

COVID-19: Therapien und Behandlungsoptionen

Clemens Wendtner

Chefarzt

München Klinik Schwabing

*Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin*

Akad. Lehrkrankenhaus

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)

München

Remdesivir

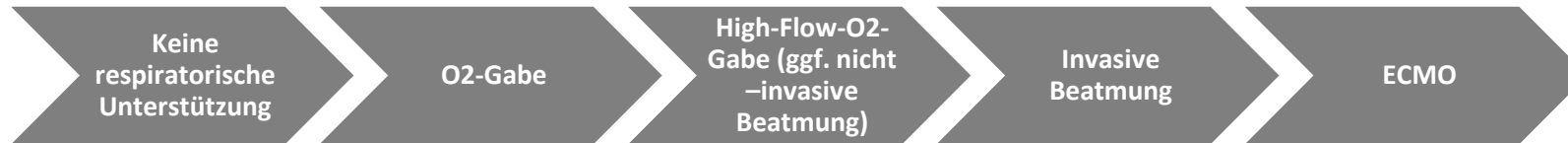
Zulassung: COVID-19-Pneumonie mit O₂-Pflichtigkeit bei Patienten >12 Jahre und >40 kg KG über 5-10 Tage

Benefit: Frühestmögliche Gabe nach Eintritt O₂-Pflichtigkeit und nicht über virale Phase hinaus

Dexa- methason

Zulassung: Schwere COVID-19 Infektionen mit Sauerstoff-Therapie bei Patienten >12 Jahre und >40 kg

Benefit [RECOVERY-Studie]: Beginn erwägen bei dynamischer Verschlechterung; Benefit bei invasiver Beatmung größer als bei O₂-Gabe/nicht-invasiver Beatmung



mAB

Benefit:

- asymptomatische/ oligosymptomatische Pat. mit Risikofaktoren und ≤ 7 Tage seit Symptombeginn/ max. 72h seit pos. Test
- Seronegative hospitalisierte Pat. mit max. Low-Flow-O₂

Tocilizumab*

Benefit bei dynamischer Verschlechterung trotz Dexamethason mit ausgeprägter pulmonaler Hyperinflammation

* Gabe nur in Kombination mit Dexamethason

Tabelle 2: Übersicht zu möglicher Indikationsstellung und Einschränkungen der Therapie mit **Remdesivir**

	Indikationsstellung (alle Kriterien erfüllt)	Nicht empfohlen ⁴	Kontraindikationen ⁴
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg ¹	<ul style="list-style-type: none"> – COVID-19-Pneumonie – Sauerstoffpflichtigkeit – Symptombdauer <7 Tage² – Positive SARS-CoV-2 PCR innerhalb der letzten 48 h 	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten ohne Sauerstoffbedarf, CAVE: AF > 30/min³ – Invasiv beatmete Patienten – Leberfunktionsstörung (GPT ≥ 5x ULN oder GPT Anstieg + Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR) 	<ul style="list-style-type: none"> – Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe

¹ Siehe Fachinformation, [deutschsprachige Information](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf) auf der Seite der EMA: www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_de.pdf

² Empfohlen wird ein Beginn innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn, in Ausnahmefällen bis zu 10 Tagen, nach infektiologischer Beratung, z. B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn).

³ Pat. mit einer AF >30/min können trotz noch ausreichender SpO₂ bereits sauerstoffpflichtig sein

⁴ Bei Erwägung einer Therapie unbedingt vorab infektiologische Beratung über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn)

Tabelle 1: Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19

Substanz	Indikation	Datenlage	Bewertung
Antiinflammatorische Therapie			
<p>Tocilizumab (RoActemra®) Sarilumab (Kevzara®) Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten (IL-6RA)</p> <p><u>Dosierungsvorschlag für Pat ≥ 18 Jahre:</u></p> <p><u>Tocilizumab i.v. (Einmalgabe)¹:</u> KG >90kg: 800 mg KG ≤90kg: 600mg KG ≤65kg: 400 mg KG ≤40kg: 8mg/kgKG</p> <p><u>Sarilumab i.v. (Einmalgabe)²: 400 mg</u></p> <p><u>Dauer:</u> i.R. klinischer Studien einmalige Gabe i.v. ; Tocilizumab: Einmalige Wiederholung nach 12-24 Stunden möglich: Klinische Einzelfallentscheidung bei hoher entzündlicher Aktivität</p>	<p>Keine Zulassung für die Behandlung von COVID-19</p> <p><i>Off-Label-Use</i> in der hyperinflammatorischen Phase: COVID-19-Infiltrate + SpO2 <92% (unter Raumluft) + CRP ≥75 mg/L¹</p>	<p><u>Randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ EMPACTA: Reduktion klin. Verschlechterung zu IV* in Kombination mit Steroiden bei Pat. mit SpO2<94% (Einschluss vor Beginn NIV oder IV), kein Unterschied der 28-d Mortalität² ✓ BACC Bay Tocilizumab Trial: kein Unterschied in Intubationsraten bei Pat. mit überwiegend Low-Flow-O2 <6l/min, <10% erhielten Steroide³ ✓ COVACTA-Preprint: keine klin. Verbesserung innerhalb von 28d, kein Unterschied der 28d-Mortalität (Pat. mit O2-Subst, NIV, IV, ECMO), <50% erhielten Steroide⁴ <p><u>Open-label randomisierte Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ RECOVERY: 	<p>Benefit von IL-6RA in Kombination mit Dexamethason bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Progress der COVID-19-Pneumonie mit Hypoxämie^{1,5} <p>Bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patienten mit ausgeprägter pulmonaler Hyperinflammation (CRP ≥75 mg/l + Milchglasinfiltrate bds. (CT)) <p>Und^{1,5}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ schneller Zunahme des O2-Bedarfs bei Low-Flow-O2-Therapie trotz Dexamethason ➤ Progress zu NIV/High-Flow-O2 ➤ Intubationsindikation bereits bei stationärer Aufnahme (sowie bis max. 24h nach primärer Intubation) <p>In Studien, die einen Benefit zeigten, wurden IL-6RA frühzeitig, (im Median 2 Tage) nach Auftreten der oben genannten Kriterien verabreicht</p>

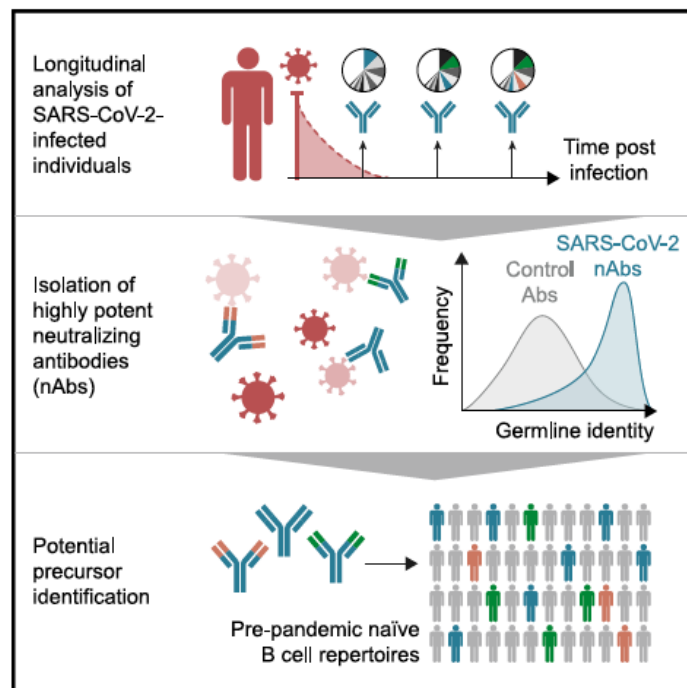


Article

Longitudinal Isolation of Potent Near-Germline SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies from COVID-19 Patients

Christoph Kreer,^{1,19} Matthias Zehner,^{1,19} Timm Weber,¹ Meryem S. Ercanoglu,¹ Lutz Gieselmann,¹ Cornelius Rohde,^{2,3} Sandro Halwe,^{2,3} Michael Korenkov,¹ Philipp Schommers,^{1,4,5} Kanika Vanshylla,¹ Veronica Di Cristanziano,⁶ Hanna Janicki,¹ Reinhild Brinker,^{7,8} Artem Ashurov,¹ Verena Krähling,^{2,3} Alexandra Kupke,^{2,3} Hadas Cohen-Dvashi,⁹ Manuel Koch,^{10,11} Jan Mathis Eckert,¹² Simone Lederer,¹³ Nico Pfeifer,^{14,15,16} Timo Wolf,¹⁷ Maria J.G.T. Vehreschild,¹⁷ Clemens Wendtner,¹⁸ Ron Diskin,⁹ Henning Gruell,^{1,4} Stephan Becker,^{2,3} and Florian Klein^{1,4,11,20,*}

Graphical Abstract



Bei einem Großteil der bislang rekrutierten Probanden lag gemäß Mutationsanalyse eine Infektion mit der Alpha (B.1.1.7)-Variante von SARS-CoV-2 vor, gegen die das Prüfpräparat eine sehr gute neutralisierende Wirkung aufweist. In aktuell durchgeführten Neutralisationsassays (Pseudovirus und authentisches Virus) mussten wir leider einen praktisch vollständigen Verlust der Aktivität von DZIF-10c gegen die Delta-Variante verzeichnen (Pseudovirus IC₅₀ gegen Alpha: 0.01 µg/mL, IC₅₀ gegen Delta: >10 µg/mL).

- SARS-CoV-2 S-protein-reactive antibodies show little somatic mutation over time
- Potential antibody precursor sequences identified in SARS-CoV-2-naïve individuals

	Wildtyp	B.1.1.7 Alpha	B.1.351 Beta	P1 (B.1.1.28.1) Gamma	B.1.617.2 Delta
Aminosäure- Austausche im Spike Protein		del69/70, del144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F	T19R, del157- 158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Bamlanivimab					
Etesevimab*					
Bamlanivimab/ Etesevimab					
Casirivimab**					
Imdevimab**					
Casirivimab/ Imdevimab					

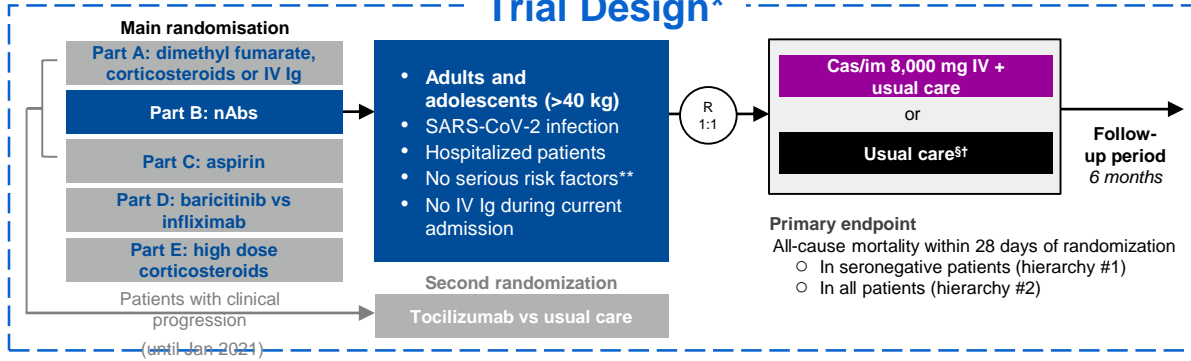
*Einsatz als Kombination mit Bamlanivimab

**Einsatz als Kombination Casirivimab/Imdevimab

Wirksamkeit anhand Tests mit Pseudoviren bzw. in-vitro Neutralisationstests:	
	wirksam
	nicht wirksam

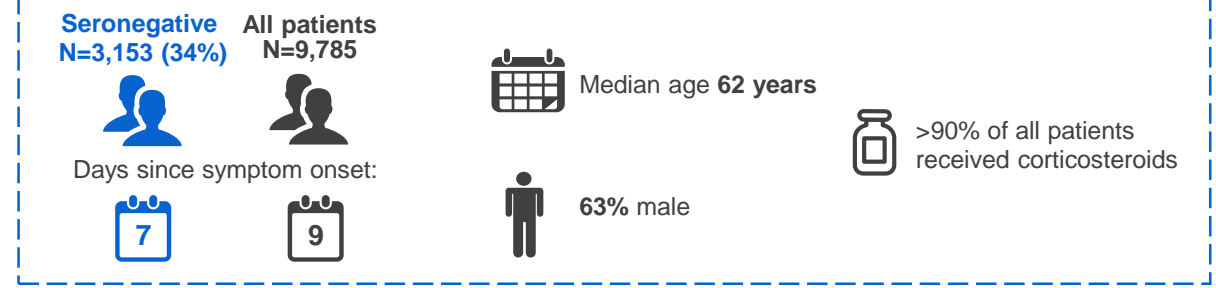
RECOVERY trial: Casirivimab & Imdevimab in hospitalized patients (Phase 3)

Trial Design*



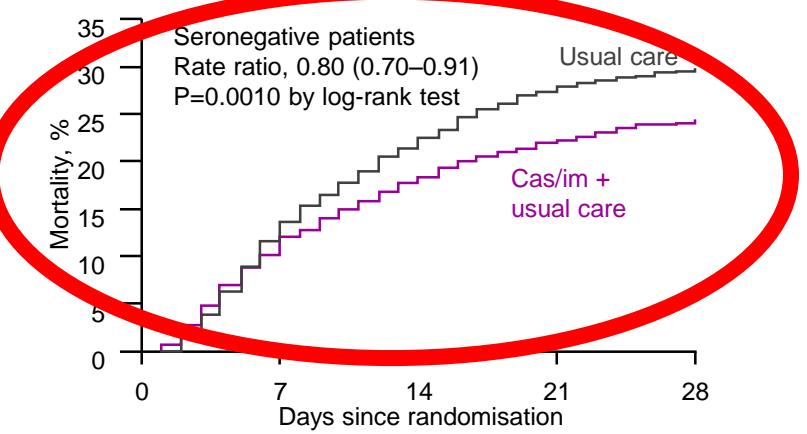
Baseline Characteristics

Well balanced between treatment arms



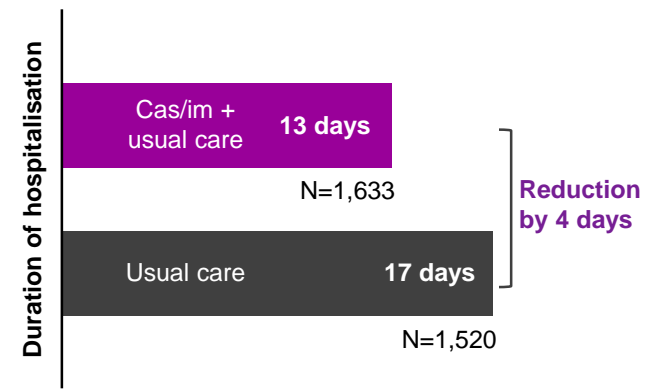
Results

✓ **Reduced risk of death by 20% in seronegative patients**
– (absolute benefit 24% vs 30%)



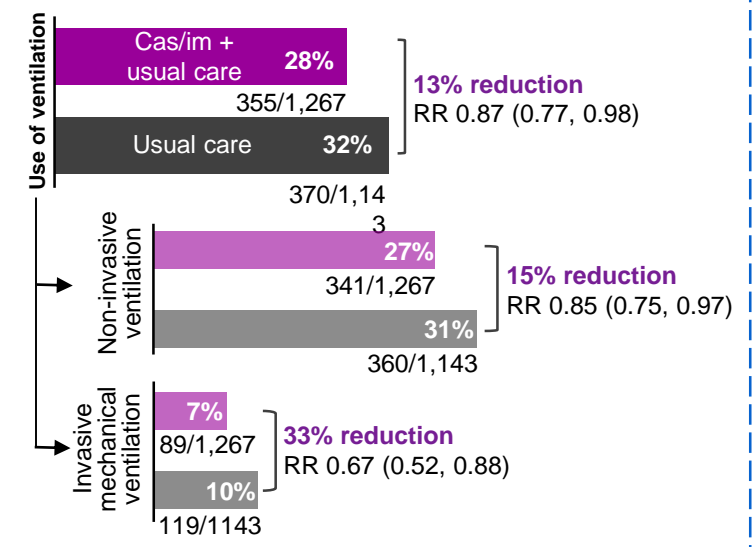
- Benefit of cas/im in seronegative patients **seen across all patient subgroups**, including those with respiratory support
- If treated with usual care only, **seronegative patients had twice the risk of death** of seropositive patients (30% vs 15% mortality)
- No significant difference in 28-day mortality seen in all and seropositive patients

Reduction of hospital stay duration in seronegative patients



- No difference in risk of death, hospital duration or ventilation within the overall study population

Reduction in risk of ventilation in seronegative patients



*Patients with clinical progression in Parts A, B and C could be considered for a second randomisation to tocilizumab until Jan 2021. A single participant could be randomised at most to 1 arm from each of part A, B, C, D and E of the factorial randomisations (depending on location), and thus receive between 0 and 4 treatments on top of usual standard of care; **Defined as medical history that might put the patient at significant risk. §Until 15 Jan 2021, patients were also randomised to receive convalescent plasma + usual care, however, recruitment to this arm was stopped due to lack of efficacy; †As determined by participating hospital; Ig, immunoglobulin; IV, intravenous; RR, rate ratio

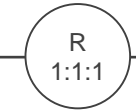
Study 2067: Casirivimab & Imdevimab in ambulatory patients (Phase 3)

Study Design

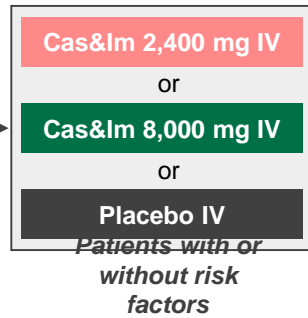
- Ambulatory patients with COVID-19
- Aged ≥18 years
- Positive for SARS-CoV-2
- N=4,567

Primary endpoint

- COVID-19-related hospitalisations or all-cause deaths through Day 29



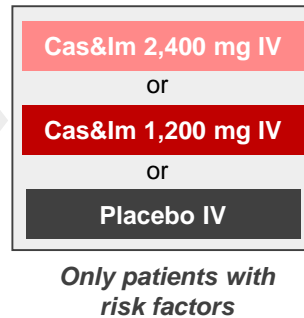
Original PhIII protocol



Protocol update

- Dosing change
- All patients required to have ≥1 risk factor for severe COVID-19

Amended PhIII protocol



Baseline characteristics

Baseline characteristics in high-risk patients were well balanced

All patients had at least one risk factor, including:



Mean age
50 years



Obesity
58%



Cardiovascular
disease
36%



Age ≥50 years
51%



Cas&Im reduced the risk of hospitalisation or death by ~70%

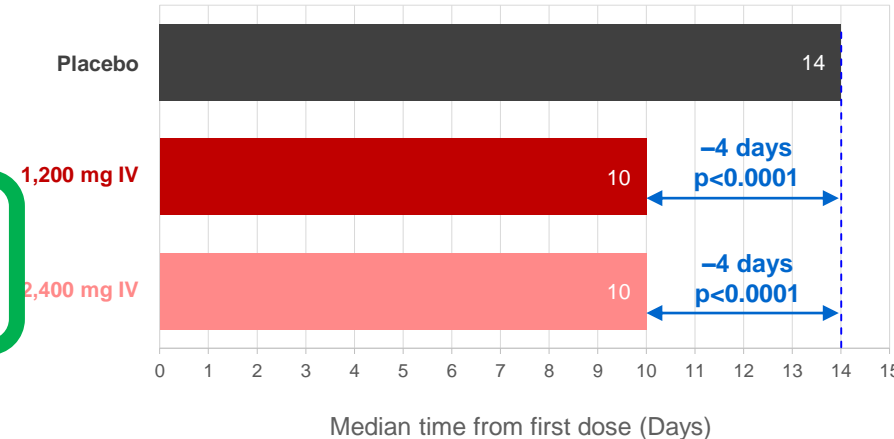
Patients with ≥1 COVID-19-related hospitalisation or death through Day 29

	1,200 mg IV n=736	Placebo n=748	2,400 mg IV n=1,355	Placebo n=1,341
n (%)	7 (1.0)	24 (3.2)	18 (1.3)	62 (4.6)
Risk reduction	70% (p=0.0024)		71% (p<0.0001)	
Reduction was observed regardless of serostatus and viral load at baseline, and with either dose				
Deaths, n		Placebo 5	1,200 mg IV 1	2,400 mg IV 1



Reduced duration of symptoms by 4 days compared to placebo

Time to resolution of COVID-19 symptoms*



Improvement was observed regardless of serostatus and viral load at baseline, and with either dose

Additional results

- Cas&Im reduced viral load at Day 7 compared to placebo across doses and regardless of baseline viral load
- Cas&Im was well tolerated with no safety signals

*From treatment initiation (Day 0), median time from symptom onset was 3 days in each arm
BMI, body mass index; IV, intravenous

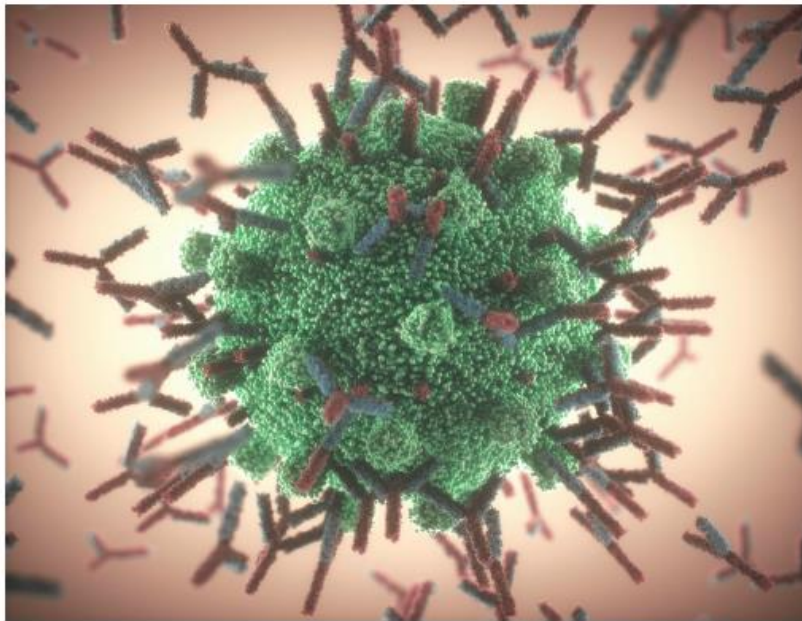
Therapie-Indikationen und Zeitpunkt für die Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern

	Zeitpunkt	Antikörperstatus	bevorzugte mAB
Ambulante Patienten (asymptomatisch bzw. milde bis moderate Symptome) und Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf	≤ 7 Tage seit Symptombeginn Max. 72 Stunden nach dem positiven PCR-Test	Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Antikörper (Anti-Spike) können abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden (Zeitfaktor)	1) Casirivimab 1,2g / Imdevimab 1,2g i.v. 2) Bamlanivimab 700mg / Etesevimab 1,4 g i.v.
Nosokomiale Infektion , Patienten asymptomatisch bzw. milde bis moderate Symptome und Vorliegen von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf	Max. 72 Stunden nach dem positiven PCR-Test	Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Antikörper (Anti-Spike) können abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden (Zeitfaktor)	1) Casirivimab 1,2g / Imdevimab 1,2g i.v. 2) Bamlanivimab 700 mg / Etesevimab 1,4g i.v.
Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie (max. Low-Flow-Sauerstoffsubstitution)	≤ 7 Tage seit Symptombeginn	Innerhalb des genannten Zeitfensters ist ein negativer Antikörperstatus anzunehmen. Die Antikörper (Anti-Spike) sollen abgenommen werden, das Ergebnis soll aber nicht abgewartet werden (Zeitfaktor)	Casirivimab 4g / Imdevimab 4g i.v.
Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie (max. Low-Flow-Sauerstoffsubstitution)	> 7 Tage nach Symptombeginn	Antikörper (bevorzugt Anti-Spike-IgG) sollen abgenommen werden. Gabe von mAB nur bei tagesaktuellem negativem Antikörperstatus	Casirivimab 4g / Imdevimab 4g i.v.
Hospitalisierte Patienten mit COVID-19-Pneumonie und High-Flow-Sauerstoffsubstitution oder NIV oder IMV	Keine Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern		

'Super-antibodies' could curb COVID-19 and help avert future pandemics

Companies are designing next-generation antibodies modeled on those taken from unique individuals whose immune systems can neutralize any COVID-19 variant—and related coronaviruses, too.

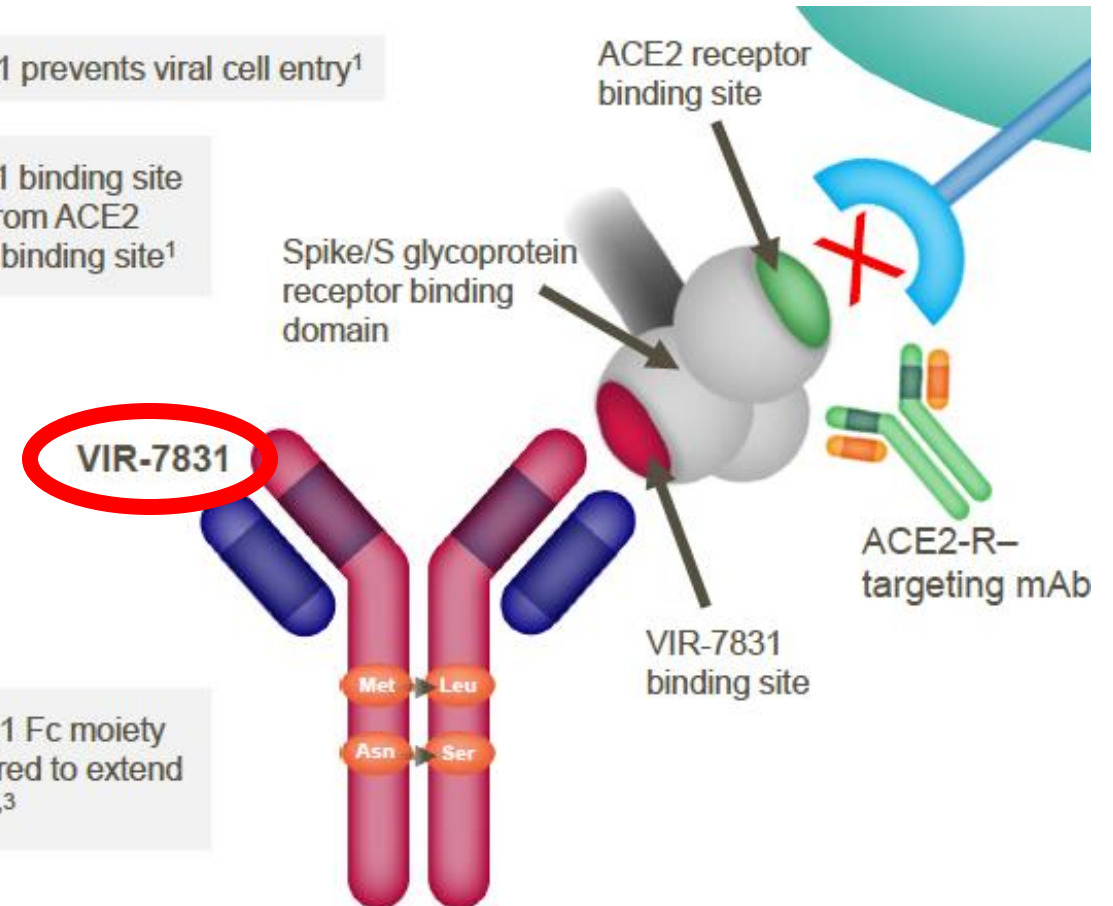
The US Food and Drug Administration (FDA) granted Emergency Use Authorization (EUA) in late May to sotrovimab, providing a new therapeutic weapon in the fight against SARS-CoV-2—and future coronaviruses with pandemic potential.



VIR-7831 prevents viral cell entry¹

VIR-7831 binding site distinct from ACE2 receptor binding site¹

VIR-7831 Fc moiety engineered to extend half-life^{2,3}



Neutralization of VOCs/VOIs by sotrovimab (VIR-7831) and other clinical-stage mAbs

	<u>UK</u> B.1.1.7	<u>SA</u> B.1.351	<u>BR</u> P.1	<u>CAL</u> B.1.429	<u>Scotland</u> B.1.258	<u>Nigeria</u> B.1.525	<u>NY</u> B.1.526	<u>India</u> B.1.617.1	<u>Mexico</u> B.1.1.519	<u>US</u> R.2	<u>Liverpool</u> A.23.1
VIR-7831/sotrovimab	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
REGN10933/casirivimab	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
REGN10987/imdevimab	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
LY-CoV555/bamlanivimab	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
LY-CoV016/etesevimab	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Legend ● Neutralized (<10-fold loss of neutralization) ● Poorly or not-neut. (>10-fold loss of neutralization) ● Predicted to be neutralized ● Predicted to not be neutralized ● Unknown

*Prediction of neutralization coverage is based on the presence of mutations in the available epitope of each mAb

COMET-ICE (Interim Analysis): Primary endpoint

Progression of COVID-19 through Day 29 as defined by hospitalization >24 hours for acute management of illness or death

Treatment with sotrovimab resulted in an 85% reduction in hospitalization >24 hours or death compared to placebo (p=0.002)

	Placebo (n = 292)	Sotrovimab (n = 291)
Progression Status, n (%)		
Hospitalized > 24 hours or death	21 (7%)	3 (1%)
Hospitalized > 24 hours	21 (7%)	3 (1%)
Death	1 (<1%)	0
Alive and not hospitalized	270 (92%)	284 (98%)
Missing	1 (<1%)	4 (1%)
Sotrovimab 500 mg vs. placebo		
Adjusted relative risk reduction		85%
(97.24% CI)		(44%, 96%)
p-value*		0.002

*Significance level for the first interim 0.02758
Data on file. 2021N472888_00
CI, confidence interval

Bei Patienten mit Hochrisikofaktoren, insbesondere Patienten mit **B-Zell-depletierender Therapie** und Verdacht auf unzureichende eigene spezifische SARS-CoV-2-Antikörper-Produktion kann ein **Einsatz auch in der späteren Krankheitsphase erwogen werden**, insbesondere bei hoher Viruslast. In dieser Situation sollten die Anti-Spike-Antikörper abgenommen werden, der Befund muss jedoch nicht abgewartet werden.

Zusätzlich sinnvoll könnte eine Anwendung im Rahmen einer **Post-Expositionsprophylaxe**, z.B. bei nosokomialen Ausbruchgeschehen, sein. Studienergebnisse hierzu stehen noch aus, daher ist eine Empfehlung aktuell noch nicht möglich.

Die Möglichkeit **allergischer Reaktionen** auf die genannten monoklonalen Antikörper ist in Betracht zu ziehen, so dass ihre Anwendung nur unter engmaschiger klinischer Kontrolle erfolgen sollte.

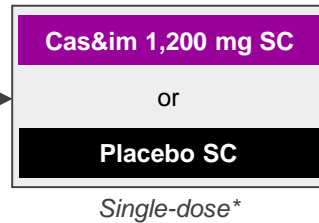
Die neutralisierenden monoklonalen Antikörper werden als einmalige intravenöse Infusion (Infusionsdauer ≥ 1 h mit **Nachbeobachtung ≥ 1 h**) mit gleichzeitiger Infusion der 2 Kombinationspartner verabreicht.

Study 2069: Casirivimab & Imdevimab for post-exposure prophylaxis (Phase 3)

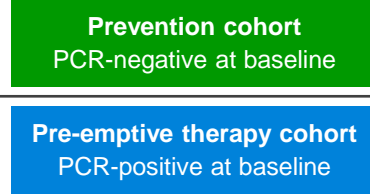
Phase 3 Study 2069: Design

- Adults and adolescents
 - Asymptomatic HHCs
 - OwH and living with an IP with a SARS-CoV-2 diagnosis
 - Randomisation within 96 hrs of IP's positive SARS-CoV-2 test sample
- N=2,475**

R
1:1



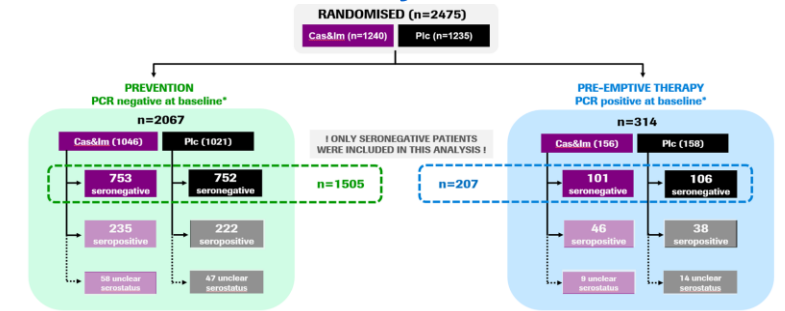
EAP (1 month)



Follow-up
(7 months)

Primary endpoint: efficacy of Cas&imd vs placebo in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infections

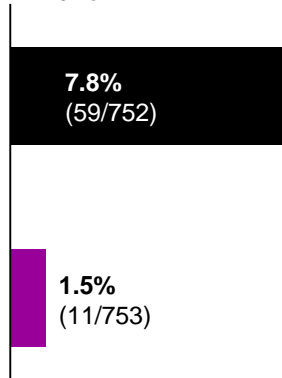
Two study cohorts



PREVENTION COHORT

81% reduction in symptomatic infections

HHCs who developed symptomatic infection



81%
reduction
(p<0.0001)

Additional results

- 66% reduction in all infections (*symptomatic and asymptomatic*)
- In those HHC who still became infected, Cas&im prophylaxis resulted in 86% reduction of patients with high viral load and significantly reduced duration of infection and symptoms

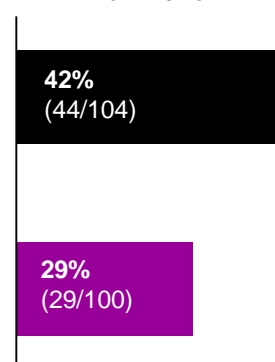
Cas&im
Placebo

Results

PRE-EMPTIVE THERAPY COHORT

31% reduction in development of symptomatic disease in HHCs infected at baseline

Infected HHCs who developed symptoms



31%
reduction
(p=0.0380)

Generally well tolerated with no unexpected safety signals

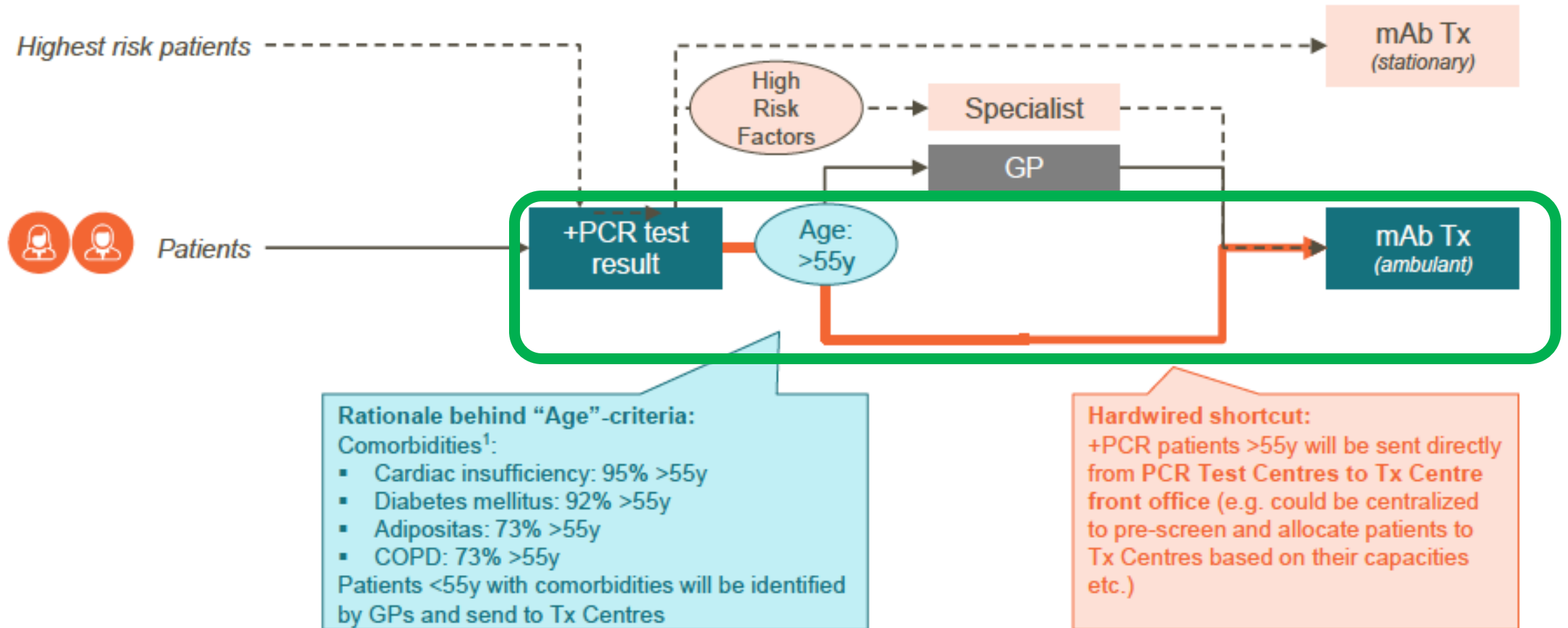
Prevention cohort		
n (%)	Placebo (N=1,306)	Cas&im (N=1,311)
AEs	379 (29)	265 (20)
SAEs	15 (1)	10 (1)
ISRs (grade 1/2)	19 (2)	55 (4)
Pre-emptive therapy cohort		
n (%)	Placebo (N=156)	Cas&im (N=155)
AEs	75 (48)	52 (34)
SAEs	4 (3)	0
ISR (grade 1/2)	1 (1)	6 (4)

*4 injections of 2.5mL each

AE, adverse event; EAP, efficacy assessment period; HHC, household contact; IP, index patient; ISR, injection site reaction; OwH, otherwise healthy; PCR, polymerase chain reaction; SAE, serious adverse event; SC, subcutaneous

Germany COVID19 early Tx pathway needs optimization

Currently only ~0.5%* of eligible patients treated – activation of ~60k GPs not realistic



*EUA doses used ./. Incidence over 55y Jan-Jun

Selection, identification, and characterization of SARS-CoV-2 monoclonal antibody resistant mutants **MARMs**

Fatai S. Oladunni^{a,b,1}, Jun-Gyu Park^{a,1}, Kevin Chiem^a, Chengjin Ye^a, Michael Pipenbrink^c, Mark R. Walter^d, James Kobie^c, Luis Martinez-Sobrido^{a,*}

^a Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX, USA

^b Department of Veterinary Microbiology, University of Ilorin, Nigeria

^c Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

^d Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

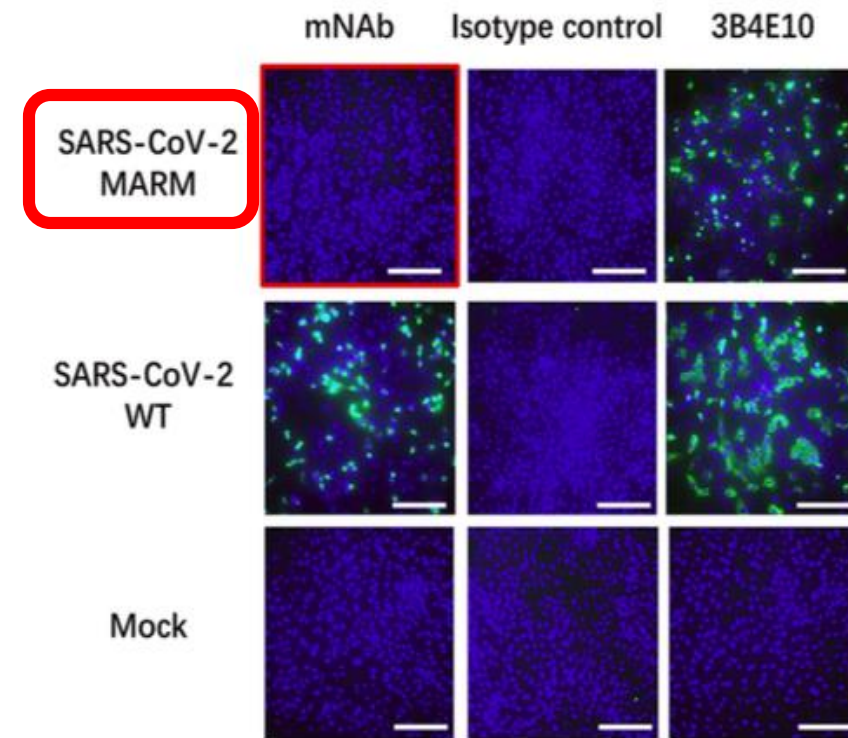
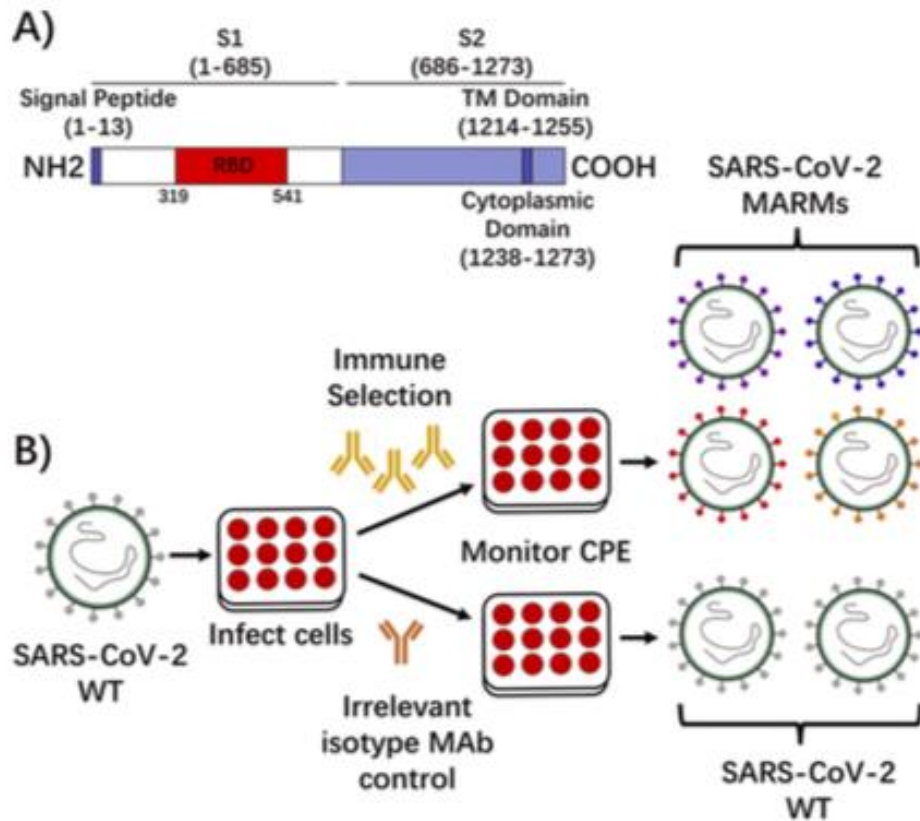


Fig. 5. IFA of SARS-CoV-2 MARM. Vero E6 cells infected with MARM (top) or WT (middle) SARS-CoV-2 were fixed at 48 h p.i. Mock-infected cells (bottom) were included as internal control. Viral detection was carried out with the indicated primary mNAb used for the selection of the MARM. Cellular nuclei were stained with DAPI (blue). As additional internal controls, mock and MARM or WT SARS-CoV-2 infected cells were stained with an isotype control mAb or with the mouse mAb 3B4E10. Images were taken using an inverted fluorescence microscope. Scale bars, 100 μm.

<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114084>

Received 28 October 2020; Received in revised form 10 January 2021; Accepted 23 January 2021

Available online 26 January 2021