARS-CoV-2, mentre solo tixagevimab-cilgavimab può essere utilizzato come profilassi pre-esposizione nei soggetti ad alto rischio per una evoluzione sfavorevole dell'infezione da SARS-CoV-2.

Sotrovimab e tixagevimab-cilgavimab sono l'espressione delle due principali strategie che l'industria farmaceutica ha attuato al fine di contrastare gli effetti della rapida evoluzione di SARS-CoV-2 che, con lo sviluppo di nuove varianti che presentano multiple mutazioni nella regione codificante la proteina *spike*, ha reso purtroppo sempre meno efficaci gli anticorpi monoclonali disponibili in termini di capacità neutralizzante.

La prima strategia – rappresentata dall'associazione tixagevimab-cilgavimab – prevede l'utilizzo di una combinazione di due anticorpi monoclonali diretti verso epitopi diversi della proteina *spike*, che rende poco probabile lo sviluppo di mutazioni di resistenza contemporaneamente presenti sui diversi epitopi; la seconda – realizzata con sotrovimab – contempla l'utilizzo di anticorpi monoclonali verso epitopi altamente conservati per i quali una mutazione che conferisca resistenza risulti essere poco probabile.

L'acquisizione di mutazioni intra-ospite nella regione *spike* è stata osservata durante trattamento con sotrovimab in soggetti con infezione da Omicron BA.1, BA.1.1 e BA.2 a sette giorni dall'infusione dell'anticorpo monoclonale. Osservazioni simili sono state fatte anche per la combinazione tixagevimab-cilgavimab in soggetti con infezione dalla variante Omi-

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



cron BA.2. Inoltre, le sottovarianti BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1, BQ.1.1 e XBB (inclusa XBB.1.5) sono verosimilmente parzialmente resistenti a tixagevimab-cilgavimab. Tale perdita di efficacia è stata predetta sulla base delle mutazioni amminoacidiche che conferiscono resistenza a tali anticorpi *in vitro* in studi di sieroneutralizzazione. Da notare che il saggio *in vitro* che valuta la sensibilità di un ceppo virale ad un anticorpo monoclonale non è esente da limiti (mancata standardizzazione, assenza di un cut-off, scarsa riproducibilità e suscettibilità dell'anticorpo alle colture cellulari utilizzate), nonostante rappresenti sicuramente un utile e veloce strumento per testare l'efficacia di un trattamento.

Tenuto conto di tutte queste considerazioni, i dati amministrativi provenienti da database americani e inglesi nel periodo settembre 2021- luglio 2022 mostrano infatti che sotrovimab mantiene un'*effectiveness* nei confronti delle varianti circolanti al momento dello studio (Delta, Omicron BA.1, BA.2 e BA.5) sia nei confronti del rischio di ospedalizzazione che di morte. Anche per quanto riguarda l'anticorpo monoclonale tixagevimab-cilgavimab in profilassi pre-esposizione diversi studi osservazionali ne suggeriscono il mantenimento dell'*effectiveness* in presenza di varianti Omicron BA.1 e BA.2.

In conclusione, i dati provenienti da studi di *real world* suggeriscono la necessità di continuare a raccogliere informazioni riguardo l'*effectiveness* degli anticorpi monoclonali in profilassi pre-esposizione e nel trattamento precoce di soggetti fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19. Il mantenimento di *effectiveness* osservato *in vivo*, nonostante la ridotta capacità neutralizzante osservata *in vitro* verso alcune sottovarianti Omicron, suggerisce la necessità di ulteriori studi che consentano di chiarire i meccanismi biologici sottostanti a quanto osservato in pratica clinica. Gli anticorpi monoclonali rimangono quindi una valida opzione in quei soggetti fragili in cui gli antivirali risultino controindicati. Infine, lo sviluppo di nuovi anticorpi monoclonali diretti verso regioni altamente conservate della proteina *spike* di SARS-CoV-2 potrebbe consentire di superare le attuali problematiche legate alla rapida evoluzione virale garantendo ulteriori opzioni terapeutiche a soggetti fragili e ad elevato rischio di progressione verso forme gravi di COVID-19.

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE



Lecture consigliate

1. **Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al.** Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1532-1546.
2. **Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al.** Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022;399:1303-1312.
3. **Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al.** BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022;608:593-602.
4. **Yamasoba D, Kosugi Y, Kimura I, et al.** Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):942-943.
5. **Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al.** Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med.* 2020;383:2291-2293.
6. **Wang C, van Haperen R, Gutiérrez-Álvarez J, et al.** A conserved immunogenic and vulnerable site on the coronavirus spike protein delineated by cross-reactive monoclonal antibodies. *Nat Commun.* 2021;12:1715.
7. **Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al.** Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat. Med.* 2022;28:1297-1302.
8. **VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al.** An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat. Med.* 2022;28:490-495.
9. **Cheng MM, Reyes C, Satram S, 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.
10. **Kaminski H, Gigan M, Vermorel A, et al.** COVID-19 morbidity decreases with tixagevimab-cilgavimab preexposure prophylaxis in kidney transplant recipient nonresponders or low-vaccine responders. *Kidney Int.* 2022;102(4):936-938.
11. **Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, et al.** Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2023;76:e126-e132.
12. **Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al.** Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022;22:3130-3136.
13. **Vellas C, Trémeaux P, Del Bello A, et al.** Resistance mutations in SARS-CoV-2 omicron variant in patients treated with sotrovimab. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(9):1297-1299.
14. **Vellas C, Kamar N, Izopet J.** Resistance mutations in SARS-CoV-2 omicron variant after tixagevimab-cilgavimab treatment. *J Infect.* 2022;85(5):e162-e163.
15. **Cao Y, Jian F, Wang J, et al.** Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature.* 2023;614:521-529.
16. **Zheng B, Green ACA, Tazare J, 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.
17. **Patel V, Yarwood MJ, Levick B, 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. *medRxiv.* 2022.11.28.22282808.

TRATTAMENTO PRECOCE CON **ANTICORPI MONOCLONALI**
NEL **PAZIENTE FRAGILE** O AD ALTO RISCHIO
CON INFEZIONE DA **SARS-CoV-2**:
QUALI EVIDENZE E INDICAZIONI PRATICHE

