



ANALYSIS OF THE SAFETY PROFILE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST SARS-CoV-2

Analisi del profilo di sicurezza degli anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2

Giulia Loiacono, Letizia Fulceri, Fortunato Pititto

Stage svolto presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) Lecce, Italia

Keywords

SARS-CoV-2 infection
Viral variants
Oxygen saturation
decreased
Monoclonal antibodies

Abstract

Background In the fight against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), monoclonal antibodies (mAbs) represent a key strategy for the prevention and rapid treatment of COVID-19.

Aims and Methods In collaboration with the Special Continuity Care Units (USCA) of the Local Health Authority (ASL) of Lecce, 177 mAb treatments against SARS-CoV-2 were monitored in the period 01/12/2021 - 31/01/2022. Based on a clinical case, in order to investigate the reported adverse drug reaction (ADR), the safety profile of mAbs in clinical use was analysed and the reporting frequencies of the Preferred Term (PT) "decreased oxygen saturation" were assessed. In the Italian pharmacovigilance network, the ICSRs (Individual Case Safety Reports) reported for bamlanivimab/etesevimab were 67. The PT "decrease in oxygen saturation" had a frequency of 3.6%. After that, the safety profile in international networks was assessed. The data of 4 monoclonal antibodies (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab) were extrapolated from 3 different pharmacovigilance databases (Vigibase, the WHO database; EudraVigilance, the European database, managed by the EMA; and FAERS, the American database, managed by the FDA) also covering a longer period. We calculated the Reporting Odds Ratio (ROR) for bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab and sotrovimab using FAERS.

Results For bamlanivimab/etesevimab the most frequent PTs were "dyspnoea" (Vigibase) and "infusion-related reaction" (FAERS); for casirivimab/imdevimab they were "infusion-related reaction" (Vigibase and FAERS) and "pyrexia" (EudraVigilance); for sotrovimab they were "pyrexia" (Vigibase and EudraVigilance) and "infusion-related reaction" (FAERS); for regdanvimab they were "pyrexia" (Vigibase and EudraVigilance). The PT "reduced oxygen saturation" had a nearly double reporting rate in Vigibase compared to FAERS for bamlanivimab/etesevimab; casirivimab/imdevimab had similar reporting rates in the 3 databases; sotrovimab had variable reporting rates in the 3 databases; regdanvimab had higher reporting rates in EudraVigilance than in Vigibase (however, the number of ICSRs in the two databases was low). The results showed statistically significant ROR values for all the three monoclonal antibodies reported in FAERS.

Conclusions The certain nature of the ADR (Adverse Drug Reaction) "decreased oxygen saturation" is impossible to establish, as it may depend on the type of mAb, on an incorrect differential diagnosis or on therapeutic failure. However, further studies are needed for an in-depth analysis with clinical evaluations, epidemiological studies, and active surveillance. It would be useful to undertake a process of continuous surveillance of emerging SARS-CoV-2 variants, rapid sequencing screening for SARS-Cov-2 positive molecular swabs, monitoring of mAb therapy, through genomic surveillance of patients.

Corrispondenza: Giulia Loiacono. E-mail: giulia.loiacono38@gmail.com

Introduzione

Il virus SARS-CoV-2 e la successiva pandemia di COVID-19 hanno comportato un onere significativo sulla salute pubblica a livello globale; da qui l'urgente necessità di strategie terapeutiche efficaci [1]. Le caratteristiche cliniche e i sintomi del COVID-19 includono: difficoltà respiratorie, affaticamento, febbre, malessere e perdita dell'olfatto, che possono evolvere in polmonite interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto. Il tasso di letalità è più alto negli anziani, in particolare se con comorbidità e malattie croniche polmonari, cardiovascolari, oncologiche, diabete e obesità [2]. I primi trattamenti specifici disponibili per SARS-CoV-2 sono stati gli anticorpi monoclonali (mAb).

La maggior parte degli anticorpi sono isolati o derivati da anticorpi neutralizzanti (nAb) COVID-19, mentre casirivimab e imdevimab sono derivati da trattamenti contro l'Ebola.

La posizione di EMA e di FDA rispetto ai quattro trattamenti a base di anticorpi monoclonali

Per quanto riguarda il bamlanivimab e l'etesevimab, l'EMA (*European Medicine Agency*) ha concluso la revisione in corso dei due anticorpi sviluppati da Eli Lilly Netherlands BV, dopo che la società ha informato l'Agenzia che si sarebbe ritirata dallo studio. La *rolling review*, strumento regolatorio utilizzato dall'EMA per accelerare la valutazione di un medicinale durante un'emergenza sanitaria pubblica come quella di COVID-19, è iniziata l'11 marzo 2021; la società si è ritirata il 29 ottobre 2021 [32]. Casirivimab/imdevimab (Ronapreve) ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) valida in tutta l'Unione Europea (UE) il 12 novembre 2021, così come regdanvimab (Regkirona).

Sotrovimab (Xevudy) ha ricevuto l'AIC valida in tutta l'UE il 17 dicembre 2021.

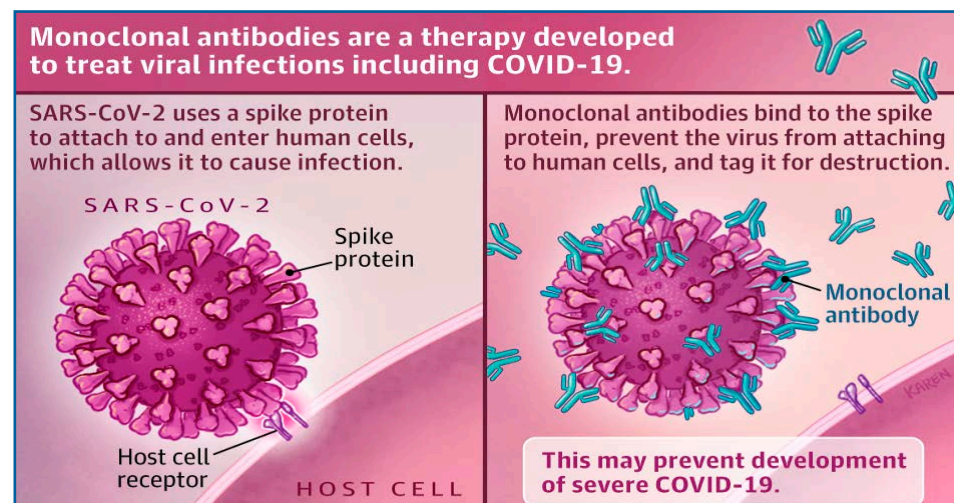
Invece l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha autorizzato casirivimab/imdevimab a novembre 2020, bamlanivimab/etesevimab a febbraio 2021 e sotrovimab a maggio 2021. Regdanvimab non è stato ancora autorizzato.

Aspetti strutturali delle proteine associate a SARS-CoV-2 e interazioni con gli anticorpi

Il virus SARS-CoV-2 è composto da quattro proteine strutturali, di cui la glicoproteina spike (S) è fondamentale per l'attacco virale, la fusione e l'ingresso e quindi è un bersaglio chiave per anticorpi e vaccini (**Figura 1**).

Strutturalmente, la proteina spike è un omotrimerico con ciascun monomero costituito da due subunità (S1 e S2). S1 contiene il dominio N-terminale (NTD) e il dominio di legame del recettore (RBD), che media l'interazione con ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2), mentre S2 media la fusione della membrana. RBD lega ACE2 direttamente sulla cellula ospite, che è un recettore cellulare espresso dal polmone, dal tratto gastrointestinale (GI) e dalle cellule della mucosa nasale. Le sostituzioni di amminoacidi e i cambiamenti strutturali in questo dominio possono indebolire signifi-

Figura 1 Legame degli anticorpi monoclonali alla proteina spike (modificata da [3])



cativamente il suo legame con gli anticorpi originali prodotti in seguito alla somministrazione degli attuali vaccini o indotti dalle terapie anticorpali esistenti. Le mutazioni nell'RBD, che migliorano il legame con ACE2 e indeboliscono il legame con molti anticorpi, rappresentano potenziali minacce all'efficacia dei vaccini e delle terapie anticorpali. Sebbene l'RBD sia uno dei principali bersagli dei nAb, già in uso clinico e in fase di sviluppo, ulteriori bersagli sono il dominio N-terminale (NTD) della subunità S1 e la subunità S2, che potrebbero offrire ulteriori possibilità per nuove combinazioni di nAb. La maggior parte delle mutazioni risiedono nel supersito antigenico in NTD e in RBD. La disponibilità di una gamma di terapie per colpire diversi epitopi virali aumenta le opzioni di trattamento qualora la selezione di nuove varianti virali riduca l'efficacia dei nAb nell'uso clinico [4].

Attualmente, la maggior parte dei trattamenti a base di anticorpi è stata efficace nei pazienti con SARS-CoV-2. Tuttavia, ci sono ancora sfide significative nella verifica dell'indipendenza e la necessità di un'ulteriore valutazione clinica [5]. Diversi studi hanno contribuito all'attuale comprensione di come le mutazioni nella proteina spike SARS-CoV-2 influiscano sulla neutralizzazione. Tali mutazioni potrebbero indebolire il legame tra la proteina spike di SARS-CoV-2 e gli anticorpi e, quindi, ridurre l'efficienza e l'efficacia dei vaccini e delle terapie anticorpali esistenti. I virus possono sviluppare resistenza ai nAb sia per la naturale evoluzione del virus (cioè per la pressione selettiva esercitata dal sistema immunitario ospite in assenza di trattamento farmacologico), sia per la pressione selettiva del trattamento durante la replicazione virale [6].

Le strategie per ridurre al minimo il rischio di mutanti di fuga includono il targeting di regioni altamente conservate del picco virale o l'utilizzo di cocktail di nAb piuttosto che di trattamenti in monoterapia. L'approccio di combinazione multi-farmaco, in cui più nAb legano epitopi distinti, ha dimostrato di ridurre al minimo la generazione *de novo* di mutanti di fuga durante gli esperimenti di commutazione in vitro, rispetto alla rapida selezione di varianti resistenti sotto pressione dall'uso di un singolo nAb [7].

Sono stati proposti studi di modellizzazione molecolare per descrivere l'interazione tra la proteina spike e il recettore ACE2, che considerano l'energia di legame libera (BFE) tra queste due proteine proporzionale all'infettività di diverse varianti di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti. Con questi modelli strutturali è possibile simulare e stimare le variazioni di infettività di una variante SARS-CoV-2 rispetto al primo ceppo SARS-CoV-2 depositato in GenBank (numero di accesso: NC 045512.2). In particolare, un cambiamento positivo nel BFE indotto dalla mutazione della proteina spike e ACE2 indica che questa mutazione aumenterebbe l'infettività SARS-CoV-2, mentre un cambiamento negativo indotto da mutazione nel BFE rivela la possibilità di indebolimento trasmissibile e infettivo [8]. Pertanto, l'impatto delle varianti sul dominio RBD di SARS-CoV-2, per quanto riguarda l'infettività, può essere previsto stimando i loro cambiamenti di BFE. Sempre da questi modelli, emerge che gli anticorpi che si sovrappongono di più con ACE2 sono influenzati in modo più significativo dalle mutazioni. Ad esempio, in base al loro allineamento 3D, etesevimab, regdanvimab, casirivimab, che competono direttamente con ACE2, hanno grandi cambiamenti di BFE indotti da cinque mutazioni. Anticorpi che si sovrappongono parzialmente con ACE2 in termini di dominio di legame, ad esempio bamlanivimab, hanno solo pochi cambiamenti significativi nel BFE; imdevimab, che si lega all'altro lato del RBD, mostra lievissime variazioni per tutte le mutazioni [8].

Sviluppo di mutazioni e resistenza ai trattamenti con anticorpi monoclonali

C'è stata una notevole evoluzione di SARS-CoV-2 sin dalla sua comparsa iniziale. La replicazione di un virus a volte porta a mutazioni nella sequenza amminoacidica delle proteine virali e il virus viene definito una "variante" di quello originale. Ad oggi, sono state identificate centinaia di varianti di COVID-19 in tutto il mondo. Ogni cambiamento è monitorato costantemente, in modo da poter intervenire tempestivamente per prevenirne la diffusione, poiché le mutazioni nella proteina spike del virus consentono loro di diffondersi più facilmente e causare malattie più gravi.

La maggior parte delle mutazioni sono sostituzioni di singoli amminoacidi nel dominio RBD [9].

Di seguito vengono riportate tutte le varianti definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) preoccupanti - "*variants of concern*" (VOC) - per la loro associazione con

una maggiore trasmissibilità, con una descrizione della capacità neutralizzante degli anticorpi monoclonali sulla base dei citati studi modellistici e di altri studi [8, 10]:

- Variante alfa (variante VOC 202012/01, nota anche come B.1.1.7) identificata per la prima volta nel Regno Unito. La mutazione N501Y sul dominio RBD porta a una maggiore trasmissibilità e gravità dei sintomi. Tuttavia, l'effetto neutralizzante degli anticorpi terapeutici viene mantenuto.
- Variante gamma (Variante P.1) originaria del Brasile. Ha tre mutazioni sul dominio RBD (K417T, E484K e N501Y). Studi di modellizzazione molecolare riportano che la capacità neutralizzante di casirivimab è moderatamente influenzata da K417N ed E484K, mentre per imdevimab l'impatto della mutazione è meno significativo. Regdanvimab può ancora mantenere la sua capacità neutralizzante. La resistenza al bamlanivimab sarebbe dovuta alla sostituzione dell'E484K. La combinazione di bamlanivimab ed etesevimab è meno efficace contro questa variante, poiché quest'ultimo nAb ha un'attività altamente ridotta a causa della sostituzione K417N [1].
- Variante Beta (Variante 501Y.V2, nota anche come B.1.351) identificata in Sud Africa. La variante Beta differisce dalla variante Gamma solo in una mutazione sul dominio RBD, ovvero K417N. Le considerazioni sull'efficacia del legame anticorpale sono simili a quelle descritte per Gamma. Le capacità neutralizzanti di bamlanivimab e casirivimab sono completamente o marcatamente abolite, mentre imdevimab rimane attivo [11].
- Variante Delta (variante VUI-21APR-01, nota anche come B.1.617) rilevata per la prima volta in India. Questa variante ha due mutazioni sul dominio RBD (L452R e T478K). Studi di modellistica molecolare riportano che L452R ha un impatto significativo sulla neutralizzazione per regdanvimab e bamlanivimab e un lieve impatto sugli altri; la mutazione T478K ha un impatto positivo su quasi tutti gli anticorpi conosciuti, ma rafforza fortemente il legame della proteina S e ACE2.
- Variante Omicron (Variante B.1.1.529) rilevata per la prima volta in Sud Africa il 24 novembre 2021. Attualmente predominante in Italia ed Europa.

Altre varianti studiate sono:

- La variante Epsilon (B.1.427/429), rilevata per la prima volta in California, negli Stati Uniti. La mutazione L452R ha un impatto negativo sulla neutralizzazione del regdanvimab, ma un impatto minimo sulla neutralizzazione da parte delle due combinazioni di anticorpi. L452R riduce la capacità di bamlanivimab, che può essere mostrata dalla previsione e dal report dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC). È interessante notare che dato il lieve impatto sull'efficacia della combinazione di anticorpi bamlanivimab ed etesevimab indica che etesevimab domina il processo di legame.
- La variante Iota (B.1.526) è stata studiata considerando solo E484K e si è rapidamente diffusa a New York, Stati Uniti. Riduce la neutralizzazione di casirivimab e bamlanivimab. Sulla base delle nostre previsioni, l'impatto su casirivimab può essere ridotto se nel trattamento viene utilizzato anche imdevimab.
- La variante Kappa (B.1.617.1), rilevata per la prima volta in India, presenta due mutazioni nel dominio RBD (L452R e E484Q). Ha la mutazione L452R condivisa con le varianti Delta ed Epsilon. La mutazione E484Q è diversa dalle altre e, secondo la previsione del BFE, ha un impatto negativo sugli anticorpi casirivimab e bamlanivimab. Simile a E484K, la combinazione di anticorpi Regeneron (Ronapreve: casirivimab e imdevimab) può ridurre l'impatto negativo della variante Kappa su casirivimab.
- La variante B.1.1.222 (B.1.1.222) coinvolge la mutazione T478K nel dominio RBD e presenta una variazione positiva del BFE maggiore sul dominio di legame ACE2 e di legame del recettore (RBD). Tuttavia, ha effetti minori sugli anticorpi esistenti.

Precedenti studi in vitro hanno dimostrato che i mAb possono indurre la produzione di varianti SARS-CoV-2 con la mutazione E484K e/o Q493R/K [12-14].

Bamlanivimab/etesevimab

Bamlanivimab è stato sviluppato da anticorpi contro SARS-CoV-2 *wild type* [15]. L'etesevimab è isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti convalescenti in fase iniziale di COVID-19 e ottimizzato sulla base di una versione iniziale del virus SARS-CoV-2 [8].

Bamlanivimab lega un epitopo sul dominio di legame del recettore (RBD), coprendo 7 delle circa 25 catene laterali osservate per formare un contatto con ACE2. Etesevimab lega la conformazione up/active di RBD. Bamlanivimab ed etesevimab si legano ad epitopi distinti, ma sovrapposti nell'RBD della proteina spike di SARS-CoV-2 [16].

Gli studi di fase 2 e di fase 2/3 denominati "Blocco dell'attaccamento virale e dell'ingresso cellulare con anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2" (BLAZE-1), sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di bamlanivimab in pazienti con diagnosi ambulatoriale di COVID-19 lieve o moderato. Da questi studi, l'uso del solo bamlanivimab si è rivelato sicuro nel trattamento del COVID-19, ma non ha dimostrato un chiaro beneficio. Sembra che ci siano poche o nessuna evidenza che il bamlanivimab da solo sia necessario per i benefici osservati in associazione con etesevimab e che i benefici dell'associazione possano essere dovuti esclusivamente a etesevimab. Quest'ultimo da solo dovrebbe essere testato in uno studio clinico di fase 3 nei soggetti, con e senza fattori di rischio, affetti da COVID-19 [2]. Tuttavia, non ci sono studi clinici registrati per determinare gli effetti di etesevimab da solo nella fase 2 o 3.

Sulla base dei risultati dello studio di fase 2 BLAZE-1, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per bamlanivimab nel novembre 2020 per il trattamento di individui con SARS-CoV-2 a rischio di progressione della malattia grave e/o ricovero [17].

Sfortunatamente, alcune delle mutazioni presenti nelle varianti emergenti riducono il legame e la neutralizzazione da parte di alcuni anticorpi chiave nello sviluppo clinico, inclusi bamlanivimab ed etesevimab [18]. Le varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1) di SARS-CoV-2 hanno mutazioni in K417N, E484K e N501Y, che aumentano il legame della proteina spike al recettore ACE2 rendendole più infettive di SARS-CoV-2 originale. Pertanto, queste varianti sono resistenti al bamlanivimab e all'etesevimab. Poiché queste varianti rappresentavano oltre l'11% dei casi di COVID-19 negli Stati Uniti, l'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) negli Stati Uniti è stata revocata nel giugno 2021, a favore di due terapie alternative con anticorpi monoclonali con EUA: combinazione di casirivimab e imdevimab (REGEN-COV) e sotrovimab [19].

Bamlanivimab ha anche dimostrato di non essere efficace contro la variante Delta (B.1617.2). Etesevimab perde parte della sua efficacia contro la variante Alfa rispetto all'originale SARS-CoV-2, ma rimane efficace contro la variante Delta [20].

In uno studio condotto per valutare l'efficacia clinica di bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei confronti di Alpha (noto anche come B.1.1.7, 20I/501Y.V1, VOC 202012/01) e Gamma (P.1, 20J/501Y.V3, VOC-202101/02) in pazienti ambulatoriali con COVID-19 ad alto rischio di progressione della malattia, è stato riscontrato che nei pazienti con la variante Gamma, l'associazione casirivimab/imdevimab dovrebbe essere preferita perché è associata ad un ridotto rischio di progressione della malattia.

Il principale risultato dello studio è stato che i pazienti infetti dalla variante Gamma e trattati con bamlanivimab/etesevimab avevano un rischio maggiore di ricovero o morte, rispetto a quelli che avevano ricevuto casirivimab/imdevimab [21].

In letteratura esistono diversi studi (in vivo, in vitro e in silico) che hanno analizzato la resistenza al trattamento con bamlanivimab ed etesevimab. E484, F490, Q493 e S494 sono i 4 residui di amminoacidi all'interno del motivo di legame del recettore della proteina spike che sono noti per essere critici per il legame di bamlanivimab [15]. Per quanto riguarda la variante Alfa, uno studio in vivo ha riportato che il trattamento può portare allo sviluppo di una mutazione di fuga nella proteina spike SARS-CoV-2 (Q493R), che non risponde a bamlanivimab. Il caso clinico in questione è riportato di seguito.

"A un uomo di 73 anni è stato diagnosticato un colangiocarcinoma nel febbraio 2021. In attesa della chemioterapia, si è sviluppata la sepsi ed è stato ricoverato in ospedale a Varese (Italia) il 12 aprile e gli sono stati somministrati steroidi e farmaci antimicrobici. Al momento del ricovero, il test della reazione a catena della polimerasi (PCR) a trascrizione inversa (RT-PCR) per SARS-CoV-2 in un campione di tampone nasale/oro-faringeo (NPS) ha mostrato un risultato negativo, ma lo stesso test ha mostrato un risultato positivo il 24 aprile. Dopo essersi ripreso dalla sepsi, il 25 aprile il paziente è stato trasferito all'unità di malattia del coronavirus dell'ospedale. Ha incontrato una delle categorie di pazienti fragili per l'uso di emergenza degli anticorpi monoclonali

approvati dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Il paziente era anche sieronegativo per S1/S2 IgG contro la proteina spike. Il 26 aprile, il paziente ha ricevuto una singola infusione endovenosa di bamlanivimab (700 mg) ed etesevimab (400 mg) in ospedale. La RT-PCR eseguita su un campione NPS raccolto prima dell'infusione è risultata positiva per SARS-CoV-2 e ha mostrato una soglia del ciclo (Ct) di 12. L'analisi di follow-up dei campioni NPS ha mostrato risultati positivi il 28 aprile (Ct 15) e 3 maggio (Ct 24). Il 30 aprile, la tomografia computerizzata del torace ha mostrato una progressione verso la polmonite interstiziale e al paziente è stata somministrata una ventilazione non invasiva. Non è stata eseguita alcuna infusione aggiuntiva di bamlanivimab/etesevimab e il paziente è deceduto il 14 maggio.”

Secondo le linee guida nazionali, i campioni positivi per SARS-CoV-2 erano sequenziati. Una SARS-CoV-2 RT-PCR è stata eseguita su campioni NPS utilizzando la piattaforma Alinity e misurato S1/S2 IgG utilizzando un immunodosaggio chemiluminescente. Per sequenziare il gene spike è stato utilizzato il metodo Sanger, le sequenze analizzate utilizzando NextStrain, e le sequenze depositate in GenBank. Sequenziamento del gene spike del campione NPS ottenuto il 24 aprile clade B.1.1.7 (Alpha; NextStrain clade 20I/501Y.V1; GenBank accession no. MZ157261), che all'epoca era il 94% prevalente in Italia. Tuttavia, il campione del 3 maggio ha mostrato un picco secondario A1478G nel gene della proteina spike, corrispondente alla mutazione spike Q493R, che è diventata predominante l'8 maggio (Ct 18; login GenBank # MZ157275) [15]. Poiché Q493 è anche cruciale per etesevimab per legarsi alla proteina spike, la mutazione è anche resistente a etesevimab. Le mutazioni Q493 aumentano l'affinità di legame con l'enzima ACE2. Per questo motivo, le mutazioni Q493R/K causano resistenza a bamlanivimab ed etesevimab. Questo residuo provoca anche resistenza crociata ad altri anticorpi monoclonali che non si sovrappongono al sito di legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (chiamato classe 3) [15].

Nello studio BLAZE-1, mutazioni di fuga per SARS-CoV-2 sono state riportate in circa il 6% dei pazienti trattati con placebo, mentre tra i pazienti che hanno ricevuto la dose più alta di bamlanivimab questo valore ha raggiunto circa il 10%. Il rilevamento di virus resistenti nei pazienti nel braccio placebo suggerisce che stavano circolando naturalmente. In secondo luogo, un ulteriore 4% circa dei pazienti che hanno ricevuto nAb ha sviluppato resistenza durante il trattamento [1].

Le varianti Beta e Gamma condividono le stesse mutazioni E484K e N501Y, ma sono diverse in K417N/T. Etesevimab risponde con grandi cambiamenti negativi sulle mutazioni K417N/T ed E484K, bamlanivimab ha un cambiamento negativo significativo su E484K. Le previsioni per le varianti Beta e Gamma in questo studio sono in accordo con i dati sperimentali [8].

Gli studi condotti attraverso processi di deep learning, evidenziano come le mutazioni sulla proteina S indeboliscano il legame di bamlanivimab con la proteina S e lo rendono meno competitivo con ACE2, poiché la maggior parte delle mutazioni rafforza la proteina S e il legame di ACE2. La variante Beta (E484K) e la variante Epsilon (L452R) hanno un forte effetto di fuga degli anticorpi [8].

Casirivimab/Imdevimab

L'EMA (*European Medicine Agency*) ha approvato REGEN-COV per il trattamento del COVID-19 in soggetti che non necessitano di ossigeno supplementare, ma che sono ad alto rischio di progressione al COVID-19 grave [22]. Successivamente, REGEN-COV è stato rilasciato anche all'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) dalla FDA per l'uso in emergenza come profilassi post-esposizione per COVID-19 in soggetti adulti e pediatrici ad alto rischio di COVID-19 grave, compreso il ricovero o la morte [23]. Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali umani ricombinanti, non modificati nelle regioni Fc. Si legano a epitopi distinti nel dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike del virus SARS-CoV-2. Imdevimab lega la proteina spike nel dominio RBD dal lato anteriore o inferiore sinistro, mentre casirivimab si sovrappone al sito di legame ACE2. L'interazione tra RBD e il suo recettore umano ACE2 viene impedita e di conseguenza blocca l'ingresso del virus nelle cellule [16]. In uno studio in vitro, il cocktail casirivimab/imdevimab ha neutralizzato con successo varianti della proteina spike SARS-CoV-2 contenenti mutazioni identificate da dati di

sequenza pubblicamente disponibili, nonché mutanti di fuga generati sotto pressione di selezione da casirivimab o imdevimab da soli. In particolare, il cocktail casirivimab/imdevimab non ha selezionato mutanti di resistenza in questo studio [12]. Sebbene mutazioni diverse possano in modo simile causare la fuga immunitaria dal cocktail REGEN-COV, i modelli di criceti e gli studi clinici non hanno mostrato un aumento dell'emergere di varianti [24].

Nello studio ambulatoriale del cocktail casirivimab/imdevimab (NCT04425629), la mutazione G446V è stata rilevata in tre dei 66 pazienti (4,5%) con dati di sequenziamento disponibili, inclusi due pazienti al basale, suggerendo che G446V è un mutante di resistenza circolante che potrebbe insorgere a causa della pressione di selezione degli anticorpi dell'ospite. La mutazione G446V ha mostrato una riduzione di 135 volte della suscettibilità all'imdevimab rispetto al virus wild type, ma ha mantenuto la suscettibilità al cocktail casirivimab/imdevimab. Attualmente, non ci sono dati sufficienti per sapere se alcuni nAb o cocktail di nAb avranno più o meno propensione alla selezione della resistenza rispetto ad altri [25].

Le sostituzioni E484K e K417N nei ceppi B.1.351 (variante Beta) sono anche responsabili della ridotta inibizione da parte di casirivimab, ma poiché l'altro nAb nel cocktail (imdevimab) rimane inalterato da queste mutazioni, la neutralizzazione complessiva raggiunta dal cocktail è stata ridotta di sole 5-20 volte, a seconda che sia stato utilizzato il virus variante effettivo o uno pseudovirus [11].

In particolare, uno studio in silico ha mostrato che le mutazioni K417T, N439K, G446V, E484K e F486L portano a grandi cambiamenti negativi nel BFE. I dati indicano che questa combinazione di anticorpi previene potenzialmente nuove varianti di SARS-CoV-2, in particolare per le varianti con mutazioni L452R, S477N e K501Y. In generale, parti delle mutazioni sulla proteina spike indeboliscono il legame casirivimab/imdevimab e rendono gli anticorpi meno competitivi per ACE2 [8].

Sotrovimab

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale IgG1 (mAb) che si lega ad un epitopo altamente conservato della proteina spike nel sito di legame del recettore SARS-CoV-2 [26]. È stato dimostrato che è efficace contro le varianti Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon e Iota. I dati preclinici suggeriscono che potrebbe sia bloccare l'ingresso virale nelle cellule sane, che eliminare le cellule infette legandosi ad un epitopo su SARS-CoV-2 [27]. Sotrovimab è usato sempre di più in tutto il mondo perché è uno dei pochi anticorpi monoclonali in grado di neutralizzare la variante Omicron. Sebbene le prove dell'efficacia di sotrovimab nella prevenzione del COVID-19 grave abbiano portato alla sua approvazione per l'uso di emergenza negli Stati Uniti, a Singapore, in Europa e in Canada, l'Australia è stato uno dei primi paesi a rilasciare l'approvazione normativa formale.

Tuttavia, l'uso di anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2, per colpire un singolo epitopo virale, richiede cautela a causa del rischio di rapido sviluppo di mutazioni che conferiscono resistenza dopo l'esposizione a questi anticorpi. Recentemente, ricercatori australiani hanno descritto mutazioni di resistenza a sotrovimab. Uno studio ha esaminato i primi 100 pazienti che hanno ricevuto sotrovimab presso strutture sanitarie nel distretto sanitario locale di Western Sydney nel New South Wales (Australia) durante l'epidemia di variante B.1.617.2 (Delta) tra agosto e novembre 2021. Otto pazienti (pazienti da R001 a R008) sono stati identificati con RT-PCR che erano persistentemente positivi a SARS-CoV-2 e per i quali erano disponibili campioni del tratto respiratorio ottenuti prima e dopo l'uso di sotrovimab. L'analisi genomica ha mostrato che 4 di questi 8 pazienti (pazienti da R001 a R004) hanno acquisito mutazioni sul dominio di legame del recettore precedentemente definite (E340K) entro 6-13 giorni dopo aver ricevuto sotrovimab. Una revisione retrospettiva di 11.841 genomi SARS-CoV-2 nella *Global Initiative on Sharing All Influenza Data database* (un sito per la compilazione di dati di sequenza sui virus) e riportata nel New South Wales (Australia) ha identificato 4 pazienti aggiuntivi con mutazioni nella proteina spike. In 1 paziente, il genoma SARS-CoV-2 è stato rilevato 5 giorni dopo il trattamento con sotrovimab e in un altro è stato rilevato 11 giorni dopo il trattamento. Questi dati mostrano la persistenza di SARS-CoV-2 vitale nei pazienti dopo le infusioni di sotrovimab e il rapido sviluppo di mutazioni sul gene spike associate ad un alto livello di resistenza di sotro-

vimab in vitro. Questi risultati sottolineano l'importanza della gestione degli anticorpi monoclonali, in particolare perché il sotrovimab è uno dei pochi anticorpi monoclonali con attività mantenuta contro la variante B.1.1.529 (Omicron) [26].

Regdanvimab

Regdanvimab è stato approvato all'inizio di febbraio 2021 da Celltrion. Ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionale dall'Agenzia sudcoreana per la sicurezza dei farmaci. Questa approvazione si basava sulla prima parte di uno studio globale di fase 2/3 che mostra che i tassi di progressione a COVID-19 grave sono stati ridotti del 54% per i pazienti con sintomi da lievi a moderati e del 68% per i pazienti di età pari o superiore a 50 anni [28].

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che si lega al dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike con conseguente blocco dell'ingresso cellulare e dell'infezione da SARS-CoV-2. L'anticorpo condivide un dominio di legame simile con ACE2 ed è un potente candidato per la neutralizzazione diretta di SARS-CoV-2.

Regdanvimab ha mostrato una riduzione della potenza di neutralizzazione contro la variante B.1.427/B.1.429 (Epsilon), con la mutazione L452R [29]. Invece, è in grado di neutralizzare la variante Alfa SARS-CoV-2 (B.1.17) [8].

Anticorpi monoclonali disponibili in Italia

In Italia sono attualmente disponibili cinque diversi trattamenti a base di anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2: sotrovimab, regdanvimab, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab (reso disponibile in Italia ai sensi dell'articolo 5 comma 2 del D.Lgs. 219/2006 "in caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza" - decreti ministeriali 6 febbraio 2021, 12 luglio 2021 e 26 gennaio 2022) e tixagevimab/cilgavimab. Tuttavia, quest'ultimo non è stato incluso nel progetto di studio, poiché la sua autorizzazione all'uso e all'immissione in commercio sono state recenti. Con il Decreto del Ministero della salute del 20/01/2022 è stata autorizzata la temporanea distribuzione (GU n.22 del 28-01-2022) e con Determina n. DG/344/2022 AIFA ha autorizzato l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale per il trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di una forma grave di COVID-19 (GU n.179 del 2-8-2022).

La popolazione candidata alla terapia con bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab o sotrovimab è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 kg), positivi per SARS-CoV-2, non ricoverati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi da lievi a moderati e ad alto rischio di COVID-19 grave. I possibili fattori di rischio includono quanto segue:

- età >65 anni;
- indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 , o percentile >95% per età e sesso;
- insufficienza renale cronica, inclusa la dialisi peritoneale o l'emodialisi; diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9,0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche; immunodeficienza primaria o secondaria;
- malattie cardio-cerebrovascolari (inclusa ipertensione con danno d'organo concomitante)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (es. persone con asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per motivi diversi da SARS-CoV-2);
- malattia epatica cronica;
- emoglobinopatie;
- malattie del neurosviluppo e neurodegenerative.

Condizione necessaria per la cura è che il COVID-19 sia di recente insorgenza (comunque non superiore a 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo nei soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia negativa per SARS-CoV2 e tampone molecolare positivo prolungato. Per tutti e quattro i trattamenti è necessaria una singola somministrazione ai seguenti dosaggi [30]:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1400 mg) EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) EV; la combinazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, se la somministrazione endovenosa non è fattibile e comporta un ritardo nel trattamento.
- regdanvimab (960 mg), singola infusione EV di 40 mg/kg.
- sotrovimab (500 mg) IV.

La somministrazione deve essere monitorata fino a un'ora dopo la fine dell'infusione da un operatore sanitario adeguatamente formato in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi. Per la prescrizione e il monitoraggio dei risultati dopo 30 giorni è necessario compilare un registro web AIFA.

Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzata dall'EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura d'urgenza, il paziente deve firmare anche il consenso informato. L'efficacia degli anticorpi monoclonali può essere ridotta nei pazienti con anticorpi contro SARS-CoV-2 o per alcune varianti virali; di ciò si deve tener conto nella scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale.

Sulla base dei dati disponibili al momento dello studio, per tre dei trattamenti a base di anticorpi monoclonali disponibili in Italia, si riporta di seguito l'efficacia contro le *variants of concern* (VOC) di SARS-CoV-2, definite come varianti preoccupanti per la sanità pubblica, in relazione ad un cambiamento in termini di aumentata trasmissibilità e/o virulenza (**Tabella 1**).

Tabella 1 Efficacia *in vitro* rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia, secondo IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) [31].

EFFICACIA IN VITRO RISPETTO ALLE VOC CIRCOLANTI DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI DISPONIBILI IN ITALIA			
VARIANTI (WHO label/ Pangolineage)	Bamlanivimab + etesevimab	Casirivimab+ imdevimab (Ronapreve)	Sotrovimab (Xevudy)
Omicron B.1.1.529	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante conservata
Delta B.1.617.2	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Range P.1	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Beta B.1.351	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Alpha B.1.1.7	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata

Obiettivi

Dopo aver esaminato il caso clinico (**Box 1**), si è voluto approfondire la frequenza di segnalazione del *Preferred Term* (PT) "riduzione della saturazione di ossigeno" per bamlanivimab/etesevimab, allargando quindi l'indagine all'analisi dei PT maggiormente segnalati nei tre diversi database per tutti i farmaci mAb antivirali in uso clinico, al fine di meglio comprendere il profilo di sicurezza dei farmaci in questione.

Box 1 Riduzione della saturazione di ossigeno dopo somministrazione di bamlanivimab/etesevimab.

"Un uomo di 48 anni, non vaccinato e il cui unico fattore di rischio clinico era l'obesità (peso 110 kg, altezza 1,79 m, BMI 34,3 kg/m², obesità classe 1), è risultato positivo al tampone molecolare per SARS-CoV-2 il secondo giorno dall'inizio dei sintomi. Questi ultimi comprendevano per il primo giorno affaticamento, rinorrea e tosse produttiva; per il secondo giorno dolori articolari e nausea. Il terzo giorno era presente febbre (T max 37,5°C) e il paziente ha iniziato la terapia con ibuprofene 800 mg x 2v/die e sciroppo a base di destrometorfano e guaifenesina, ottenendo un miglioramento della sintomatologia dal giorno successivo.

Il quarto giorno il paziente è stato assistito dal servizio Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), con contatto telefonico, presentando lieve tosse e congestione nasale e diarrea. I parametri misurati in quell'occasione erano normali (FC 96 bpm, saturazione di O₂ nell'aria ambiente 98% e TC 36,3°C).

Il quinto giorno dall'inizio dei sintomi il paziente è stato visitato. I parametri erano nuovamente nella norma (PA 130/80 mmHg, HR 75 bpm, FR 16 a.rm, TC 37°C, SpO₂ aria ambiente 98%, SpO₂ dopo walking test (6 mwt) 97%), cute normocromica, buone condizioni nutrizionali e idratazione, diuresi valida, alvo regolare, sistema

cardiovascolare e sistema nervoso (SN) esenti da patologie acute. Persistevano congestione nasale e tosse scarsamente produttiva. L'esame obiettivo cardiaco, addominale e toracico non aveva mostrato riscontri patologici. In particolare, all'esame toracico presentava murmure vescicolare normo trasmesso e assenza di rumori patologici. Alla percussione suono polmonare chiaro.

È stata aggiunta alla terapia azitromicina 500 mg (1 cp/die per 3 giorni) ed il paziente è stato candidato per la terapia con anticorpi monoclonali. Il trattamento bamlanivimab/etesevimab è stato somministrato nella mattina della settima giornata.

Circa 15-18 ore dopo la somministrazione dell'anticorpo monoclonale il paziente ha manifestato un episodio febbrile con una TC a 40°C.

L'ottavo giorno è stata effettuata una visita di controllo, che ha rivelato un improvviso e repentino peggioramento delle condizioni di salute. In particolare, la saturazione di ossigeno oscillava tra il 78 e l'82%, nello standard i restanti parametri FR 18 a.rm, TC 36,8°C, HR 100 bpm, PA 120/80 mmHg. La tosse era più frequente rispetto alla visita precedente ed era insorta una lieve nausea, mentre la congestione nasale si era attenuata. L'esame obiettivo toracico evidenziava un murmure vescicolare più aspro. Il paziente è stato quindi ricoverato nel reparto di Pneumologia con successiva diagnosi di "polmonite da SARS-CoV-2" ed è risultato negativo al test SARS-CoV-2 in ventisettesima giornata.

Il tampone è stato sequenziato ed è stata identificata la variante Delta (B.1.617.2.121)."

Metodi

In collaborazione con il servizio USCA dell'ASL Lecce sono state monitorate le terapie con anticorpi monoclonali attivi contro SARS-COV-2, nel periodo dicembre 2021 - gennaio 2022. In totale, in tale periodo sono state effettuate 177 terapie con anticorpi monoclonali. I medici afferenti al servizio USCA hanno monitorato lo stato clinico dei pazienti, provvedendo alla segnalazione delle ADR.

Tra le segnalazioni effettuate, un caso clinico è stato oggetto di interesse e di stimolo per l'analisi sui database Vigibase, EudraVigilance e FAERS, per evidenziare le SOC e i PT riportati più frequentemente per gli anticorpi monoclonali in uso (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab). Attraverso questi database, i dati sono stati estrapolati e confrontati tra loro. Successivamente, sono stati ricercati e analizzati gli studi presenti in letteratura riguardanti la resistenza ai trattamenti e lo sviluppo di varianti.

A dicembre 2021 sono stati somministrati 93 anticorpi, di cui 77 trattamenti con bamlanivimab/etesevimab, 15 con casirivimab/imdevimab e 1 con sotrovimab, mentre a gennaio 2022 84 anticorpi, di cui 43 con bamlanivimab/etesevimab, 11 con casirivimab/imdevimab e 30 con sotrovimab. Non sono state effettuate somministrazioni con regdanvimab.

Per l'analisi e l'estrapolazione dei dati sono stati utilizzati:

- Vigibase: database dell'OMS, coordinato dal Centro di monitoraggio di Uppsala; è un sistema contenente gli ICSR presentati dagli Stati membri partecipanti registrati nel programma internazionale di monitoraggio dei farmaci dell'OMS.
- EudraVigilance: database europeo, coordinato dall'EMA; è un sistema di elaborazione e gestione dati per la segnalazione e la valutazione di sospette reazioni avverse a medicinali che sono stati autorizzati o studiati in sperimentazioni cliniche nello Spazio Economico Europeo (SEE).
- FAERS: database americano, coordinato dalla FDA; è un sistema di sorveglianza post-marketing per tutti i farmaci e i biologici terapeutici approvati.

I database consentono di acquisire informazioni sulle frequenze di segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci in modo open (modalità *Dashboard*).

Sia in Vigibase che in EudraVigilance e FAERS, vengono riportati il numero totale di ICSR, la divisione per SOC (*System Organ Class*) e PT. EudraVigilance e FAERS mostrano dati più dettagliati rispetto a Vigibase. FAERS permette anche una ricerca dei report a partire dalla reazione avversa al farmaco (ADR).

In ogni database è stata eseguita una ricerca degli ICSR degli anticorpi monoclonali. Sono stati scaricati il numero totale di ICSR, le frequenze di segnalazione per SOC e per il PT "riduzione della saturazione di ossigeno" (versione inglese).

Le frequenze di segnalazione sono state aggiornate al 06/03/2022 per Vigibase, 05/03/2022 per EudraVigilance, 25/02/2022 per FAERS.

In Vigibase, EudraVigilance e FAERS, gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab hanno riportato un numero di ICSR più elevato nel 2021. Sotrovimab ha riportato un numero di ICSR più elevato nel 2022. Questi dati sono stati influenzati dai tempi differenti di autorizzazione all'uso dei trattamenti (bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab hanno ricevuto un'autorizzazione antecedente rispetto a sotrovimab) e il loro utilizzo è stato condizionato dalla diffusione di varianti, in funzione delle quali è stato somministrato maggiormente un anticorpo monoclonale rispetto ad un altro (**Tabella 1**). Bamlanivimab/etesevimab non è stato segnalato in EudraVigilance perché EMA ha concluso la revisione continua (iniziata l'11 marzo 2021) dopo che la società ha informato l'Agenzia che si sarebbe ritirata dal processo (ritiro della società il 29 ottobre 2021).

Inoltre, è stato calcolato il *Reporting Odds Ratio* (ROR) per il PT "riduzione della saturazione di ossigeno" per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab utilizzando i dati dal FAERS. Per calcolare il ROR sono state estrapolate le frequenze del PT "riduzione della saturazione di ossigeno" e le altre ADR per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab e per gli altri farmaci. Il ROR delle segnalazioni è stato calcolato utilizzando una tabella 2x2.

Risultati

Analizzando i dati sui trattamenti degli anticorpi monoclonali presso l'ASL Lecce, è stato riscontrato che a dicembre 2021, la somministrazione di bamlanivimab/etesevimab era circa l'83%, rispetto agli altri due anticorpi monoclonali (casirivimab/imdevimab circa il 16%; sotrovimab circa l'1%).

A gennaio 2022 la percentuale di soggetti trattati con bamlanivimab/etesevimab era ridotta (circa il 51%), mentre aumentava quella di sotrovimab (circa 36%); la combinazione casirivimab/imdevimab era più o meno costante (~13%). I dati erano in accordo con le nuove evidenze emerse in merito alla circolazione delle varianti in Italia e all'efficacia del trattamento con bamlanivimab/etesevimab.

I medici dell'USCA, preposti alla valutazione clinica domiciliare dei pazienti COVID-19, hanno segnalato i pazienti con le caratteristiche necessarie alla somministrazione di anticorpi monoclonali e ne hanno monitorato la risposta clinica, potendo così segnalare anche le reazioni avverse a questi farmaci.

Nella rete italiana, gli ICSR (*Individual Case Safety Report*) riportati per bamlanivimab/etesevimab sono stati 67, con una frequenza del 3,6% del PT "riduzione della saturazione di ossigeno". Partendo dal caso clinico (**Box 1**), il numero totale di ICSR, la frequenza di segnalazione delle SOC e dei PT sono stati analizzati e confrontati nei tre diversi database. Successivamente sono stati elaborati i dati relativi alla sicurezza dei quattro anticorpi monoclonali disponibili nel periodo oggetto di studio (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab).

Da questi è emerso che i PT riportati con maggiore frequenza erano per bamlanivimab/etesevimab: "dispnea" in Vigibase, "reazione correlata all'infusione" in FAERS; per casirivimab/imdevimab: "reazione correlata all'infusione" in Vigibase e FAERS, "piressia" in EudraVigilance; per sotrovimab: "piressia" in Vigibase ed EudraVigilance, "reazione correlata all'infusione" in FAERS; per regdanvimab: "piressia" in Vigibase ed EudraVigilance. Il PT inerente la "riduzione della saturazione di ossigeno" ha avuto una frequenza di segnalazione quasi doppia in Vigibase rispetto a FAERS per bamlanivimab/etesevimab; casirivimab/imdevimab ha presentato tassi di segnalazione simili nei tre database; sotrovimab aveva tassi di segnalazione variabili nei tre database; regdanvimab ha avuto tassi di segnalazione più elevati in EudraVigilance rispetto a Vigibase. Tuttavia, il numero di ICSR nei due database era basso.

È stato calcolato il ROR, per effettuare un'analisi preliminare del segnale (**Tabella 2**). I dati sono stati estrapolati da FAERS e il ROR è stato riportato per gli anticorpi presenti nel database (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab). Pertanto, non si è potuto calcolare il ROR per regdanvimab, in quanto non presente nel database FAERS.

Tabella 2 Calcolo del ROR per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno”.

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Bamlanivimab/etesevimab	45	758	803
Altri farmaci	39032	23627710	23666742
a+c	39077	23628468	23667545

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Casirivimab/imdevimab	36	4034	4070
Altri farmaci	39041	23624434	23663475
a+c	39077	23628468	23667545

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Sotrovimab	46	909	955
Altri farmaci	39031	23627559	23666590
a+c	39077	23628468	23667545

Il ROR è stato calcolato moltiplicando (a*d) / (c*b). I risultati ottenuti sono stati:

- bamlanivimab/etesevimab=35,937
- casirivimab/imdevimab=5,400
- sotrovimab=30,634

Analisi del profilo di sicurezza di bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, e regdanvimab, attraverso il confronto con tre database di farmacovigilanza (Vigibase, EudraVigilance e FAERS)

Vigibase (dati aggiornati al 06/03/2022)

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

Analizzando il database Vigibase, per l’associazione bamlanivimab/etesevimab erano presenti 289 ICSR, di cui 279 nel 2021 (97%) e 10 nel 2022 (3%). Di questi, il 56% riguardava soggetti di sesso femminile, il 42% soggetti di sesso maschile. Il 2% non era disponibile come dato (**Tabella 3**).

Tabella 3 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	162	56
Maschi	122	42
Sconosciuto	5	2

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-64 anni (38%), seguita da 18-44 (24%), 65-74 (18%) e ≥75 anni (15%). L’1% non era disponibile come dato (**Tabella 4**).

Tabella 4 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per età in Vigibase.

Fascia di età	N	%
0 - 27 giorni	3	1
2 - 11 anni	1	0
12 - 17 anni	5	2
18 - 44 anni	69	24
45 - 64 anni	110	38
65 - 74 anni	53	18
≥ 75 anni	44	15
Sconosciuto	4	1

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 140 (48,44%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 104 (35,98%) e successivamente, in misura minore, da “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 70 (24,22%), “disturbi gastrointestinali” 63 (21,79%), “esami diagnostici” 59 (20,41%), “disturbi del sistema nervoso” 55 (19%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 49 (16,95%), “disturbi vascolari” 43 (14,87%) (Tabella 5).

Tabella 5 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	140
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	104
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	70
Disturbi gastrointestinali	63
Esami diagnostici	59
Disturbi del sistema nervoso	55
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	49
Disturbi vascolari	43
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	30
Infezioni e infestazioni	23
Disturbi cardiaci	23
Disturbi psichiatrici	16
Disturbi del sistema immunitario	14
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	13
Disturbi oculari	8
Disturbi renali e urinari	5
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	5
Procedure chirurgiche e mediche	4
Disturbi del sistema emolinfopoietico	4
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	2
Circostanze sociali	1
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Problemi con il prodotto	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
	SOC tot. = 731

I PT più segnalati sono stati: “dispnea” 22,14% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “reazione correlata all’infusione” 21,80% (SOC “lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “piressia” 11,42% (SOC “disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”), “nausea” 10% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,69% (SOC “esami diagnostici”), “tosse” 7,96% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “vampate” 7,61% (SOC “disturbi vascolari”), “fastidio toracico” 7,26% (SOC “disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione”).

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB (RONAPREVE)

Per l’anticorpo monoclonale casirivimab/imdevimab erano presenti 2839 ICSR, di cui 2703 nel 2021 (95%) e 136 nel 2022 (5%). Di questi, il 43% riguardava soggetti di sesso femminile, il 40% soggetti di sesso maschile. Il 16% non era disponibile come dato (Tabella 6).

Tabella 6 Distribuzione di ICSR di casirivimab/ imdevimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	1233	43
Maschi	1143	40
Sconosciuto	463	16

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-64 (29%), seguita da 14-44 (21%), 65-74 (16%) e ≥ 75 anni (15%). Il 17% non era disponibile come dato (**Tabella 7**).

Tabella 7 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
0 - 27 giorni	3	0
28 giorni - 23 mesi	4	0
2 - 11 anni	3	0
12 - 17 anni	46	2
18 - 44 anni	604	21
45 - 64 anni	821	29
65 - 74 anni	441	16
≥ 75 anni	425	15
Sconosciuto	492	17

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” 1147 (40,40%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 914 (32,19%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 811 (28,56%), seguite da “disturbi del sistema nervoso” 732 (25,78%), “esami diagnostici” 661 (23,28%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 552 (19,44%), “disturbi gastrointestinali” 548 (19,30%), “disturbi vascolari” 388 (13,66%) (**Tabella 8**).

Tabella 8 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	1147
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	914
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	811
Disturbi del sistema nervoso	732
Esami diagnostici	661
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	552
Disturbi gastrointestinali	548
Disturbi vascolari	388
Disturbi cardiaci	252
Infezioni e infestazioni	244
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	217
Disturbi psichiatrici	170
Disturbi del sistema immunitario	163
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	114
Disturbi oculari	70
Procedure chirurgiche e mediche	61
Disturbi renali e urinari	52
Disturbi del sistema emolinfopoietico	47
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	25

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Problemi con il prodotto	15
Circostanze sociali	12
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	10
Disturbi epatobiliari	6
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	5
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	3
Disturbi congeniti, familiari e genetici	3
Disturbi endocrini	1
	SOC tot. = 7223

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 16,52% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “dispnea” 15,64% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “piressia” 10,28% (SOC “disturbi generali e condizioni in sede di somministrazione”, “nausea” 9,68 % (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58 % (SOC “esami diagnostici”), “brividi” 9,26 % (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “capogiri” 7,57% (SOC “disturbi del sistema nervoso”).

SOTROVIMAB (XEVUDY)

Per l’anticorpo monoclonale sotrovimab erano presenti 240 ICSR, di cui 68 nel 2021 (28%) e 172 nel 2022 (72%). Di questi, il 53% riguardava soggetti di sesso femminile, il 29% soggetti di sesso maschile. Il 18% non era disponibile come dato (**Tabella 9**).

Tabella 9 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	126	53
Maschi	70	29
Sconosciuto	44	18

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-44 (22%), seguita da 45-64 (20%), ≥ 75 anni (17%) e 65-74 (13%). Il 28% non era disponibile come dato (**Tabella 10**).

Tabella 10 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
2 - 11 anni	1	0
12 - 17 anni	1	0
18 - 44 anni	52	22
45 - 64 anni	47	20
65 - 74 anni	31	13
≥ 75 anni	41	17
Sconosciuto	67	28

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 78 (32,5%), seguita da “disturbi gastrointestinali” 47 (19,58%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 46 (19,16%), “disturbi del sistema nervoso” 39 (16,25%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 38 (15,83%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 26 (10,83%), “disturbi vascolari” 23 (9,58%), “infezioni e infestazioni” 21 (8,75%), “disturbi cardiaci” 19 (7,91%), “esami diagnostici” 17 (7,08%) (**Tabella 11**).

Tabella 11 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	78
Disturbi gastrointestinali	47
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	46
Disturbi del sistema nervoso	39
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	38
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	26
Disordini vascolari	23
Infezioni e infestazioni	21
Disturbi cardiaci	19
Esami diagnostici	17
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	16
Disturbi del sistema immunitario	15
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	5
Procedure chirurgiche e mediche	5
Disturbi psichiatrici	4
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3
Disturbi oculari	3
Disturbi epatobiliari	3
Disturbi renali e urinari	2
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	2
Disturbi endocrini	1
Circostanze sociali	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Problemi con il prodotto	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi del sistema emolinfopoietico	0
	SOC tot. 413

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 7,91% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “diarrea e nausea” 7,08% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “capogiro” 6,66% (SOC “disturbi del sistema nervoso”), “prurito” 6,25% (SOC “disturbo della cute e del tessuto sottocutaneo”).

REGDANVIMAB (REGKIRONA)

Per l'anticorpo monoclonale regdanvimab erano presenti 28 ICSR di cui 24 nel 2021 (86%) e 4 nel 2022 (14%). Di questi, il 50% riguardava soggetti di sesso femminile, il 46% soggetti di sesso maschile. Il 4% non era disponibile come dato (**Tabella 12**).

Tabella 12 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	14	50
Maschi	13	46
Sconosciuto	1	4

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-74 (42%), seguita da ≥ 75 anni (39%), 18-44 (14%). Il 4% non era disponibile come dato (**Tabella 13**).

Tabella 13 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
18 - 44 anni	4	14
45 - 64 anni	6	21
65 - 74 anni	6	21
≥ 75 anni	11	39
Sconosciuto	1	4

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 9 (32,14%), seguita da “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 6 (21,43%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 5 (17,85%), “disturbi vascolari” 5 (17,85%), “disturbi gastrointestinali” 3 (10,71%), “esami diagnostici” 3 (10,71%), “disturbi cardiaci” 2 (7,14%), “disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo” 2 (7,14%), “disturbi del sistema nervoso” 2 (7,14%) (**Tabella 14**).

Tabella 14 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	9
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	6
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	5
Disturbi vascolari	5
Disturbi gastrointestinali	3
Esami diagnostici	3
Disturbi cardiaci	2
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2
Disturbi del sistema nervoso	2
Disturbi oculari	1
Infezioni e infestazioni	1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1
Disturbi psichiatrici	1
Disturbi del sistema emolinfopoietico	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi del sistema immunitario	0
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi renali e urinari	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
Procedure chirurgiche e mediche	0
	SOC tot. = 41

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 25% (SOC “disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione”), “dispnea” 10,71% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “rash” 10,71% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “ipotensione” 10,71% (SOC “disturbi vascolari”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 7,14% (SOC “esami diagnostici”), “prurito” ed “eritema” 7,14% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”).

CONFRONTO DEI DATI PRESENTI IN VIGIBASE RELATIVI A BAMLANIVIMAB/ETE-SEVIMAB, CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB E REGDANVIMAB

I “disturbi gastrointestinali” hanno mostrato frequenze di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab. Meno segnalati per regdanvimab, che comunque è risultato essere l'anticorpo con il minor numero di segnalazioni. Il PT “diarrea” è stato segnalato più frequentemente con sotrovimab; quest'ultimo, inoltre, ha avuto meno segnalazioni per il PT “nausea”.

Bamlanivimab/etesevimab ha riportato il più alto tasso di segnalazione per la SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”. Il “fastidio al torace” e il “dolore toracico” sono stati più segnalati rispetto ad altri anticorpi. La “piressia” è stata maggiormente segnalata rispetto agli anticorpi Ronapreve e Xevudy, ma non rispetto a Regkirona.

La SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali” hanno avuto segnalazioni simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab, in particolare per il PT “reazione correlata all'infusione” (poco segnalata per sotrovimab).

La SOC “esami diagnostici” è stata simile nella frequenza per bamlanivimab/etesevimab e Ronapreve, meno segnalata in sotrovimab che ha riportato il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” inferiore.

Il PT “vertigini” è stato riportato più frequentemente per casirivimab/imdevimab e sotrovimab.

Come per la SOC “esami diagnostici”, anche per i “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” la frequenza di segnalazione più elevata è stata per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab.

Sotrovimab ha avuto la segnalazione più bassa rispetto agli altri tre anticorpi, sia come SOC che come PT “dispnea”, che però è stato il più riportato all'interno della relativa SOC. Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, bamlanivimab/etesevimab ha avuto la frequenza più bassa rispetto agli altri, che hanno avuto tra loro quasi gli stessi tassi di segnalazione (maggiore è stata per regdanvimab). Il PT “prurito” è stato riportato principalmente per sotrovimab e regdanvimab. Quest'ultimo ha avuto anche segnalazioni più elevate per “eruzioni cutanee” ed “eritema”.

Regdanvimab ha ricevuto una maggiore frequenza di segnalazione per la SOC “disturbi vascolari” rispetto agli altri (**Tabella 15**).

Tabella 15 Confronto tra anticorpi monoclonali per SOC-PT in Vigibase.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI			
	BAMLA / ETESE ICSR tot. =289	CASIRIV / IMDE ICSR tot. = 839	SOTROVIMAB ICSR tot. =240	REGDANVIMAB ICSR tot. =28
DISTURBI GASTROINTESTINALI	63 (21,8%)	548 (19,3%)	47 (19,6%)	3 (10,7%)
Diarrea	13 (4,5%)	58 (2%)	17 (7,1%)	1 (3,6%)
Nausea	29 (10%)	275 (9,7%)	17 (7,1%)	1 (3,6%)
Vomito	10 (3,4%)	159 (5,6%)	8 (3,3%)	0
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	140 (48,4%)	1147 (40,4%)	78 (32%)	9 (32,1%)
Fastidio al petto	21 (7,2%)	155 (5,4%)	1 (0,4%)	0
Dolore al petto	18 (6,2%)	126 (4,4%)	10 (4,1%)	0
Brividi	20 (6,9%)	263 (9,2%)	12 (5%)	1 (3,6%)
Piressia	33 (11,4%)	292 (10,3%)	19 (7,9%)	7 (25%)
LESIONE, AVELENAMENTO E COMPLICAZIONI PROCEDURALI	70 (24,2%)	811 (28,5%)	38 (15,8%)	0
Dose somministrata errata	1 (0,3%)	129 (4,5%)	0	0
Reazione correlata all'infusione	63 (21,8%)	469 (16,5%)	3 (1,2%)	0
ESAMI DIAGNOSTICI	59 (20,4%)	661 (23,3%)	17 (7,1%)	3 (10,7%)
Saturazione di ossigeno diminuita	28 (9,7%)	272 (9,6%)	9 (3,7%)	2 (7,1%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	55 (19%)	732 (25,8%)	39 (16,2%)	2 (7,1%)
Vertigini	14 (4,8%)	215 (7,6%)	16 (6,6%)	1 (3,6%)

>>> *Continua*

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI			
	BAMLA / ETESE ICSR tot. =289	CASIRIV / IMDE ICSR tot. = 839	SOTROVIMAB ICSR tot. =240	REGDANVIMAB ICSR tot. =28
Male alla testa	14 (4,8%)	130 (4,6%)	7 (2,9%)	0
Tremore	3 (1%)	118 (4,1%)	4 (1,6%)	0
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	104 (36%)	914 (32,2%)	26 (10,8%)	5 (17,8%)
Tosse	23 (7,9%)	147 (5,2%)	1 (0,4%)	0
Dispnea	64 (22,1%)	444 (15,6%)	8 (3,3%)	3 (10,7%)
Ipossia	18 (6,2%)	160 (5,6%)	4 (1,6%)	0
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	49 (16,9%)	552 (19,4%)	46 (19,1%)	6 (21,4%)
Eritema	9 (3,1%)	100 (3,5%)	4 (1,6%)	2 (7,1%)
Iperidrosi	16 (5,5%)	143 (5%)	1 (0,4%)	0
Prurito	5 (1,7%)	131 (4,6%)	15 (6,2%)	2 (7,1%)
Rash	12 (4,1%)	87 (3%)	9 (3,7%)	3 (10,7%)
Orticaria	9 (3,1%)	129 (4,5%)	8 (3,3%)	0
DISTURBI VASCOLARI	43 (14,9%)	388 (13,6%)	23 (9,6%)	5 (17,8%)
Flushing	22 (7,6%)	106 (3,7%)	3 (1,2%)	0
Ipotensione	9 (3,1%)	140 (4,9%)	12 (5%)	3 (10,7%)

Con riferimento al numero di segnalazioni pubblicate su Vigibase, casirivimab/imdevimab è stato l'anticorpo monoclonale più segnalato, seguito da bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab e infine regdanvimab.

Occorre però tenere presente i tempi in cui i suddetti anticorpi monoclonali hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, il loro utilizzo e la loro disponibilità in varie parti del mondo.

EudraVigilance (EV) (*dati aggiornati al 05/03/2022*)

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

Questo anticorpo monoclonale non è presente nel database EudraVigilance.

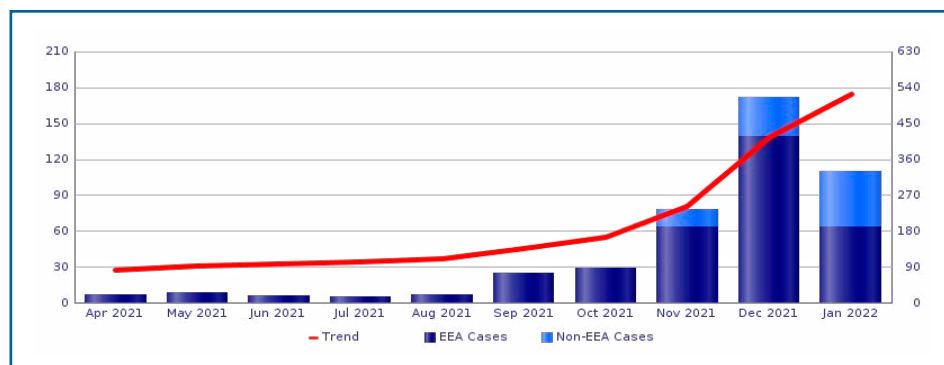
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Analizzando il database EV, per l'associazione casirivimab/imdevimab erano presenti 525 ICSR, di cui 341 nel 2021 (65) e 184 nel 2022 (35%). Di questi, il 44,6% riguardava soggetti di sesso femminile, il 53,9% soggetti di sesso maschile. L'1,5% non era disponibile come dato (**Tabella 16**). Inoltre, da EV è stato possibile estrapolare l'andamento degli ICSR negli ultimi 10 mesi (**Figura 2**).

Tabella 16 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	234	44.6
Maschi	283	53.9
Sconosciuto	8	1.5

Figura 2 Andamento di ICSR di casirivimab/imdevimab negli ultimi 10 mesi in EudraVigilance.



Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (43,2%), seguita da 65-85 anni (39,8%), ≥85 anni (11%). Il 4,8% non era disponibile come dato (**Tabella 17**).

Tabella 17 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	25	4,8
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	1	0,2
3-11 anni	1	0,2
12-17 anni	4	0,8
18-64 anni	227	43,2
65-85 anni	209	39,8
≥85 anni	58	11,0
Totale	525	100,0

Tramite EudraVigilance è stato possibile ottenere informazioni riguardanti la tipologia del segnalatore (**Tabella 18**). Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per il 91,8% e da non operatori sanitari per l'8,2%.

Tabella 18 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	482	91,8
Non operatore sanitario	43	8,2
Non specificato	0	
Totale	525	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 222 (42,28%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 147 (28%), “esami diagnostici” 99 (18,85%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 81 (15,43%), “disturbi gastrointestinali” 73 (13,90%), “disturbi del sistema nervoso” 68 (12,95%) (**Tabella 19**).

Tabella 19 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione	222
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	147
Esami diagnostici	99
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	81
Disordini gastrointestinali	73
Disturbi del sistema nervoso	68
Disturbi cardiaci	62
Disturbi vascolari	50
Infezioni e infestazioni	50
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	44
Disturbi del sistema immunitario	33
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	13
Disturbi renali e urinari	11
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	8
Disturbi del sistema emolinfopoietico	8

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	6
Disturbi psichiatrici	5
Disturbi oculari	3
Disturbi epatobiliari	3
Procedure chirurgiche e mediche	3
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	2
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Problemi con il prodotto	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 994

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 16,76% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 11,24% (SOC “esami diagnostici”), “brividi” 10,28% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dispnea” 9,52% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “nausea” 5,71% (SOC “disturbi gastrointestinali”).

SOTROVIMAB

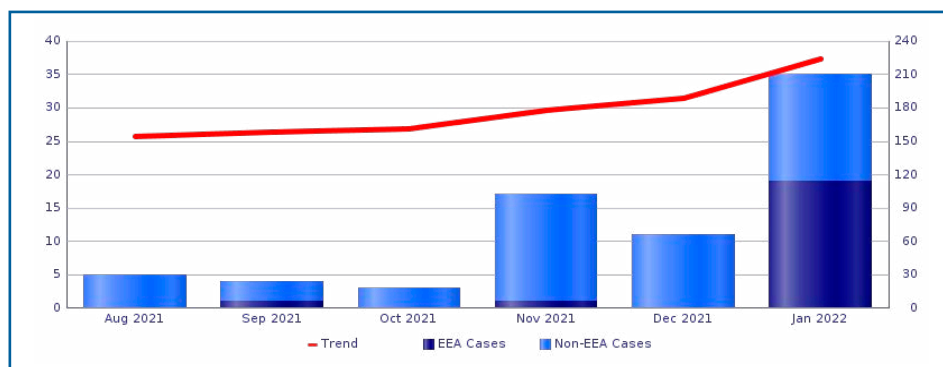
Per l'anticorpo monoclonale sotrovimab erano presenti 224 ICSR, di cui 40 nel 2021 (18%) e 184 nel 2022 (82%). Di questi, il 52,2% riguardava soggetti di sesso femminile, il 45,5% soggetti di sesso maschile. Il 2,2% non era disponibile come dato (**Tabella 20**).

L'andamento degli ICSR negli ultimi 6 mesi è stato estrapolato anche per sotrovimab (**Figura 3**).

Tabella 20 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	117	52,2
Maschi	102	45,5
Sconosciuto	5	2,2

Figura 3 Andamento di ICSR di sotrovimab negli ultimi 6 mesi in EudraVigilance.



Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 65-85 anni (40,6%), seguita da 18-64 anni (37,9%), ≥ 85 anni (14,7%). Il 5,8% non era disponibile come dato (**Tabella 21**).

Tabella 21 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	13	5,8
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	0	
3-11 anni	1	0,4
12-17 anni	1	0,4
18-64 anni	85	37,9
65-85 anni	91	40,6
≥ 85 anni	33	14,7
Totale	224	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l'87,5% e da non operatori sanitari per il 12,5% (**Tabella 22**).

Tabella 22 Distribuzione ICSR di sotrovimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	196	87,5
Non operatore sanitario	28	12,5
Non specificato	0	
Totale	224	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 90 (40,18%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 54 (24,10%), “esami diagnostici” 48 (21,43%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 47 (20,98%), “disturbi del sistema nervoso” 47 (20,98%), “disturbi gastrointestinali” 44 (19,64%), “infezioni e infestazioni” 37 (16,52%), “disturbi cardiaci” 35 (15,62%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 31 (13,84%) (**Tabella 23**).

Tabella 23 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	90
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	54
Esami diagnostici	48
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	47
Disturbi del sistema nervoso	47
Disturbi gastrointestinali	44
Infezioni e infestazioni	37
Disturbi cardiaci	35
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	31
Disturbi vascolari	26
Disturbi del sistema immunitario	22
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	19
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	13
Procedure chirurgiche e mediche	13
Disturbi psichiatrici	8
Disturbi epatobiliari	8
Disturbi renali e urinari	6

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi del sistema emolinfopoietico	5
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	3
Disturbi oculari	2
Disturbi congeniti, familiari e genetici	1
Disturbi endocrini	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 562

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 13,39% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dispnea” 11,16% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,37% (SOC “esami diagnostici”), “nausea” 8,03% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “brividi” 7,59% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

REGDANVIMAB

Per l'anticorpo monoclonale regdanvimab erano presenti 19 ICSR nel 2022, probabilmente il numero esiguo riportato potrebbe essere influenzato dai tempi dell'autorizzazione (12 novembre 2021 in Europa), dal suo utilizzo e dalla sua disponibilità nei vari paesi.

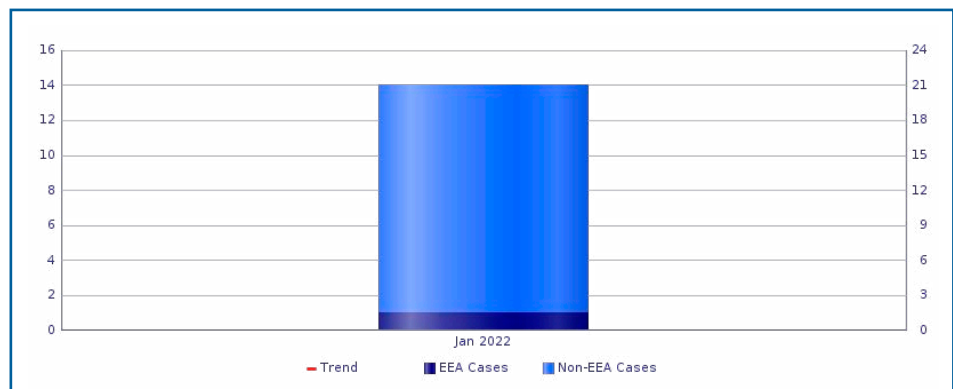
Il 10,5% del totale di ICSR riguardava soggetti di sesso femminile, un altro 10,5% soggetti di sesso maschile. Un'alta percentuale, pari al 78,9%, non era disponibile come dato (**Tabella 24**).

L'andamento di ICSR è stato estrapolato e riguardava solo il mese di gennaio 2022 (**Figura 4**).

Tabella 24 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	2	10,5
Maschi	2	10,5
Sconosciuto	15	78,9

Figura 4 Andamento di ICSR di regdanvimab negli ultimi 12 mesi in EudraVigilance



Anche per quanto riguardava la fascia di età, un'alta percentuale, pari al 78,9% degli ICSR inseriti non era disponibile come dato. La restante parte, pari al 21,1% riguardava la fascia di età 18-64 anni (**Tabella 25**).

Tabella 25 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	15	78,9
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	0	
3-11 anni	0	
12-17 anni	0	
18-64 anni	4	21,1
65-85 anni	0	
≥ 85 anni	0	
Totale	19	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti per l'89,5% da operatori sanitari e per e per il 10,5% da non operatori sanitari (**Tabella 26**).

Tabella 26 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	17	89,5
Non operatore sanitario	2	10,5
Non specificato	0	
Totale	19	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 10 (52,63%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 6 (31,58%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 5 (26,31%), “esami diagnostici” 4 (21,05%), “disturbi cardiaci” 3 (15,79%), “disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo” 3 (15,79%), “disturbi vascolari” 3 (15,79%) (**Tabella 27**).

Tabella 27 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	10
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	6
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	5
Esami diagnostici	4
Disturbi cardiaci	3
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	3
Disturbi vascolari	3
Disturbi del sistema immunitario	2
Infezioni e infestazioni	2
Disturbi del sistema nervoso	2
Disturbi del sistema emolinfopoietico	1
Disturbi oculari	1
Disturbi gastrointestinali	1
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	1
Disturbi psichiatrici	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	0

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi renali e urinari	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
Procedure chirurgiche e mediche	0
	SOC tot. = 45

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 31,58% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “prurito” 21,05% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 15,79% (SOC “esami diagnostici”), “dispnea” 15,79% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “orticaria” 15,79% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “eritema” 10,52% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “rash” 10,52% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”).

È necessario tenere presente il numero segnalazioni limitato di ICSR, rispetto agli altri anticorpi monoclonali.

CONFRONTO TRA CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB, REGDANVIMAB IN EUDRAVIGILANCE

Per quanto riguarda il regdanvimab, è stato quello con il minor numero di segnalazioni inserite (come in Vigibase) e ha riportato una percentuale più alta di segnalazioni per le SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”, “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”, “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, rispetto agli altri due anticorpi (casirivimab/imdevimab e sotrovimab).

Le SOC “disturbi gastrointestinali” e “disturbi del sistema nervoso” sono stati segnalati più per sotrovimab rispetto a casirivimab/imdevimab. Per la SOC “esami diagnostici”, sebbene presente in una percentuale più alta in sotrovimab, rispetto a casirivimab/imdevimab, il PT considerato (“riduzione della saturazione di ossigeno”) è stato maggiormente riportato in regdanvimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi del sistema nervoso”, sono stati segnalati in misura maggiore “capogiri” con sotrovimab e “cefalea” con casirivimab/imdevimab. In quest'ultimo, ci sono stati tassi di segnalazione più elevati per “brividi” e “piressia”, rispetto a sotrovimab. La SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” ha avuto un tasso di segnalazione più elevato per l'anticorpo monoclonale casirivimab/imdevimab rispetto a sotrovimab che, tuttavia, ha avuto una frequenza di segnalazione più elevata dei PT presi in considerazione.

Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, casirivimab/imdevimab e sotrovimab hanno avuto tassi di segnalazione simili, anche in termini di PT. Il PT “prurito” è stato più riportato in sotrovimab (**Tabella 28**).

Tabella 28 Confronto tra anticorpi monoclonali per SOC-PT in EudraVigilance.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 525	SOTROVIMAB ICSR tot. = 224	REGDANVIMAB ICSR tot. = 19
DISTURBI GASTROINTESTINALI	73 (13,9%)	44 (19,6%)	1 (5,3%)
Diarrea	17 (3,2%)	12 (5,3%)	0
Nausea	30 (5,7%)	18 (8%)	0
Vomito	26 (4,9%)	12 (5,3%)	0
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	222 (42,3%)	90 (40,2%)	10 (52,6%)
Fastidio al petto	3 (0,6%)	4 (1,8%)	0

>>> *Segue*

>>> Continua

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 525	SOTROVIMAB ICSR tot. = 224	REGDANVIMAB ICSR tot. = 19
Dolore al petto	8 (1,5%)	3 (1,3%)	0
Brividi	54 (10,3%)	17 (7,6%)	0
Piressia	88 (16,8%)	30 (13,4%)	6 (31,6%)
ESAMI DIAGNOSTICI	99 (18,8%)	48 (21,4%)	4 (21%)
Saturazione di ossigeno ridotta	59 (11,2%)	21 (9,4%)	3 (15,8%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	68 (12,9%)	47 (21%)	2 (10,5%)
Vertigini	9 (1,7%)	14 (6,2%)	0
Male alla testa	25 (4,8%)	5 (2,2%)	0
Tremore	4 (0,8%)	4 (1,8%)	0
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	147 (28%)	54 (24,1%)	6 (31,6%)
Tosse	15 (2,9%)	8 (3,6%)	0
Dispnea	50 (9,5%)	25 (11,2%)	3 (15,8%)
Ipossia	12 (2,3%)	8 (3,6%)	0
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	81 (15,4%)	31 (13,8%)	5 (26,3%)
Eritema	15 (2,9%)	6 (2,7%)	2 (10,5%)
Iperidrosi	8 (1,5%)	5 (2,2%)	0
Prurito	12 (2,3%)	14 (6,2%)	4 (21%)
Rash	20 (3,8%)	10 (4,5%)	2 (10,5%)
Orticaria	10 (1,9%)	5 (2,2%)	3 (15,8%)

FAERS (dati aggiornati al 25/02/2022)**BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB**

Analizzando il database FAERS, per l'associazione bamlanivimab/etesevimab erano presenti 798 ICSR, di cui 648 nel 2021 (81,2%) e 150 nel 2022 (18,8%). Di questi, il 57,02% riguardava soggetti di sesso femminile, il 39,47% soggetti di sesso maschile. Il 3,51% non era disponibile come dato (**Tabella 29**).

Tabella 29 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	455	57
Maschi	315	39,5
Sconosciuto	28	3,5

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (68,17%), seguita da 65-85 anni (24,81%). Il 2,01% non era disponibile come dato (**Tabella 30**).

Tabella 30 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	16	2
0-1 mese	4	0,5
2 mesi -2 anni	1	0,1
3-11 anni	7	0,9
12-17 anni	14	1,7
18-64 anni	544	68,2
65-85 anni	198	24,8
≥ 85 anni	14	1,7
Totale	798	100,0

Anche tramite FAERS è stato possibile ottenere informazioni riguardanti la tipologia del segnalatore (**Tabella 31**). Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l'89,72% e da non operatori sanitari per il 2,51%. Il 7,77% non era disponibile come dato.

Tabella 31 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	716	89,7
Non operatore sanitario	20	2,5
Non specificato	62	7,8
Totale	798	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 392 (49,12%), seguita da “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 320 (40,10%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 281 (35,21%), “disturbi vascolari” 176 (22,05%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 148 (18,54%), “disturbi del sistema nervoso” 145 (18,17%), “disturbi gastrointestinali” 138 (17,29%), “esami diagnostici” 135 (16,91%) (**Tabella 32**).

Tabella 32 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per SOC (*System Organ Class*) per in FAERS.

SOC	N
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	392
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	320
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	281
Disturbi vascolari	176
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	148
Disturbi del sistema nervoso	145
Disturbi gastrointestinali	138
Esami diagnostici	135
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	128
Infezioni e infestazioni	72
Disturbi cardiaci	70
Disturbi del sistema immunitario	39
Disturbi psichiatrici	33
Procedure chirurgiche e mediche	33
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	32
Disturbi oculari	22
Disturbi renali e urinari	13
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	7
Disturbi del sistema emolinfopoietico	6
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	5
Circostanze sociali	3
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Problemi con il prodotto	0
	SOC tot. = 2201

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 37,84% (SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “dispnea” 20,92% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “vampate” 15,16% (SOC “disturbi vascolari”), “fastidio al torace” 12,53% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dose errata somministrata” 9,27% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “nausea” 9,15% (SOC “disordini gastrointestinali”), “dolore toracico” 8,02% (SOC “disordini generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Per l’associazione casirivimab/imdevimab erano presenti 4038 ICSR, di cui 55 nel 2020 (1,3%), 2894 nel 2021 (71,6%), 1089 nel 2022 (26,9%). Di questi, il 53,39% riguardava soggetti di sesso femminile, il 42,03% soggetti di sesso maschile. Il 4,58% non era disponibile come dato (**Tabella 33**).

Tabella 33 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	2156	53,4
Maschi	1697	42
Sconosciuto	185	4,6

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (61,09%), seguita da 65-85 anni (26,42%), ≥ 85 anni (3,49%), 12-17 anni (2,18%). Il 6,36% non era disponibile come dato (**Tabella 34**).

Tabella 34 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	257	6,4%
0-1 mese	9	0,2%
2 mesi -2 anni	6	0,1%
3-11 anni	3	0,1%
12-17 anni	88	2,2%
18-64 anni	2467	61,1%
65-85 anni	1067	26,4%
≥ 85 anni	141	3,5%
Totale	4038	100,0%

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l’82,81% e da non operatori sanitari per l’11,37%. Il 5,82% non era disponibile come dato (**Tabella 35**).

Tabella 35 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	3344	82,8
Non operatore sanitario	459	11,4
Non specificato	235	5,8
Totale	4038	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 1590 (39,37%), seguita da “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 1545 (38,26%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 1326 (32,84%), “disturbi del sistema nervoso” 1063 (26,32%), “esami diagnostici” 948 (23,47%), “disturbi gastrointestinali” 774 (19,17%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 771 (19,09%), “disturbi vascolari” 630 (15,60%) (**Tabella 36**).

Tabella 36 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in FAERS.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	1590
Lesione, avvelenamento e complicanze procedurali	1545
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	1326
Disturbi del sistema nervoso	1063
Esami diagnostici	948
Disturbi gastrointestinali	774
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	771
Disturbi vascolari	630
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	374
Infezioni e infestazioni	362
Disturbi cardiaci	351
Disturbi psichiatrici	250
Disturbi del sistema immunitario	227
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	148
Disturbi oculari	103
Procedure chirurgiche e mediche	93
Disturbi renali e urinari	74
Disturbi del sistema emolinfopoietico	62
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	30
Problemi con il prodotto	24
Circostanze sociali	22
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	20
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	11
Disturbi epatobiliari	7
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	5
Disturbi endocrini	4
Disturbi congeniti, familiari e genetici	3
	SOC tot. = 10,817

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 21,07% (SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “dispnea” 16,81% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “nausea” 9,98% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58% (SOC “esami diagnostici”), “capogiro” 8,66% (SOC “disturbi del sistema nervoso”), “piressia” 7,40% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “fastidio al torace” 7,10% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

SOTROVIMAB

Per sotrovimab erano presenti 828 ICSR, di cui 175 nel 2021 (21,14%) e 653 nel 2022 (78,86%).

Di questi, il 41,67% riguardava soggetti di sesso femminile, il 28,26% soggetti di sesso maschile. Il 30,07% non era disponibile come dato (**Tabella 37**).

Tabella 37 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	345	41,7
Maschi	234	28,2
Sconosciuto	249	30,1

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (32,49%), seguita da 65-85 anni (26,09%), ≥ 85 anni (3,14%). Il 37,08% non era disponibile come dato (**Tabella 38**).

Tabella 38 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	307	37,1
0-1 mese	0	0
2 mesi -2 anni	1	0,1
3-11 anni	3	0,4
12-17 anni	6	0,7
18-64 anni	269	32,5
65-85 anni	216	26,1
≥ 85 anni	26	3,1
Totale	828	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per il 75,48% e da non operatori sanitari per il 19,81%. Il 4,71% non era disponibile come dato (**Tabella 39**).

Tabella 39 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	625	75,5
Non operatore sanitario	164	19,8
Non specificato	39	4,7
Totale	828	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 411 (49,63%), seguita da “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 237 (28,62%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 161 (19,44%), “disturbi del sistema nervoso” 141 (17,03%), “esami diagnostici” 126 (15,21%), “disturbi gastrointestinali” 117 (14,13%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 78 (9,42%), “disturbi vascolari” 74 (8,93%) (**Tabella 40**).

Tabella 40 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in FAERS.

SOC	N
Lesione, avvelenamento e complicanze procedurali	411
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	237
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	161
Disturbi del sistema nervoso	141
Esami diagnostici	126
Disturbi gastrointestinali	117
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	78
Disturbi vascolari	74
Infezioni e infestazioni	60
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	56
Disturbi cardiaci	46
Disturbi del sistema immunitario	35
Disturbi psichiatrici	34
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	25
Procedure chirurgiche e mediche	16
Disturbi oculari	13
Disturbi del sistema emolinfopoietico	12

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi renali e urinari	9
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	8
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	7
Problemi con il prodotto	2
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 1671

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 15,58% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “nausea” 8,21% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “dispnea” 7,85% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”).

REGDANVIMAB

Questo anticorpo monoclonale non è presente nel database FAERS.

CONFRONTO TRA BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB, CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB IN FAERS

Per la SOC “disturbi gastrointestinali”, il numero più alto di ICSR è stato riportato da casirivimab/imdevimab, così come per i PT “nausea” e “vomito”. Per il PT “diarrea”, la frequenza più alta è stata riscontrata per l’anticorpo sotrovimab. Per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”, sono stati riscontrati tassi di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab ed inferiori per sotrovimab, che tuttavia presentava segnalazioni più elevate per i PT “brividi” e “piressia” rispetto a bamlanivimab/etesevimab, nonché casirivimab/imdevimab. Per bamlanivimab/etesevimab sono stati segnalati principalmente “fastidio al torace” e “dolore toracico”. Per la SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”, sono stati ritrovati tassi di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab, inferiori per casirivimab/imdevimab. Il PT “dose errata somministrata” ha riguardato principalmente bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab, così come il PT “reazione correlata all’infusione”. Per le SOC “esami diagnostici” e “disturbi del sistema nervoso”, sono state più frequentemente riportate per casirivimab/imdevimab, così come per i PT considerati. Percentuali simili per gli altri due anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab.

La SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” è stata maggiormente riportata in bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, sono state riscontrate frequenze di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi vascolari”, la frequenza più alta è stata ritrovata per bamlanivimab/etesevimab (**Tabella 41**).

Tabella 41 Confronto SOC e PT degli anticorpi monoclonali in FAERS.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	BAMLA/ETESE ICSR tot. = 798	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 4038	SOTROVIMAB ICSR tot. = 828
DISTURBI GASTROINTESTINALI	138 (17,3%)	774 (19,2%)	117 (14,1%)
Diarrea	8 (1%)	85 (2,1%)	24 (2,9%)
Nausea	73 (9,1%)	403 (10%)	68 (8,2%)
Vomito	21 (2,6%)	199 (4,9%)	19 (2,3%)
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	320 (40,1%)	1590 (39,4%)	237 (28,6%)
Fastidio al petto	100 (12,5%)	287 (7,1%)	25 (3%)

>>> *Segue*

>>> Continua

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	BAMLA/ETESE ICSR tot. = 798	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 4038	SOTROVIMAB ICSR tot. = 828
Dolore al petto	64 (8%)	202 (5%)	25 (3%)
Brividi	20 (2,5%)	260 (6,4%)	36 (4,3%)
Piressia	30 (3,8%)	299 (7,4%)	45 (5,4%)
LESIONE, AVVELENAMENTO E COMPLICAZIONI PROCEDURALI	392 (49,1%)	1545 (38,3%)	411 (49,6%)
Dose somministrata errata	74 (9,3%)	217 (5,4%)	6 (0,7%)
Reazione correlata all'infusione	302 (37,8%)	851 (21,1%)	129 (15,6%)
ESAMI DIAGNOSTICI	135 (16,9%)	948 (23,5%)	126 (15,2%)
Saturazione di ossigeno diminuita	45 (5,6%)	387 (9,6%)	46 (5,5%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	145 (18,2%)	1063 (26,3%)	141 (17%)
Vertigini	58 (7,3%)	350 (8,7%)	46 (5,5%)
Male alla testa	29 (3,6%)	163 (4%)	33 (4%)
Tremore	6 (0,7%)	151 (3,7%)	9 (1,1%)
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	281 (35,2%)	1326 (32,8%)	161 (19,4%)
Tosse	44 (5,5%)	226 (5,6%)	39 (4,7%)
Dispnea	167 (20,9%)	679 (16,8%)	65 (7,8%)
Ipossia	32 (4%)	223 (5,5%)	25 (3%)
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	148 (18,5%)	771 (19,1%)	78 (9,4%)
Eritema	41 (5,1%)	153 (3,8%)	8 (1%)
Iperidrosi	41 (5,1%)	214 (5,3%)	18 (2,2%)
Prurito	31 (3,9%)	180 (4,4%)	21 (2,5%)
Rash	26 (3,3%)	117 (2,9%)	26 (3,1%)
Orticaria	35 (4,4%)	178 (4,4%)	17 (2%)
DISTURBI VASCOLARI	176 (22%)	630 (15,6%)	74 (8,9%)
Flushing	121 (15,2%)	236 (5,8%)	21 (2,5%)
Ipotensione	23 (2,9%)	207 (5,1%)	31 (3,7%)

SOC “esami diagnostici” e PT “riduzione della saturazione di ossigeno” in Vigibase, EudraVigilance e FAERS

Partendo dalla segnalazione del caso clinico (**Box 1**) sono state approfondite le frequenze delle segnalazioni per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” nei tre database, per valutare se fossero presenti valori simili.

Di seguito sono state riportate le percentuali delle segnalazioni della SOC “esami diagnostici” e del PT “riduzione della saturazione di ossigeno” per i quattro anticorpi monoclonali nei tre diversi database.

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 20,41% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,69%
- FAERS: “esami diagnostici” 16,91% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 5,64%

Per bamlanivimab/imdevimab, le frequenze di segnalazione della SOC “esami diagnostici” e del PT “riduzione della saturazione di ossigeno” sono state riportate più in Vigibase che in FAERS.

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 23,28% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 18,85% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 11,24%
- FAERS: “esami diagnostici” 23,47% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58%

Per casirivimab/imdevimab, le frequenze di segnalazione riscontrate sono state simili, soprattutto confrontando FAERS e Vigibase.

SOTROVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 7,08% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 3,75%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 21,43% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,37%
- FAERS: “esami diagnostici” 15,21% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 5,55%

Sono state riportate diverse frequenze di segnalazione per sotrovimab; in particolare, confrontando il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” in EudraVigilance e FAERS, sono state riscontrate percentuali di segnalazione quasi doppie nel primo database rispetto al secondo.

REGDANVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 10,71% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 7,14%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 21,05% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 15,79%

Per regdanvimab, la frequenza riscontrata in EudraVigilance per il PT e la SOC presi in considerazione era più del doppio di quella riportata in Vigibase.

In EudraVigilance, il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” è stato maggiormente segnalato per regdanvimab (anche se è necessario tenere conto del minor numero di segnalazioni), seguito da casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab.

Discussione

Dopo il caso clinico inerente la “riduzione di saturazione di ossigeno” in seguito a somministrazione di bamlanivimab/etesevimab (**Box 1**), la ricerca è stata estesa a quattro anticorpi monoclonali (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab e regdanvimab) nei tre database internazionali (Vigibase, EudraVigilance e FAERS). Il confronto ha mostrato che nei tre database bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab hanno avuto un maggior numero di ICSR totali nel 2021, mentre sotrovimab nel 2022. Probabilmente, questi dati rispecchiano i tempi delle rispettive autorizzazioni all’uso e all’immissione in commercio, le loro disponibilità nei vari paesi e il loro utilizzo a seguito della diffusione delle varianti. Gli aggiornamenti continui sulla loro efficacia contro le VOC prevalenti hanno orientato le scelte terapeutiche dei clinici, portando ad un maggiore utilizzo di alcuni anticorpi monoclonali a discapito di altri; questo si è tradotto in un maggior numero di ICSR in un determinato periodo. Per bamlanivimab/etesevimab, il PT più riportato ha riguardato la “dispnea” in Vigibase e la “reazione correlata all’infusione” in EudraVigilance; per casirivimab/imdevimab, la “reazione correlata all’infusione” in Vigibase e FAERS e la “piressia” in EudraVigilance; per sotrovimab la “piressia” in Vigibase ed EudraVigilance e la “reazione correlata all’infusione” in FAERS; per regdanvimab la “piressia” in Vigibase ed EudraVigilance.

Per casirivimab/imdevimab, sono stati riscontrati tassi di segnalazione simili nei tre database per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno”. Bamlanivimab/imdevimab ha mostrato valori quasi doppi in Vigibase rispetto a FAERS. Sotrovimab ha presentato frequenze variabili. Regdanvimab ha mostrato valori doppi in EudraVigilance rispetto a Vigibase.

Dall’analisi effettuata del ROR, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab hanno mostrato risultati più alti e ravvicinati, mentre casirivimab/imdevimab ha presentato un valore inferiore, ma comunque superiore a 1. Per tutti e tre gli anticorpi monoclonali sono emersi valori riconducibili a risultati statisticamente significativi. Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini, con valutazioni cliniche, studi epidemiologici e sorveglianza attiva per poter confermare il dato.

Ci sono numerosi studi sulle mutazioni di fuga. Uno dei più recenti - considerando i tempi di stesura del presente studio - risale al 10 marzo 2022 e ha coinvolto l'anticorpo monoclonale sotrovimab. In particolare, i ricercatori dell'Istituto per le malattie infettive dell'Università di Sidney, in Australia, hanno esaminato i primi 100 pazienti consecutivi che hanno ricevuto sotrovimab presso strutture sanitarie nel distretto sanitario locale di Sydney occidentale nel New South Wales, Australia, durante l'epidemia di variante B.1.617.2 (Delta) tra agosto e novembre 2021. I risultati ottenuti hanno mostrato la persistenza di SARS-CoV-2 vitale nei pazienti dopo infusioni di sotrovimab e il rapido sviluppo di mutazioni del gene spike associate alla resistenza di sotrovimab di alto livello in vitro [26].

Non sono stati trovati altri studi in letteratura che avessero valutato l'effetto di "riduzione della saturazione di ossigeno" da parte degli anticorpi monoclonali; sarebbe quindi interessante indagare su questa possibile correlazione con ulteriori studi, anche in considerazione dell'utilizzo crescente di questi prodotti e del conseguente aumento di segnalazioni di ADR a livello mondiale.

Il presente studio ha alcune limitazioni. Bamlanivimab/etesevimab è stato analizzato solo in Vigibase e FAERS, perché l'EMA non ha autorizzato la commercializzazione di questo anticorpo monoclonale. Regdanvimab è stato analizzato solo in Vigibase ed EudraVigilance, perché la FDA non ne ha autorizzato l'uso. Gli ICSR sono stati ottenuti come dati aggregati nei database. L'esecuzione di un'analisi dei dati relativi alle comorbilità nei pazienti e all'assunzione concomitante di farmaci consentirebbe una più approfondita valutazione clinica della problematica esaminata.

Conclusioni

L'analisi dei tre database ha mostrato che la SOC più riportata per bamlanivimab/etesevimab in Vigibase è stata "disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione", seguita da "disturbi respiratori, toracici e mediastinici" e successivamente, in misura minore, da "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali". I PT più riportati hanno riguardato: "dispnea" (SOC "disturbi respiratori, toracici e mediastinici"), "reazione correlata all'infusione" (SOC "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali").

Il tasso di segnalazione del PT "riduzione della saturazione di ossigeno" è stato pari al 9,69% (SOC "esami diagnostici").

Le SOC più riportate in FAERS sono state: "lesione, avvelenamento e complicanze procedurali", "disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione", "disturbi respiratori, toracici e mediastinici". I PT più segnalati sono stati: "reazione correlata all'infusione" (SOC "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali"), "dispnea" (SOC "disturbi respiratori, toracici e mediastinici"). Molto meno riportato il PT della "riduzione della saturazione di ossigeno", pari a 5,64%.

Alcune mutazioni conferiscono resistenza a bamlanivimab/etesevimab e agli altri anticorpi monoclonali analizzati. La maggior parte delle mutazioni sono sostituzioni di singoli amminoacidi nel dominio RBD.

È fondamentale effettuare una sorveglianza continua delle varianti emergenti di SARS-CoV-2, per potenziali mutazioni di resistenza, e la loro suscettibilità ai nAb dovrebbe rimanere una priorità. Una conoscenza dettagliata della relazione tra mutazioni ed efficacia anticorpale può consentire un uso appropriato degli stessi ed evitare fenomeni di resistenza. A tal proposito è importante il sequenziamento virale a fini terapeutici, attraverso uno screening rapido, che dovrebbe essere effettuato per ogni paziente risultato positivo al tampone molecolare per la rilevazione del SARS-CoV-2.

Inoltre, la sorveglianza genomica dei pazienti che ricevono anticorpi monoclonali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere estesa al fine di ridurre al minimo il rischio di fallimento del trattamento e la trasmissione di varianti SARS-CoV-2 potenzialmente resistenti.

Oltre agli studi effettuati, anche il monitoraggio della resistenza agli mAb tra i nuovi mutanti è importante per decidere se interrompere alcuni degli mAb di nuova concezione o studiare diverse combinazioni, ad esempio possibili associazioni tra anticorpi monoclonali e antivirali.

Bibliografia

- [1] Hurt AC, Wheatley AK. Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses*. 2021; 13(4): 628.
- [2] Doggrell SA. Do we need bamlanivimab? Is etesevimab a key to treating Covid-19? *Expert Opin Biol Ther*. 2021; 21(11): 1359–1362.
- [3] Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal Antibodies for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(10): 1015.
- [4] Nathan R, Shawa I, De La Torre I, et al. A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infect Dis Ther*. 2021; 10(4): 1933-1947.
- [5] Singh DD, Sharma A, Lee HJ, et al. SARS-CoV-2: Recent Variants and Clinical Efficacy of Antibody-Based Therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 85.
- [6] Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, et al. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(2): 1-13.
- [7] Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370(6520): 1110-1115.
- [8] Chen J, Gao K, Wang R, et al. Revealing the Threat of Emerging SARS-CoV-2 Mutations to Antibody Therapies. *J Mol Biol*. 2021; 433(18).
- [9] Hoffmann M, Arora P, Groß R, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination. *BioRxiv* 2021.
- [10] https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=250&lingua=italiano (ultimo accesso il 10 marzo 2022).
- [11] Wang P, S Nair M, Liu L, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *BioRxiv*. 2021; 593(7857): 130-135.
- [12] Baum A, O Fulton B, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020; 369(6506): 1014–1018.
- [13] Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020; 9: 1.
- [14] Li Q, Nie J, Wu J, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell*. 2021; 184(9): 2362-2371.
- [15] Focosi D, Novazzi F, Genoni A, et al. Emergence of SARS-COV-2 Spike Protein Escape Mutation Q493R after Treatment for COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(10): 2728-2731.
- [16] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21(6): 382-393.
- [17] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> (ultimo accesso 10 marzo 2022).
- [18] Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep Med*. 2021; 2(4): 100255.
- [19] Pause in the Distribution of Bamlanivimab/etesevimab. <https://aspr.hhs.gov/COVID-19/Therapeutics/updates/Pages/important-update-25June2021.aspx> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [20] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596(7871): 276-280.
- [21] Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, et al. Efficacy of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern. *Infect Dis Ther*. 2021; 10: 2479-2488.
- [22] EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab) | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [23] FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [24] Copin R, Baum A, Wloga E, et al. The monoclonal antibody combination REGN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in pre-clinical and human studies. *Cell*. 2021; 184(15): 3949-3961.
- [25] Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGN-COV® (casirivimab and imdevimab). <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [26] Rockett R, Basile K, Maddocks S, et al. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *N Engl J Med*. 2022; 386(15): 1477-1479.
- [27] Cheng Q, Chen J, Jia Q, et al. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging*. 2021; 13(18): 21866-21902.
- [28] Corti D, Purcell LA, Snell G, et al. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021; 184(12): 3086-3108.
- [29] McCallum M, Bassi J, De Marco A, et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021; 373(6555): 648-654.
- [30] AIFA. Uso degli anticorpi monoclonali per COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [31] Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/emerging-variants/emerging-covid-19-variants/> (ultimo accesso il 10 marzo 2022).
- [32] EMA. Bamlanivimab and etesevimab for COVID-19: Withdrawal from the rolling review process. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/bamlanivimab-etesevimab-covid-19> (ultimo accesso il 10 marzo 2022).