

# KONVELASAN PLAZMA

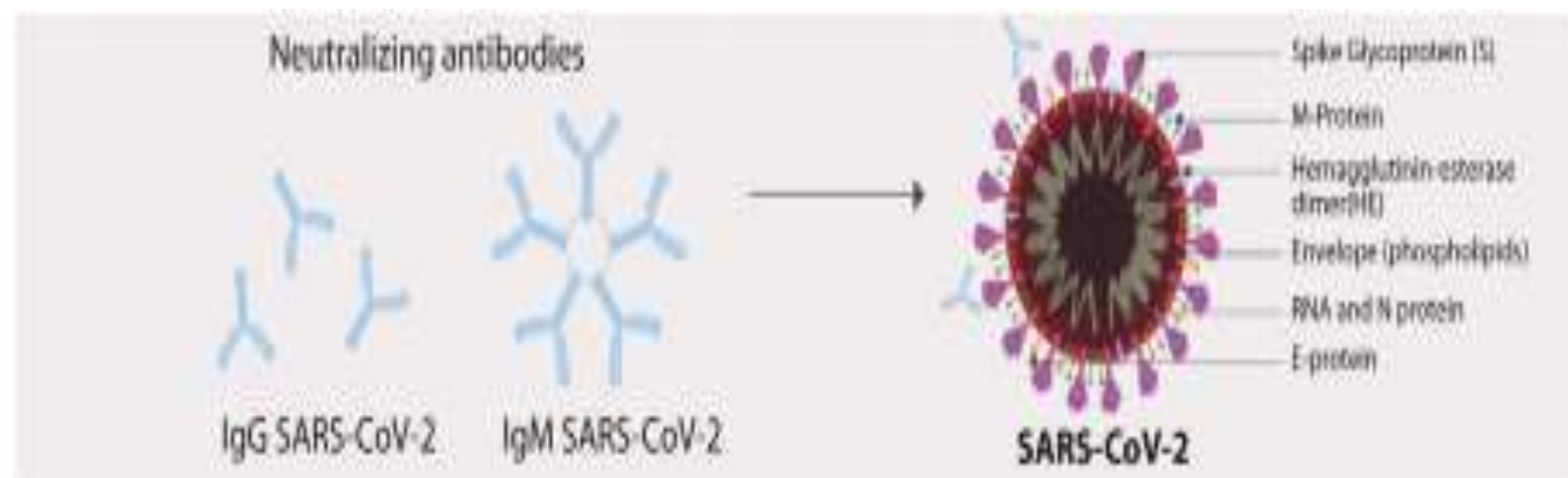
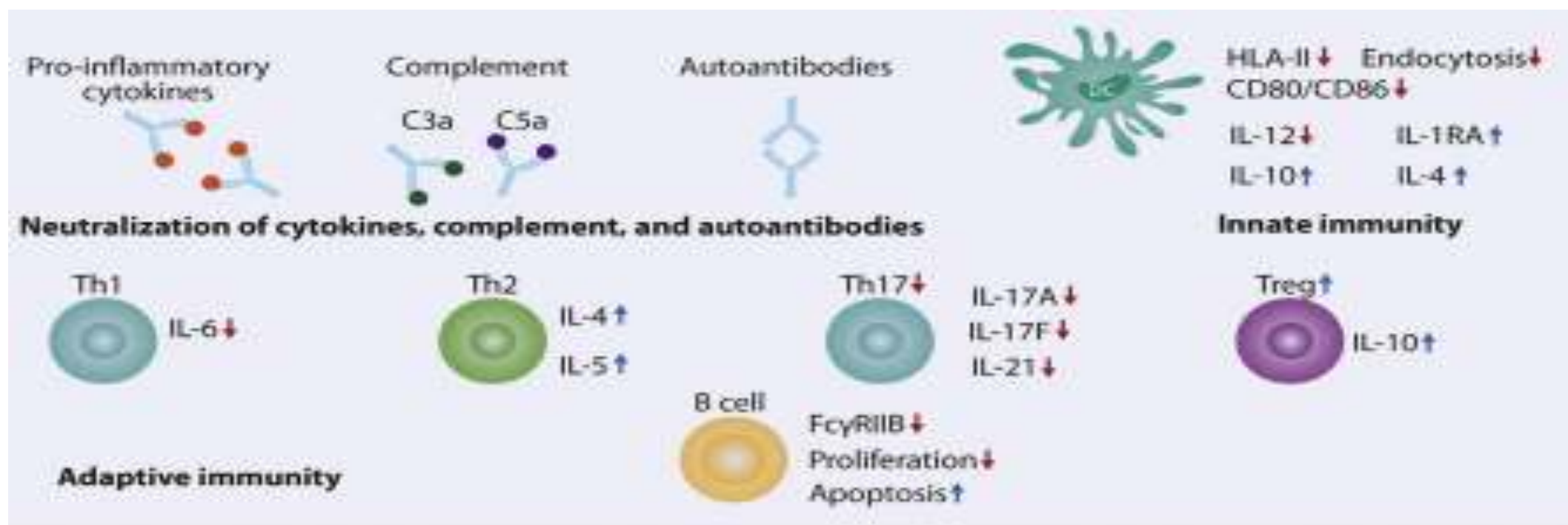
**Prof. Dr. Selma ATEŞ**

KSÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

# KONVELASAN PLAZMA

- COVID-19 da Konvelasan plazma, orta ila şiddetli enfeksiyon da 75.000'den fazla hastada kullanılmıştır.
- viral nötralizasyon ve / veya diğer mekanizmaların sonucu olarak enfeksiyondan kurtulmayı önleyebilir veya buna katkıda bulunabilir .
- Diğer viral hastalıkların tedavisinde de konvelasan plazma tedavisi, başarı ile kullanılmıştır
- Sars-cov1 enfeksiyonu olan hastalarda CP kullanımının mortaliteyi düşürdüğü ve yatış süresini kısalttığı bildirilmiştir



# COVID-19

Clotting or/and anti-clotting factors

Antibodies

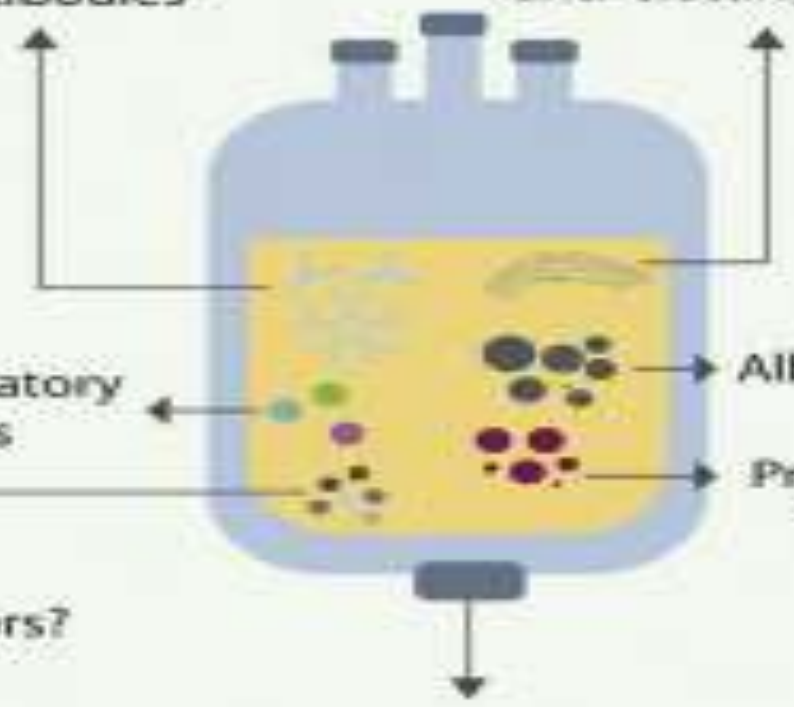
Anti-inflammatory cytokines

Albumin

Protein C and S

Other factors?

SARS-CoV-2 recipient



# Piechotta V et al Cochrane sistematik

- 1 RCT, 3 kontrollü randomize olmayan müdahale çalışmaları [nrsı'ler], 16 kontrollü olmayan nrsı'ler olmak üzere, yayınlanmış 20 çalışmanın analizinde,
- Tanı alan 5443 olgunun total 5211'i COVID-19 CP almıştır,
- Çalışma sonucunda CP uygulamasının,
  - Mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığından (risk oranı (RR) 0.89,% 95 güven aralığı (CI) 0.61 ila 1.31; çok düşük kesinlikte kanıt),
  - Ölüme kadar geçen zamanı uzatıp uzatmayacağından (RCT: tehlike oranı (HR) 0.74,% 95 cı 0.30 ila 1.82; kontrollü NRSI: HR 0.46 ,% 95 cı 0.22 ila 0.96; çok düşük kesinlik kanıtı),
  - 7.Günde klinik semptomların iyileşmesi üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığından emin olunamamıştır (RCT: RR 0.98, 95 % cı 0.30 ila 3.19), 14 gün (RCT: RR 1.85,% 95 cı 0.91 ila 3.77; kontrollü NRSI: RR 1.08,% 95 cı 0.91 ila 1.29) ve 28 gün (RCT: RR 1.20,% 95 cı 0.80 ila 1.81; çok düşük kesinlikte kanıt)

# (ConCOVID alışması)

Yatan 86 yetişkinden n veriler değerlendirildiğinde,

- Çalışma kolları arasında 15. Günde mortalite (  $p = 0.95$ ),
- Hastanede kalış süresi (  $p = 0.68$ ) veya
- Hastalık şiddeti (  $p = 0.58$ ) açısından hiçbir farklılık gözlenmedi.
- Anti-sars-cov-2 antikorları, çalışmanın başlangıcından başlangıçta 10 gün boyunca semptomatik olan 53/66 hastada tespit edilmiştir. Donrlerle karşılaştırıldığında nötralizan antikorlar ise 44/56 (79%) nde tesbit edilmiş ortalama titresi (1:160).
- Bu bulgular, çalışma popülasyonunda **konvelasan plazmanın potansiyel faydası hakkında endişeler uyandırdı ve çalışma sonlandırıldı**

# ABD'deki mayo clinic genişletilmiş erişim protokolünün geriye dönük 4330 hastadan oluşan alt kümenin analizi

- Yüksek titre CP alan hastalar ve düşük alanlar arasında 7 günlük mortalitede hiçbir fark olmadığını
- Alt grup analizi, yüksek titreli plazma alan entübe edilmemiş hastalarda düşük titreli CP alanlara kıyasla 7 günlük mortalitede iyileşme olduğunu göstermiştir (sırasıyla% 11'e karşı% 14).
- 80 yaşın altında olan ve covid-19 tanısından sonraki 72 saat içinde plazma alan entübe edilmemiş hastalar, yüksek titreli plazma alan hastalar ile düşük titreli plazması alan hastalar arasında 7 günlük mortalitede azalma olduğunu göstermiştir (6.3 % 11,3'e kıyasla).

# **3082 hastadan oluşan bir başka alt grubun analizi ise;**

- Yüksek titreli CP alan hastalar ile düşük titreli CP alan hastalar arasında 30 günlük mortalitede hiçbir fark saptanmamış
- 80 yaşından küçük entübe olmayan hastalarda COVID-19 tanısından sonraki 3 gün içinde yüksek titreli konvelans plazmasının bir yararı olduğunu gösterdi



CP tedavisinin bazı iyileştirici etkisi vardır ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde iyi tolere edilir. COVID-19 için potansiyel olarak etkili bir tedavidir

- 15 kontrollü çalışmanın meta-analizi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CP ile tedavi edilen grupta mortalite düşük (OR = 0.32;% 95 CI = 0.19-0.52; P <0.001, I2 =% 54)
- Çalışmalar çoğunlukla düşük veya çok düşük kalitede olup,
- Orta veya yüksek önyargı riski vardır.
- Klinik ve metodolojik heterojenliğin kaynakları belirlendi.
- Heterojenliğin dışlanması, sonuçların kararlı olduğunu gösterdi.

# Joyner MJ, et al

- Ciddi veya yaşamı tehdit eden covid-19'u olan hastanede yatan erişkinlerde
- Konvelasan plazmayı değerlendiren 12 çalışma (3 RCT, 5 eşleştirilmiş kontrol, 4 vaka)
- Toplam 804 COVID-19 hasta
- Standart tedavi alan hastalara kıyasla CP transfüzyonu yapılan COVID-19 hastalarında ölüm riski önemli ölçüde azalmıştır (OR: 0.43,  $p < 0.001$ )
- Daha yüksek antikor seviyeleri olan nötralize edici antikorlar içeren CP alanlara düşük konsantrasyonlarda alanlara kıyasla , mortalitede azalma .

# Bikash Ranjan et al

- Toplam 474 hasta 6 çalışmada (2 RKÇ ve 4 gözlemsel çalışma),
- Tüm nedenlere bağlı mortalite için toplam birleştirilmiş RR 0.61 idi (% 95 CI: 0.37 ila 0.99. P = 0.04).
- Yalnızca RKÇ'ler ve yalnızca tüm nedenlere bağlı ölüm için gözlemsel çalışmalar, sırasıyla 0.60 (% 95 ci: 0.33 ila 1.10, p = 0.10) ve 0.48 (% 95 CI: 0.17 ila 1.36, p = 0.17) havuzlanmış RR göstermiştir.
- 7. Günde klinik iyileştirme ve 7. Günde viral saptama için toplam birleştirilmiş RR 1.12 (% 95 ci: 0.96 ila 1.31, p = 0.16) ve 0.19 (% 95 CI: 0.09 ila 0.60, **p <0.0001**) idi.
- Kısıtlılık :
  - Çalışmalarda randomizasyon süreci ve karıştırıcı nedeniyele yanlılık riski vardı.
  - Duyarlılık analizi yalnızca gözlemsel çalışmalar için yapılmıştır.

# Talaie et al

- 6793 makale arasından kriterleri sağlayan 45 makale değerlendirilmiştir.
- 3263 hastayı içeren 26 makale kantitatif analize dahil edildi.
- Anti-covid-19 müdahaleleri klinik iyileşmeyi önemli ölçüde artırabildiği (RR 1.17,% 95 CI 1.08-1.27; I2 =% 49.8)
- Ölüm oranını azaltabildiği (RR 0.58,% 95 CI 0.35-0.95; I2 =% 74.8)
- CP tedavisinin (RR 1.41,% 95 CI 1.01-1.98; I2 =% 66.6) klinik iyileşme üzerinde önemli yararlı etkilere sahip olduğu saptandı . \_

**Prospective Şiddetli veya yaşamı tehdit eden, proğresyon riski olan veya olduğu düşünölen, laboratuvarda doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 20. 000 yetişkinin ABD FDA Genişletilmiş Erişim Programı (NCT04338360 ile ) analizi**

- Tanı sonraki 3 gün içinde CP ile tedavi edilen hastalar ile COVID-19 tanısından 4 veya daha fazla gün sonra CP alan hastalar karşılaştırıldığında, 7 günlük kaba mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (% 8,7'ye karşı% 11,9).
- 30 günlük mortalite oranı için de benzer bulgular gözlendi (% 21.6'ya karşı % 26.7).
- Daha yüksek Igg antikor seviyeleri (> 18.45 sinyal-kesme [S / co] oranı) içeren CP alan hastalarda 7 ve 30 günlük mortalite oranında da bir azalma gözlenmiştir.
- Konvelasan plazmanın iv transfüzyonunun güvenli olduğunu göstermektedir.

# Prospective Şiddetli veya yaşama tehdit eden, progresyon riski olan veya olduğu düşünülen, laboratuvarda doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 20. 000 yetişkinin ABD FDA Genişletilmiş Erişim Programı (NCT04338360 ile ) analizi

- Transfüzyondan sonraki ilk 4 saat içinde 146 ciddi advers olaylar (tüm transfüzyonların insidansı  $< \% 1$ ,  $\% 0.3$ 'lük bir ölüm oranı ile)
  - Transfüzyonla ilişkili aşırı dolaşım,
  - Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı [TRALI],
  - Şiddetli alerjik transfüzyon reaksiyonu bildirilmiştir.
  - 146 ciddi yan etkiden 13 ü CP ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.
- Transfüzyondan sonraki 7 gün içinde, 1136 başka ciddi advers olay bildirilmiştir
  - Tromboembolik veya trombotik olay,
  - IV vazopresör gerektiren sürekli hipotansif olay,
  - Kardiyak problem
  - Tromboembolik veya trombotik komplikasyonların 55/87 ve kardiyak olayın 569/643 CP transfüzyonu ile ilgisi olmadığı sonucuna varıldı.

- FDA, 23 ağustos 2020'de COVID-19 ile hastanede yatan hastaların tedavisi için biyolojik ürünün kullanımına izin veren bir EUA yayınladı.
  - Solunum yolu virüslerinin önceki salgınlarında CP kullanımına dair kanıtlar,
  - Bazı klinik öncesi kanıtlar,
  - Mevcut salgın sırasında yürütülen küçük klinik CP deneylerinin sonuçları ve devam eden mayo clinic tarafından desteklenen COVID-19 CP için erişim tedavi protokolü (EAP) ne dayanmaktadır
- Eua'ya göre, ortho VITROS sars-cov-2 ıgG testi ile belirlenen )  $\geq 12$  S / co değerine sahip antikör titrelerini içeren donör plazmaları yüksek titreli konvelasan plazma olarak nitelendirilir

## Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina

Vanessa Zylberman<sup>1,2</sup>, Santiago Sanguinetti<sup>1</sup>, Andrea V Pontoriero<sup>3</sup>, Sandra V Higa<sup>4</sup>,

- Viral spike glikoproteininin reseptör bağlanma alanı ile atların bağışıklaştırılmasından sonra elde edilen
- Equine polyclonal antibodies (epabs)
- CP den 50 kat güçlü
- Buenos aires, arjantin faz 2/3.



# SONUÇ

- CP COVID-19 tedavisi için etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.
- FDA tarafından ruhsatlandırılmış kan ürünü bulunmamaktadır.
- Hastalığın seyrinin erken döneminde, ideal olarak semptom başlangıcından sonraki 3 gün için yüksek titreli konvelasan plazma verildiğinde klinik faydanın en yüksek
- Optimal doz bilinmemektedir;
- FDA en az 1: 160'lık nötralize edici antikor titresinin olmasını

# SONUÇ

- Çocuklar ve gebelerde, etkinlik ve güvenlik için, immün plazma tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır
- Antikora bağımlı güçlendirme (ADE), enfekte edici bir patojene karşı antikorların, hücreler tarafından viral alımını paradoksal olarak artırabileceği ve hastalığın şiddetini şiddetlendirebileceği bir fenomendir.
- Antikor içeren ürünler aşı etkinliğine azaltabilir. Bunun için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

# İMMÜNGLOBULÜN

# İMMÜNGLOBULÜN

- insanlarda bulunan birçok antikoru içeren insan plazma havuzlarından elde edilir
- COVID-19 tedavisinde yalnızca az sayıda hastalarda uygulanmıştır.
  - IV IG ile bağışıklık sistemi modülasyonu,
  - Pasif bağışıklığı
  - Antienflamatuar tepkiyi geliştirerek gerçekleştirilebilir.

# Ticari olarak temin edilebilen (SARS-CoV-2'ye özgü olmayan IGIV

- SARS-COV-1, MERS-COV ve SARS- CO V2 antijenleri ile çapraz reaksiyonlara giren antikolar mevcut bazı IGIV ürünlerinde tespit edilmiştir .
- COVID-19 hastalarında günde 0.3-0.5 g / kg dozunda 3-5 gün süreyle kullanılmış veya araştırılmaktadır.

# Klinik alışmalar

## Sakoulas G, et al

- Prospektif, randomize, kontrollü çalışma
- 16 hasta IVIG ile SOC ve 17 hasta SOC aldı. 1: 1 randomize
- Ortalama yaş SOC için 51 yıl ve IVIG için 58 yıl.
- **Orta ile şiddetli hipoksisi olan, mekanik ventilasyonda olmayan alveolar-arteriyel (a-a) gradyanı  $\leq 200$  mm hg olan hastalarda**
  - Hipoksiyi önemli ölçüde iyileştirdiğini  $p=0.01$ ,
  - Hastanede kalış süresini azalttığını (2.5 , 12.5 gün,  $p=0.006$ )
  - Mekanik ventilasyona ilerlemeyi azalttı , (2/14 vs 7/12,  $p=0.038$ )

# **Gharebaghi et al.**

- Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir klinik çalışma
- İlk tedavilere yanıt vermeyen **şiddetli COVID-19 enfeksiyonu** olan 59 hasta
- 30 kişi 3 gün tedaviye ek olarak IVIG (insan) alırken,
- Diğer 29 kişilik grup plasebo almıştır.
- Mortalite oranı, IVIG grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. (Sırasıyla 6 [% 20.0] ve 14 [% 48.3];  $p = 0.022$ ).

# **Xie Y,et al**

- Çin'de retrospektif
- 58 ciddi veya kritik YBÜ COVID-19 hastası
- 48 saat içinde IGIV tedavisi alan alan hastalar, 48 saat sonra IGIV alanlarla karşılaştırıldığında
- 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.



## KISITLAMALAR

- Bu çalışmanın IVIG alacak veya hiç IVIG almayacak şekilde randomize edilmemiş olması,
- IVIG grubundaki hastaların, IVG olmayan gruptakilere göre daha yaşlı ve komorbiditelerini daha fazla olması,
- IVIG grubunda, çalışmaya girişte şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastaların oranının daha yüksek olması

- IVIG grubunda kritik duruma sahip 71(%41), IVIG olmayan grupta 32 (%21 ) hasta şiddetli hastalığa sahipti.
- Her iki gruptaki hastalar da COVID-19 için birçok eşzamanlı tedavi aldı
- IGIV ile tedavi edilen 174 hasta ile IVIG almayan 151 hasta arasında 28 günlük mortalite arasında fark saptanmıştır. (P = 0.009)
- IVIG grubunda hastanede ve toplam hastalık süresi daha uzundur (P <0.001).

## **Shao Z, et al**

- **IVIG erken uygulamanın ( $\leq 7$  gün)**
- 60 günlük mortaliteyi azalttığı ( $P = 0.008$ ),
- Toplam hastanede kalış süresini ve toplam hastalık seyrini (sırasıyla  $p = 0.025$  ve  $P = 0.005$ ) azaltığı
- Hayatta kalma süresini önemli ölçüde artırdığı bulundu
- IVIG'nin erken evrede (başvuru  $\leq 7$  gün) yüksek dozda (günde  $> 15$  g) uygulanması kritik tip hastalarda 28 ve 60 günlük mortalitede önemli bir azalma göstermiştir. ( $P = 0.044, 0.049$ )

**COVID-19'lu şiddetli olmayan hastalarda,  
IVIG tedavisi ile standart tedavinin ötesinde hiçbir fayda gözlenmedi.**

- Retrospektif kohort
- 639 şiddetli olmayan hasta
- 45 hasta IVIG tedavisi aldı , 594 hasta IVIG almadı
  - IVIG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ateş süresi ( $p = 0,667$ ),
  - Virüs temizlenme süresi ( $p = 0,288$ ),
  - Hastanede kalış süresi ( $p = 0.469$ )
  - Antibiyotik kullanımı ( $p = 0.901$ ) arasında fark bulunmadı .
- IVIG grubuna kıyasla, kontrol grubunda daha fazla hasta şiddetli vakalara ilerlemedi (% 3.3'e karşı% 6.6,  $p = 0.376$ ) ve öldü (0'a karşı% 2.2,  $p = 0.156$ ).

# **Cao ve COVID-19 vaka raporlarında**

- Klinik kötüleşmenin erken evresinde IGIV ile tedavinin şiddetli covid-19'u olan 3 yetişkinde bir miktar klinik fayda sağladığını bildirilmiştir;
- 2 hasta ayrıca antiviral ilaçlar ve 1 hasta ise kısa süreli steroid tedavisi almıştır.
- Hastaların 1-2 gün içinde ateşi düşmüş ve solunum güçlükleri, IGIV uygulamasından sonraki 3-5 gün içinde kademeli olarak düzelmiştir
- Çin'de COVID-19 klinik deneyiminde IGIV, COVID-19'un tedavisinde yardımcı olarak kullanılmıştır
- Çin kılavuzlarında COVID-19'lu ağır ve kritik derecede hasta çocuklar için olası bir tedavi seçeneği olarak bahsedilmiştir

- Kawasaki hastalığı benzeri bir prezantasyonu olan enflamatuvar sendrom (MIS-C) yönetimindeki etkinliği hala araştırılmaktadır
- IVIG kullanma COVID-19 tedavisi yalnızca az sayıda hastalarda uygulanmıştır.
- Diğer standart anti-viral ilaçlarla birleşim ile IVIg ile tedaviden sonra iyi sonuçlar gözlemlendi.

# **SARS-COV2 IMMUN GLOBULIN (ANTİSARS-COV-2 HİPERİMMÜN GLOBULİN İNTRAVENÖZ [HIGIV]):**

- COVID-19 dan iyileşmiş bireylerin insan plazma havuzlarından üretilen spesifik antikor içeren Konsantre immünglobulin preparatı,
- Anti-SARSCOV-2 HIG IV preparatları
  - Potansiyel olarak sars-cov2'nin yayılmasını azaltabilir
  - Temizlenmesini hızlandırabilir,
  - Virüse karşı hem anında hem de uzun vadeli koruma sağlayabilir.
  - Yüksek antikor
  - Daha düşük yan etki riski taşıyabilir.

# ITAC alışması (nct04546581),

- Hastanede yatan hastaların tedavisi için ANTI-SARS-COV-2 hiperimmün globulinin araştırılması için anti-sars-cov-2 hıgıv'in güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan,
- Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uyarlanabilir
- Faz 3 aşaması devam etmektedir.

# SONUÇ

- Covid-19'un tedavisinde (sars-cov-2'ye özgü olmayan IGIV) ve araştırma amaçlı ANTI-SARS-COV-2 HIGIV rolü açık değildir.
- Ticari olarak temin edilebilen IVIG etkinlik verileri mevcut olmadığından , sars-cov-2'ye karşı antikorlar içermeyebileceği,
- Yan etki riski yüzünden rutin olarak kullanılması önerilmemektedir .
- Ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi için aksi belirtilmediği takdirde, IGIV kullanımını engellemez.
- Çalışmalarda IVIG kritik hastalarda daha etkin bulunmuş.
- IVIG, MIS-C'de kullanımını destekleyen kanıtlar, hastaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inin ıvıg ile tedavi edildiği vaka serileriyle sınırlıdır.



# **MONOKLONAL ANTİKORLAR**

# MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Bağışıklık sistemi tarafından doğal olarak üretilen antikorların tasarlanmış versiyonlarıdır.
- Belirli enfeksiyöz ajanlara veya bunların toksinlerine spesifik olan mab'ler
  - Respiratuar sinsitiyal virüs
  - Bacillus anthracis,
  - clostridioides difficile, enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi için kullanılmıştır

# ETKİSİ

- **SARS-COV-2'YE özgü mab'ler**
- Virüsü doğrudan hedeflemek için tasarlanmıştır
- Nötralize edici antikolar olarak işlev görebilir.
- Virüsün spike proteini üzerindeki hedef epitoplari hedeflemekte
  - Virüsün hücrelere girmesini önlemek
  - Viral replikasyonu inhibe etmek için ve S proteininin reseptör bağlama alanını (RBD),
  - İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile etkileşime girmesini bloke eder.

# Casirivimab ve Imdevimab (REGN10933 ve REGN10987; REGN-COV2):

- SARS-CoV-2'nin S proteini RBD'sinde üst üste binmeyen epitoplara bağlanan iki farklı rekombinant nötralize edici IgG1 mAb'nin (casirivimab ve imdevimab) kombinasyonu **Bamlanivimab (LYCoV555; LY3819253)**:
- IgG1 nötralize edici nötralize edici mAb
- ACE2 bağlanma sahası ile örtüşen SARS-CoV-2'nin S proteini üzerindeki bir epitopa spesifik olarak bağlanır
- **Etesevimab (LY-CoV016; LY3832479; JS016)**:
- Yeniden birleştirici, mAb, bamlanivimabın bağlanma sahasını tamamlayıcı
- SARS-CoV-2'nin S proteini üzerindeki bir bölgeye spesifik olarak bağlanır;

### **VIR-7831 (GSK4182136):**

- Geliştirilmiş akciğer biyoyararlanımı
- Uzatılmış yarı ömür için tasarlanmıştır

### **COVID-GUARD (STI-1499) ve COVI-AMG (STI-2020):**

- STI-2020, stı1499'un afinitesinin arttırılmış bir versiyonudur
- Daha fazla in vitro potansiyele sahiptir.

### **AZD7442:**

- SARS-COV-2'yi örtüşmeyen iki bölgede özel olarak hedefleyen iki mab (AZD8895 ve AZD1062) içerir;
- Uzatılmış yarı ömre
- Azaltılmış fc reseptör bağlanmasına sahiptir

# Casirivimab ve Imdevimab (REGN10933 ve REGN10987; REGN-COV2):

- **Hastanede yatan yetişkinlerde tek doz IV casirivimab ve imdevimabın güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için üretici (Regeneron) randomize, plasebo kontrollü, faz 1 / faz 2 / faz 3 çalışma (NCT04426695 ).**
- İlk çalışma protokolü,
- **casirivimab ve imdevimab**
- Kohort 1: düşük akımlı oksijen kullanan hastalar
- Kohort 1A: Oksijen gerektirmeyen hastalar
- Kohort 2: yüksek akımlı oksijen kullanan hastalar
- Kohort 3: mekanik ventilasyondaki hastalar

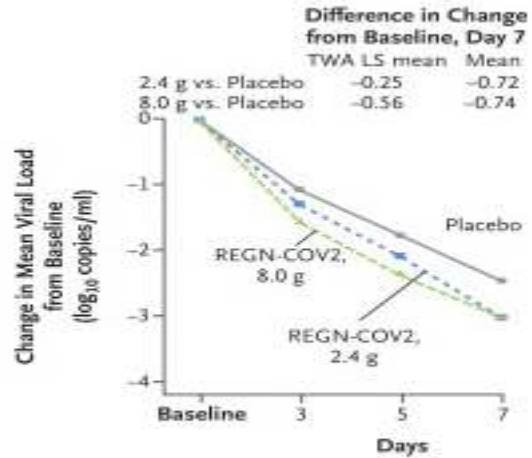
ORIGINAL ARTICLE

## REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19

D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore,

- Randomize, plasebo kontrollü, faz 1 / faz 2 / faz 3 çalışma **ayaktan yetişkin tedavisi için tek doz iv casirivimab ve imdevimab** etkinliği tolerabilitesi ve güvenliğinin değerlendirilmesi için üretici firma tarafından desteklenmektedir (NCT04425629).
- Hastalar,
  - 8 g casirivimab - imdevimab
  - 2,4 g casirivimab -imdevimab içeren tek bir IV infüzyonu
  - Standart bakım plasebo olmak üzere 1: 1: 1 oranında eşleştirilmiştir.

A Viral Load over Time in the Overall Population



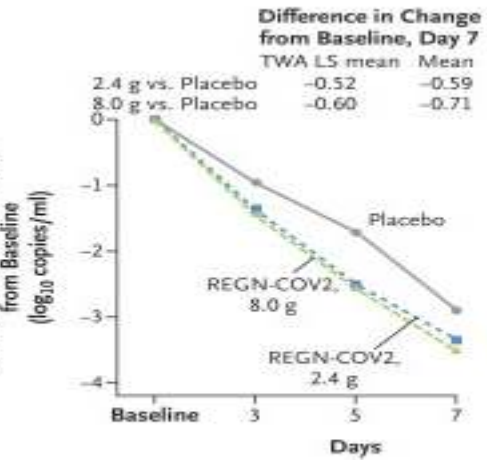
No. at Risk	Baseline	3	5	7
Placebo	81	70	78	78
REGN-COV2, 2.4 g	73	66	69	70
REGN-COV2, 8.0 g	74	70	73	73

• ilk ayaktan tedavi alan 275 hastanın açıklanan sonuçları

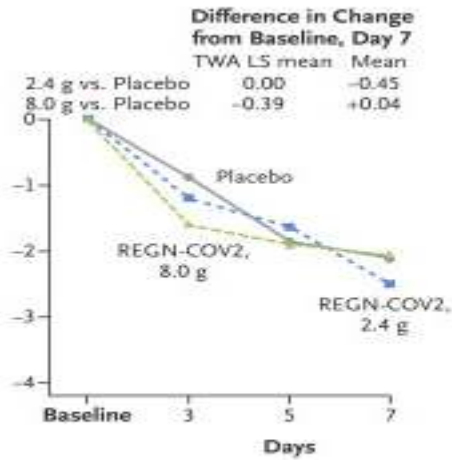
- Viral yükü
- Semptomları hafifletme süresini azalttığını
- Tıbbi ziyaretlerin azalmasında olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir.
- Kendi etkili bağışıklıklarını geliştirmemiş olanlarda faydalarının en büyük olduğu görüldü.

Time According to Baseline Antibody Status

Serum Antibody-Negative



Serum Antibody-Positive



No. at Risk	Baseline	3	5	7
Placebo	30	23	28	28
REGN-COV2, 2.4 g	35	32	34	34
REGN-COV2, 8.0 g	36	34	35	35

No. at Risk	Baseline	3	5	7
Placebo	38	35	37	37
REGN-COV2, 2.4 g	27	26	27	27
REGN-COV2, 8.0 g	29	38	29	29



## **Ek ayaktan tedavi gören 524 verilerin analizinin,**

- Viral yükü önemli ölçüde azalttığını
- Yüksek ve düşük doz rejimleri arasında virolojik veya klinik etkililik açısından önemli bir farklılık saptanmadığını
- Daha yüksek viral yük nedeniyle progresyon riski taşıyan ve / veya başlangıçta saptanabilir antikor bulunmayan hastalarda faydalı olduğu saptanmıştır.

## **Genel popülasyon verileri (n = 799),**

- COVID-19 ile ilişkili medikal ziyaretleri, plaseboya kıyasla 29. Gün boyunca % 57 oranında azalttığını göstermiştir.
- Çalışmanın faz 3 bölümü devam etmektedir .

• Regeneron. Regeneron's COVID-19 outpatient trial prospectively demonstrates that REGN-COV2 antibody cocktail significantly reduced virus levels and need for further medical attention. Press release. 2020 Oct 28. Available at <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-covid-19-outpatient-trial-prospectively-demonstrates>

### **NCT04381936;recovery )**

- Hastanede yatan hastalarda Casirivimab ve imdevimab le yapılan randomize, kontrollü, açık uçlu faz 3 çalışma,
- MAb'lerin (her biri 4 g casirivimab - imdevimab tek IV infüzyon) standart bakım ile karşılaştırılmakta

### **SARS-COV-2 (nct04452318**

- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü **faz 3 çalışma**
- **Sağlıklı asemptomatik, ev içi temaslı bireylerde sARS-COV-2 enfeksiyonunun önlenmesi için tek subkutan doz**

# Bamlanivimab tek yada Etesevimab çalışmalarları

- **Hastanede yatan** yetişkinlerde IV bamlanivimab dozunun güvenliğini, toleransını, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü, faz 1 çalışması ((NCT04411628)
- **Sağlıklı yetişkinlerde IV doz etesevimabın** (ly-cov016) güvenliğini, toleransını, farmakokinetiğini ve immünojenitesini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü faz 1 çalışması, tamamlanmasına rağmen sonuçlar henüz yayınlanmadı (NCT04441931)

101 Patients were enrolled and assigned to 700 mg of LY-CoV555 monotherapy

107 Patients were enrolled and assigned to 2800 mg of LY-CoV555 monotherapy

101 Patients were enrolled and assigned to 7000 mg of LY-CoV555 monotherapy

143 Patients were enrolled and assigned to placebo

## Interim Analysis

Positive SARS-CoV-2 test  $\leq 3$  days before infusion

Mild or moderate Covid-19 symptoms

Primary end point: change from baseline to day 11 ( $\pm 4$  days) in SARS-CoV-2 viral load

Secondary end points include safety, symptom severity, hospitalization, and time points for viral clearance

**(700 mg, 2.8 g veya 7 g tek IV doz) yayımlanmıştır**

- **Hafif veya orta** derecede covid-19'lu
- **452 ayaktan tedavi hastası**
- Bamlanivimab alan 309 hasta , plasebo alan 143 hasta
- 2.8 g doz grubunda plasebo grubuna göre 11. Günde SARS-COV-2 viral yükünde azalma saptandı;

- Tüm grublarda 11. Günde viral yük, başlangıça göre azaldığı için, klinik olarak anlamlı bir son nokta gibi görünmedi.
- Daha önceki zaman noktalarında (ör. 3. Gün) yapılan analiz, doza dayalı olarak hiçbir önemli farklılık olmamasına rağmen bamlanivimabın olası bir tedavi etkisini gösterdi.
- 29. Günde (hastaneye yatış oranı Acil servis ziyaretleri ve hastane yatışları ) bamlanivimab grubunda (% 1.6) plasebo grubuna (% 6.3) göre **daha düşük** bulundu.
- Bamlanivimab grubundaki hastaların % 22.3'ünde plasebo grubundaki hastaların% 24.5'inde advers olaylar rapor edilmiştir

## **Bamlanivimab ve etesevimab kombinasyon rejimi(her mab'den 2,8 g)**

- 11. Günde viral yükü azalttığını,
- semptomları ve COVID ile ilişkili hastaneye yatış / acil servis ziyaretlerini azalttığını
- Genel olarak iyi tolere edildiğini gösterdi.
- **Nct04497987; BLAZE-2).**
  - Üretici tarafından NIAID ile işbirliği içinde
  - Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışması
  - Bakım merkezleri sakinleri ve personelinde,
  - Tek doz bamlanivimab (etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektedir.

# Bamlanivimab alışmaları

## NCT04518410; ACTIV-2

- **Ayakta tedavi goren** COVID-19 hastalarda
- Randomize, plasebo kontrollu, faz 2/3 alışması,

## **NCT04501978; ACTIV-3):**

- **Hastanede yatan hastalar için** ok merkezli,, randomize, plasebo kontrollu, faz 3 alışması
- Bağımsız veri ve guvenlik izleme kurulunun (DSMB) tavsiyesiuzerine sonlandırıldığını duyurdu;
- Guvenlik için onceden tanımlanmış sınıra ulaşıldığını ve bamlanivimab ve plasebo grupları arasındaki guvenlik sonuçlarındaki farklılıkların onemli olmadığını kaydetti.

# Uygulama

- Mab'lerin genellikle yarı ömürleri uzun,
- Tek dozu muhtemel yeterli
- **Bamlanivimab (ly-cov555)** 700 mg'lık tek doz IV infüzyon, en az 60 dakika
- **Casirivimab ve imdevimab (regn10933 ve regn10987)** : 1.2 g casirivimab ve 1.2 g imdevimab, tek doz IV infüzyon en az 60 dakika boyunca



# Acil kullanım onayı

- FDA, hafif ila orta derecede COVID-19 (BLAZE-1; NCT04427501) ayakta tedavi gören hastalarda devam eden randomize, çift kör, plasebo kontrollü, **faz 2 bamlanivimab monoterapisinin** planlanan ara analizinden elde edilen üst düzey verilerin gözden geçirilmesine dayanarak bamlanivimab için bir Acil Kullanım Yetkisi (EUA) yayınladı
- FDA, 21 Kasım 2020'de **hafif ila orta şiddette** COVID-19 (NCT04425629) olan ayakta tedavi gören hastalarda devam eden randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 1/2/3 faz çalışmasından elde edilen faz 1/2 verilerinin incelemesine dayanarak, Casirivimab ve imdevimab'ın birlikte uygulanmasına Acil Kullanım Yetkisi (EUA) vermiştir.

- Yetişkinlerde ve  $\geq 40$  kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda
- Sars-cov-2 viral testinin sonuçları pozitif olan
- Ayaktan tedavi goren hafif- orta derecede COVID-19 tedavisinde
- Ağır covid-19'a ilerleme ve / veya hastaneye yatma açısından yuksek risk altında olan hastalarda doğrudan kullanılmasına izin vermektedir.
- En az birini karşılayan kişiler yuksek riskli olarak kabul edilmektedir.

- 65 yaş ve üzeri;
  - Vücut kitle indeksi (BMI)  $\geq 35$ ,
  - Kronik böbrek hastalığı
  - Şeker hastalığı,
  - İmmün sistemi baskılayıcı tedavi,
- $\geq 55$  yaş ve aşağıdaki özelliklere sahip:
  - Kardiyovasküler hastalık
  - Hipertansiyon veya
  - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı / diğer kronik solunum hastalığı

- **12 ila 17 yaşları arasında ve şu özelliklere sahip:**

- BMI  $\geq 85$ .
- Gelişme geriliği veya orak hücre hastalığı
- Doğuştan veya edinilmiş kalp hastalığı
- Nörogelişimsel bozukluklar, serebral palsi vb
- Tıbbi ilişkili teknolojik bir bağımlılık, örneğin, trakeostomi, gastrostomi veya
- Pozitif basınçlı ventilasyon (COVID-19 ile ilgili değil);
- Astım
- Reaktif hava yolu
- Günlük ilaç tedavisi gerektiren diğer kronik solunum hastalığı olan hastalardan en az birini karşılayan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir .

# SONUÇ

- SARS-COV-2' ye özgü mab'ler ticari olarak mevcut değildir.
- Mab'lerin güvenliği ve etkinliği kesin belirlenmemiştir.
- Hafif ila orta şiddette COVID-19'u olan ayakta tedavi gören hastaların tedavisinde acil kullanım onayı olmasına rağmen casirivimab-imdevimab kullanımını lehine veya aleyhine önerilecek yeterli veri yoktur.
- Klinik araştırma dışında kullanılmamalı
- Casirivimab -imdevimab ve bamlanivimab arasında klinik etkililik veya güvenlilik açısından farklılıklar olup olmadığını belirlemeye yönelik karşılaştırmalı veri mevcut değildir.