

SITUACIÓ ACTUAL COVID-19

En quin moment ens trobem?
Actualització del tractament i
maneig de la prevenció

Cora Loste Andreu

07.04.2022 | 14:02 horas Por SERGIO CÁCERES / RTVE BALEARS



"Gripalizar" la covid consiste la estrategia plantea España y los expertos

Redacción
BBC News Mundo

21 enero 2022

Sanidad y las comunidades acuerdan retirar las mascarillas en centros sanitarios, residencias y farmacias

- ▶ Se retiran más de tres años y medio después del inicio de la pandemia del coronavirus
- ▶ La decisión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se llevará al Consejo de Ministros la próxima semana

23.06.2023 | 19:02 horas Por RTVE.es



rrribar a la gripalització de la covid hem de tenir un sistema capaç de
nts"
22



W.H.O. Ends Global Health Emergency Designation for Covid

The decision has little practical effect but is a significant moment in the struggle against a virus that has killed millions and upended lives throughout the world.



By [Stephanie Nolen](#)

May 5, 2023



?

Gripalització

**Fi de l'emergència
per la pandèmia**

Fi de mascaretes

=

Banalització



Tracking Home

Data Visualizations ▾

Global Map

U.S. Map

Data in Motion

Tracking FAQ

JHU Has Stopped Collecting Data As Of
03 / 10 / 2023

After three years of around-the-clock tracking of COVID-19 data from around the world, Johns Hopkins has discontinued the Coronavirus Resource Center's operations. The site's two raw data repositories will remain accessible for information collected from 1/22/20 to 3/10/23 on cases, deaths, vaccines, testing and demographics.

Show Less ^

COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)

JHU Ceased Updates at:
10/3/2023 14:2
[See Terms of Use for more info](#)

Total Cases
676.609.95!

Total Deaths
6.881.955

Total Vaccine Doses Administerec
13.338.833.198

28-Day Cases
4.035.254

28-Day Deaths
28.018

28-Day Vaccine Doses Administerec
28.156.730

Cases | Deaths by
Country/Region/Sovereignty

US

28-Day: **959.794** | **9.451**
Totals: **103.804.263** | **1.123.836**

Japan

28-Day: **418.671** | **2.804**
Totals: **33.329.551** | **73.046**

Germany

28-Day: **355.168** | **2.275**
Totals: **38.249.060** | **168.935**

Russia

28-Day: **350.549** | **989**
Totals: **22.086.064** | **388.521**

Korea, South

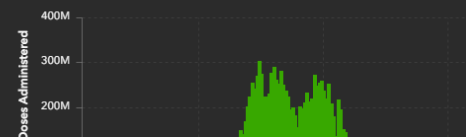
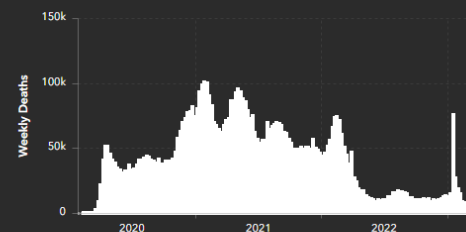
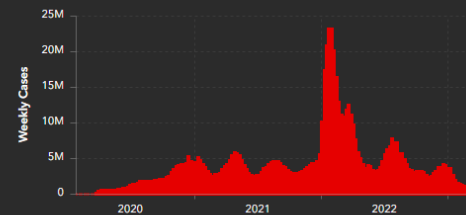
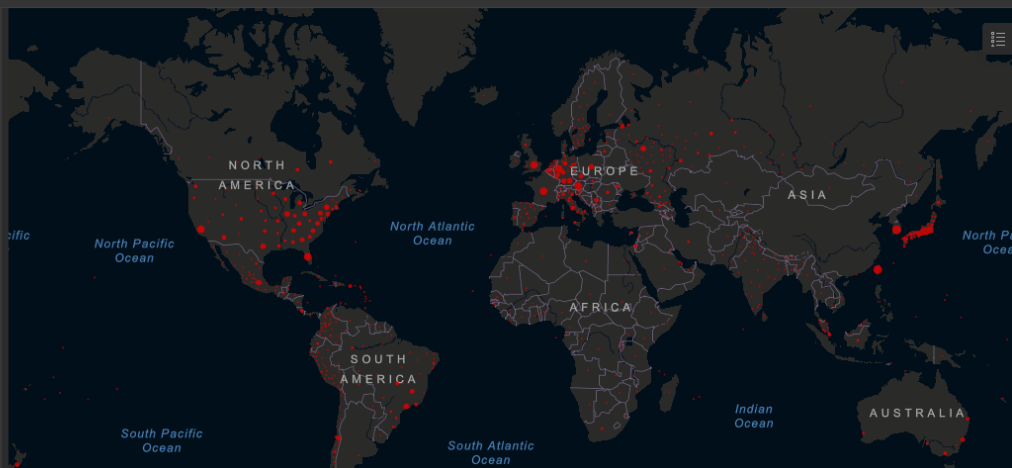
28-Day: **290.039** | **396**
Totals: **30.615.522** | **34.093**

Taiwan*

28-Day: **216.931** | **778**
Totals: **9.970.937** | **17.672**

Brazil

28-Day: **170.852** | **1.613**
Totals: **37.085.675** | **699.310**





Escenaris d'interés actuals



“ Què ens preocupa actualment de la Covid-19?

Covid-19 agut
1 dia - 4 setmanes

Covid-19
“persistent” en
immunodeprimits
4-12 setmanes

Long Covid
+12 setmanes

Cas Clínic 1

María, de 62 anys d'edat, HTA, Dislipèmia, que consulta a Urgències per febrícula i tos seca de 48h d'evolució.

Tractament habitual: Atorvastatina 40mg, Enalapril/Hidroclorotiazida 20/12.5mg

TA 130/64mmHg FC 65x' Sat d'O2 (0.21) 97%

Exploració física dins de la normalitat

Analítica: a destacar PCR 38. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: dins de la normalitat.



Cas Clínic 1

Què faríeu?

- A Alta i seguiment per metge de capçalera.
- B Paxlovid 300/100mg BiD 5 dies.
- C Remdesivir 3 dies.
- D Remdesivir 5 dies.
- E B o C són certes.

Cas Clínic 1

María, de 62 anys d'edat, HTA, Dislipèmia, que consulta a Urgències per febrícula i tos seca de 48h d'evolució.

Tractament habitual: Atorvastatina 40mg, Enalapri

TA 130/64mmHg FC 65x' Sat d'O2 (0.21) 97%

Exploració física dins de la normalitat

Analítica: a destacar PCR 38. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: dins de la normalitat.

... i si FG de
25 ?



Cas Clínic 1

I ara... què faríeu?

- A Alta i seguiment per metge de capçalera.
- B Paxlovid 300/100mg BiD 5 dies.
- C Remdesivir 3 dies.
- D Remdesivir 5 dies.
- E B i C són certes.



<https://strawpoll.com/B2ZBE5qXjqJ>

Cas Clínic 2

Jordi, 24 anys d'edat, en tractament amb Quimioteràpia i Rituximab per Limfoma de cèl·lules fol·liculars.

Quadre de febre 38°C amb tos seca de 24 h.

TA 120/56mmHg FC 85x' Sat d'O2 (0.21) 93%

Exploració física amb crepitants bibasals.

Analítica amb limfopènia de 500, no neutropènia, PCR 80, resta sense alteracions. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: infiltrats bibasals.



Cas Clínic 2

Què faríeu?

- A Remdesivir 5 dies.
- B 1º Remdesivir 5 dies + 2º Dexametasona 10 dies
- C 1º Remdesivir 5 dies + 2º Dexametasona 10 dies + 3º Plasma hiperimmune
- D 1º Remdesivir 5 dies + 2º Plasma hiperimmune +/- Sotrobimab +/- Dexametasona
- E Remdesivir 5 dies + Sotrobimab +/- Dexametasona
- F No ho tinc gens clar



<https://strawpoll.com/40ZmqDKlwZa>

Antiviral and mAb - mechanisms of action

1 Monoclonal Antibodies

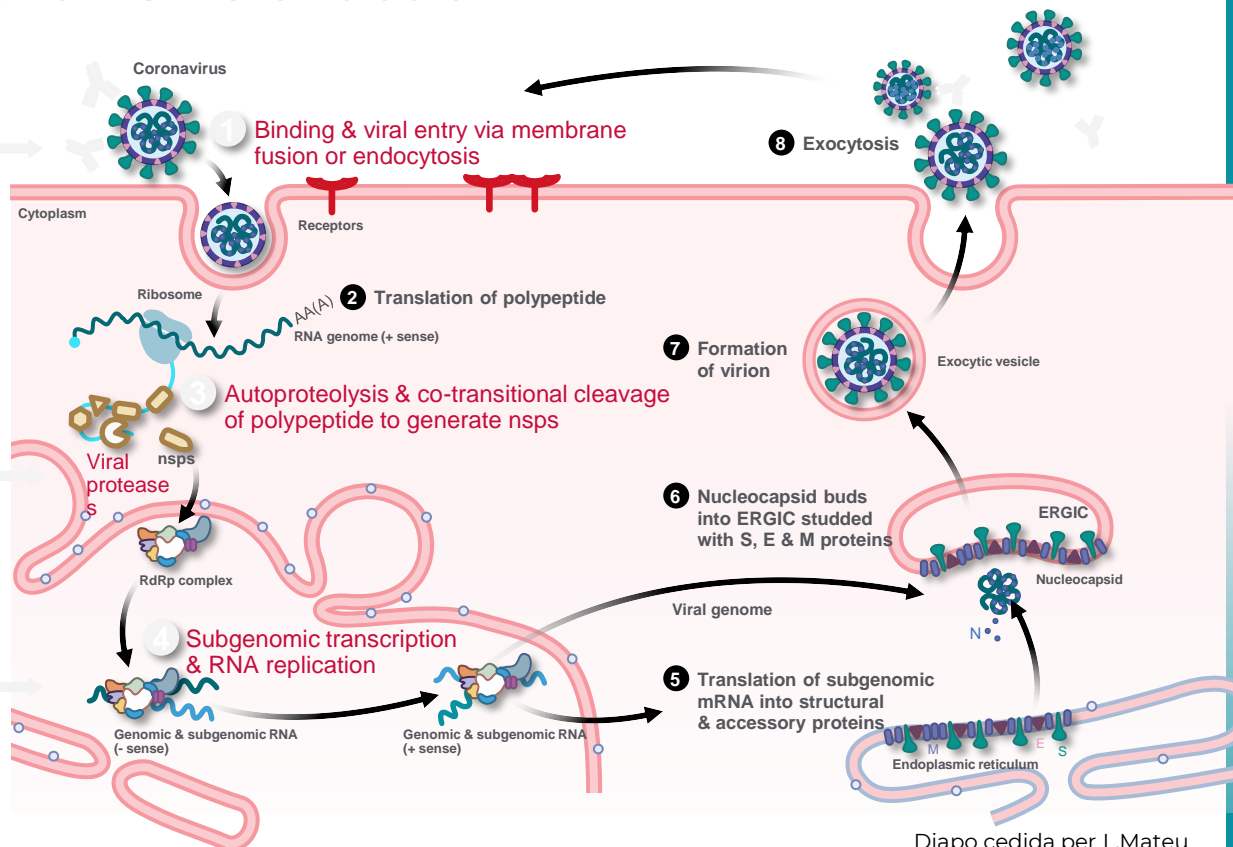
Neutralize virus outside the cells before they infect the cells¹

2 Protease Inhibitors

Stop viral protease from cutting polypeptide to form viral replication machinery, thus reducing viral replication¹
*Nirmatrelvir**^{1,2}

3 NUC Analogues

Prevent normal synthesis of viral RNA genome, thus reducing viral replication¹
Remdesivir (Nucleotide analogue)^{3,4,5,6}
*Molnupiravir (Nucleoside analogue)*⁷



Diano cedida per I Mateu

COVID-19, coronavirus disease 2019; ERGIC, endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment; mAb, monoclonal antibody; MoA, mechanism of action; mRNA, messenger RNA; nsp, non-structural protein; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

*Nirmatrelvir is boosted by ritonavir for treatment of patients with COVID-19.

1. Tewari A, et al. *Jefferies Report*. Presented November 24, 2021. 2. Pfizer Analyst and Investor Call. December 17, 2021. 3. V'kovski P, et al. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>. 4. Arya R, et al. *J Mol Biol*. 2021;433(2):166725. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>. 5. Veklury. Prescribing information. Gilead Sciences Inc., 2022. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/covid-19/veklury/veklury_pi.pdf. 6. Tchesnokov EP, et al. *J Biol Chem*. 2020;295(47):16156-16165. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015720>. 7. Kabinger F, et al. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):740-746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>.

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías.
Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO	Ausencia de síntomas.	Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo: Vigilancia telefónica activa diaria. <i>Ver tabla 1.</i> Resto de pacientes: auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
LEVE	DE BAJO RIESGO	Síntomas respiratorios y (todos): · No disnea · Frecuencia respiratoria <22 · SatO ₂ basal ≥94%	DE BAJO RIESGO: Auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea). DE ALTO RIESGO: Pacientes leves de alto riesgo sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. Indicado ingreso hospitalario.	DE BAJO RIESGO: No DE ALTO RIESGO: Nirmatrelvir/ Ritonavir¹ Remdesivir² (pauta de 3 días) Anticuerpos monoclonales³ Dexametasona	Recomendación en contra del uso de Dexametasona. En los 5 primeros días de síntomas. Revisar interacciones. https://www.covid19-druginteractions.org/ En los 7 primeros días de síntomas. Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes. Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
	DE ALTO RIESGO (ambulatorios u hospitalizados por otra causa). <i>Ver tabla 1.</i>				

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

Grupos de riesgo para priorizar el uso de fármacos ANTI-SARS-CoV-2

Personas con inmunosupresión grave

No se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación.

Pacientes con más 65 años independiente del estado vacunal

PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE O COMORBILIDADES DE ALTO RIESGO:

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y con ausencia de respuesta vacunal.
- Pacientes con enfermedad oncológica o hematológica con tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica o con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL).
- Pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm³.
- Tratamiento con corticoides orales a dosis altas y durante un tiempo prolongado.
- Tratamiento con ciertos inmunomoduladores no biológicos en los 3 meses previos: metotrexate, leflunomida, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses previos: inhibidores de la proliferación de células B, proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, inhibidores de la interleukina, anticuerpos monoclonales anti CD 52, moduladores de la esfingosina-1-fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

Comorbilidades de alto riesgo: HTA, DM, EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, demencia, hepatopatía crónica, hemodiálisis y diálisis peritoneal, fibrosis, quística, pacientes con Síndrome de Down a partir de 40 años de edad.

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías.

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
GRAVE	Síntomas respiratorios y (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> Disnea FR >22 rpm SatO₂ basal < 94% 	Ingreso Hospitalario: <ul style="list-style-type: none"> SatO₂/24h inicialmente, después según situación clínica. RX tórax. Análítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, Procalcitonina. Valorar: <ul style="list-style-type: none"> Serología para SARS-CoV-2. Importante para decidir tratamiento con mAbs. Muestras microbiológicas para investigar infección bacteriana. Troponina. IL-6 basal y en caso de cambio clínico. TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso. 	Tratamiento sintomático (preferentemente Paracetamol). Oxigenoterapia si precisa. ⁴ Profilaxis tromboembólica. ⁵ Considerar tratamiento antibiótico si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos. ⁶	Remdesivir ² (pauta de 5 días)	Recomendado si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ >94%. En un metaanálisis ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados incluso en los que no precisaban oxigenoterapia. Se recomienda la administración precoz. Si replicación viral persistente en pacientes inmunodeprimidos, considerar prolongar el tratamiento.
				Dexametasona ⁷	Recomendada en pacientes inmunocompetentes, si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ >94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad en pacientes inmunocompetentes. El uso de corticosteroides a dosis altas en comparación de la dosis standard aumenta la mortalidad de los pacientes con COVID-19 e hipoxia que no requieren ventilación mecánica no invasiva o invasiva.
				Tocilizumab⁸ + Dexametasona	Recomendado: <ol style="list-style-type: none"> Añadir Tocilizumab si fallo clínico de la Dexametasona. Inicio simultáneo (Tocilizumab + Dexametasona) en pacientes con saturación de oxígeno <92% (basal o con O₂ de bajo flujo) y biomarcadores elevados de inflamación. Han demostrado impacto en reducción de la mortalidad. En caso de no disponibilidad de Tocilizumab, aunque no está autorizado por EMA para esta indicación, podría emplearse Baricitinib ¹¹ como alternativa en caso de que no haya otros fármacos disponibles, u otro inhibidor de IL-6 como Sarilumab. ¹² Tofacitinib ¹³ (indicado como alternativa a Tocilizumab o Baricitinib, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides). El riesgo/beneficio del uso concomitante de Tocilizumab y Baricitinib no está bien establecido. Se necesitan más estudios para poder hacer una recomendación sobre su uso combinado.
				Anakinra¹⁴ + Dexametasona	Si existe disponibilidad de suPAR y el resultado es mayor de 6 ng/mL. Tiene actividad inhibiendo IL-1 pero no IL-6. La evidencia de Anakinra es más limitada que para Baricitinib y Tocilizumab, al existir un menor número ensayos clínicos.
				Anticuerpos Monoclonales	Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes.

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19



Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

El manejo terapéutico del COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos rebasa el ámbito de estas guías.

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	Ingreso en UCRE o UCI		Tocilizumab ⁶ + Dexametasona ⁷	Ha demostrado reducción del riesgo de muerte. Baricitinib (a pesar de no estar autorizado por EMA para esta indicación) estaría indicado como alternativa a Tocilizumab, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides. Menor evidencia con Baricitinib que con Tocilizumab. En caso de no disponibilidad de Baricitinib se podría indicar Tofacitinib.
				Remdesivir ²	Es posible que Remdesivir sea eficaz en pacientes que tratados con VMNI precoz. El uso en pacientes con VMI se puede individualizar. En estudios que incluyen pacientes que precisan VMI tras una mediana de 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas, Remdesivir no ha demostrado disminuir la mortalidad.

Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

TABLA 1.
Grupos de riesgo para priorizar el uso de fármacos ANTI-SARS-CoV-2

Personas con inmunosupresión grave	No se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación.
Pacientes con más 65 años independiente del estado vacunal	

PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE O COMORBILIDADES DE ALTO RIESGO:

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y con ausencia de respuesta vacunal.
- Pacientes con enfermedad oncológica o hematológica con tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica o con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL).
- Pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm³.
- Tratamiento con corticoides orales a dosis altas y durante un tiempo prolongado.
- Tratamiento con ciertos inmunomoduladores no biológicos en los 3 meses previos: metotrexate, leflunomida, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses previos: inhibidores de la proliferación de células B, proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, inhibidores de la interleukina, anticuerpos monoclonales anti CD 52, moduladores de la esfingosina-1-1-fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

Comorbilidades de alto riesgo: HTA, DM, EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, demencia, hepatopatía crónica, hemodiálisis y diálisis peritoneal, fibrosis, quística, pacientes con Síndrome de Down a partir de 40 años de edad.

TABLA 2.
Tratamiento para pacientes de alto riesgo leve ambulatorios u hospitalizados por otra causa diferente a COVID-19

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

FÁRMACO	DOSIS	RECOMENDACIONES	PRECAUCIONES
Nirmatrelvir/ Ritonavir	En los 5 primeros días de síntomas. Nirmatrelvir 300 mg con RTV 100 mg vo dos veces al día durante 5 días. *Necesario ajuste de dosis si disminución eFGR.	Insuficiencia renal: - Si eFGR>60 ml: sin cambios. - Si eFGR 30-60ml/min: Nirmatrelvir 150 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día. - Si eFGR <30: no recomendado. - Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): no recomendado.	No iniciar sin revisar interacciones. Link a página de interacciones: https://www.covid19-druginteractions.org
Remdesivir	En los 7 primeros días de síntomas. RDV 200 mg iv el día 1, seguido de RDV 100 mg IV una vez al día los días 2 y 3.		Riesgo de elevación transitoria de enzimas hepáticas.
Anticuerpos monoclonales		Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes	
Dexametasona			No está indicada.

*Es probable que los individuos vacunados que no hayan recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 tengan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.

Fármacos opcionales para el tratamiento COVID-19

PLASMA HIPERINMUNE

Evidencia. Posible indicación: Valorar su uso en combinación con Remdesivir o con otras estrategias en pacientes con inmunosupresión grave.

Hasta ahora se ha establecido que si el título de anticuerpos frente a la proteína S es menor de 260 BAU/ml se considera una respuesta inadecuada a la vacunación. Este umbral se estableció a partir de un estudio realizado en el contexto de la cepa original de Wuhan, al igual que las instrucciones de uso del Panel Internacional de Normas de Referencias de la OMS para anticuerpos anti-SARS-CoV que se establecieron en diciembre 2020. Hasta la fecha no se ha validado el nuevo umbral frente a las diferentes variantes de interés, por lo que actualmente este umbral se puede considerar orientativo e indicativo de una pobre respuesta a la vacunación. Por otro lado, para demostrar una respuesta adecuada sólida a la vacunación sería necesario disponer de serologías seriadas que aseguraran el mantenimiento en el tiempo de la respuesta inmune lo cual no es posible desde el punto de vista práctico.

Por todo ello, además de valorar la cuantificación de los títulos de anticuerpos frente a la proteína S, se propone tener en cuenta el grado de inmunosupresión del paciente. Es decir, la interpretación del resultado de la serología tendrá que llevarse a cabo junto con las características del paciente en cuanto a su grado de inmunosupresión y el riesgo individual de infección.

La decisión de considerar a la población elegible para este tratamiento tiene que basarse prioritariamente en los resultados de serología (anticuerpos frente a proteína S).

Guides ECIL-9

Recommendations summary update 17/09/2022 Treatment of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in immunocompromised patients with haematological malignancies and in HSCT recipients

Phase	Pre-exposure prophylaxis	Post-exposure prophylaxis	Mild/moderate COVID-19, no O2 for COVID required	Moderate with O2 for COVID required /Severe COVID-19	Critical COVID-19
Treatment	Mabs, if active against the circulating variants ^, currently tixagevimab + cilgavimab B II t	Mabs, if active against the circulating variants ^ A II t	<p>Give early treatment A I</p> <p>Mabs, if active against the circulating variants A II t or nirmatrelvir/r A II t or remdesivir B II t or molnupiravir B II t</p> <p>Dexamethasone D II t</p>	<p>Dexamethasone A II t Remdesivir B II t</p> <p>Mabs, if active against the circulating variants B II t or high titre* CVP if Mabs not available C III</p> <p>If severe COVID-19- related inflammation**, including worsening despite dexamethasone, add the 2nd immunosuppressant A II t: Anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) B II t or JAK –inhibitor JAK – inhibitor - baricitinib (tofacitinib***) C II t or anti-IL1 (anakinra) C II t</p>	<p>Dexamethasone A II t Remdesivir C II t</p> <p>Mabs, if active against the circulating variants C II t in NIV (no data in MIV)</p> <p>If present COVID-19- related inflammation**, add the 2nd immunosuppressant A II t: Anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) B II t</p>

^ in moderately or severely immunocompromised patients, irrespective of the vaccination status

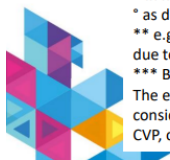
* as defined by FDA

** e.g. CRP > 75 mg/dl in the absence of bacterial coinfection (based on RECOVERY trial, Lancet 2021) or other available inflammation parameters or scores (if not altered due to the underlying haematological disease).

*** Baricitinib to be preferred, tofacitinib only if other options not available

The effects of immunomodulatory therapies targeting COVID-19 on the course of disease in already immunosuppressed patients are poorly understood and deserve special consideration

CVP, convalescent plasma; Mabs, anti-spike monoclonal antibodies; MV, mechanical ventilation: MIV, invasive, NIV, non-invasive.



COVID-19: clinical symptoms and course of the disease

Update on «long-COVID» in HM patients

- A comprehensive meta-analysis including 31 studies estimated a post-COVID-19 condition prevalence of 0.43% (95%CI: 0.39-0.46) in the overall population
- Data on cancer patients show that post COVID-19 sequaele affect up to 15% of patients with cancer and adversely influence survival and oncological outcomes and recovery
- Few specific data have been published focusing only on HM patients, showing similar clinical presentation to that observed in the overall population
- Older age, comorbidities, COVID-19 treatment, COVID-19 complications and/or hospitalization occurrence during the acute phase are the main risk factors for long-COVID-19 in cancer patients
- Community-base cohort studies showed that vaccinated people were less likely than unvaccinated people affected by long-COVID.
- **The incidence and severity of long-COVID in HM patients deserves further investigation**

References. Chen et al. J Infect Dis 2022; Pinato et al. Lancet Oncol 2021; Chopra et al. Ann Int Med 2020; Huang et al. Lancet 2021; Cortellini et al. Eur J Cancer 2022; Barbui et al. Blood Cancer J 2021; Ayoubkhani et al. BMJ 2022; Antonelli et al. Lancet Infect Dis 2022; Al-Aly et al. Nat Med 2022



► **IN-PERSON CONFERENCE
2022**

Guies ECIL-9

- Pacients amb “Covid-19 persistent”, persistència viral



- La temporalitat deixa de tenir sentit
- Combinació d'antiviral/plasma de donant convalescent i Monoclonal (evitar la progressió i possibilitat de donar el tractament oncohematològic)



Molnupiravir

Evaluation of publication bias for 12 clinical trials of molnupiravir to treat SARS-CoV-2 infection in 13 694 patients with meta-analysis

Jack M Lawrence¹, Manya Mirchandani², Andrew Hill³

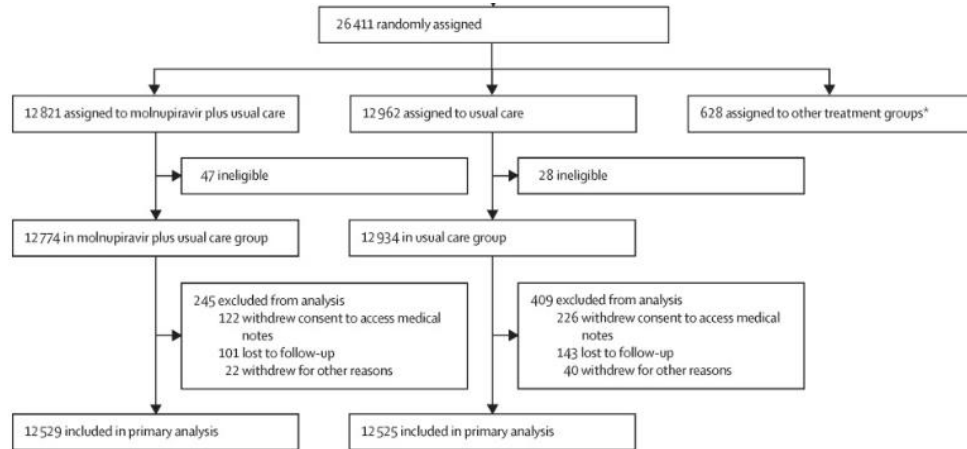
Affiliations + expand

PMID: 36611248 DOI: 10.1093/jac/dkac440

Abstract

In response to the COVID-19 pandemic, Merck Sharp & Dohme (MSD) acquired the global licensing rights for the antiviral molnupiravir, promising affordable access via licensing deals. Numerous Indian pharmaceutical companies subsequently conducted trials of the drug. Registered trials of molnupiravir were searched on the Clinical Trials Registry-India (CTRI) and efforts made to detect resulting public data. Per the CTRI, 12 randomized trials of molnupiravir were conducted in 13 694 Indian patients, from mid-2021. By August 2022, only a preprint and medical conference presentation had resulted. Additionally, two trials were mentioned in press releases suggesting failure of treatment. The available data contain unexplained results that differ significantly from both the PANORAMIC and MSD MOVE-OUT trials. Approximately one-third of the global data on molnupiravir remain unpublished. We conducted a meta-analysis with four studies that provided results and observed that molnupiravir does not have a significant benefit for hospitalizations.

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of British Society for Antimicrobial Chemotherapy. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.





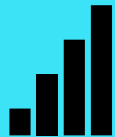
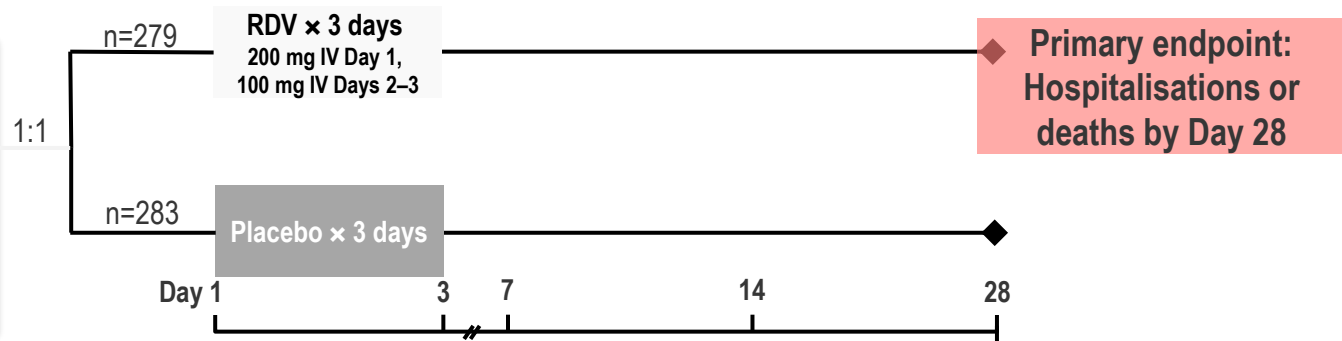
Remdesivir

PINETREE: Phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of remdesivir vs placebo

September 2020–April 2021
64 global trial sites

Patients (N=584)

- 12 years old with ≥ 1 risk factor for severe disease or ≥ 60 years old
- Positive RT-PCR SARS-CoV-2 test result
- Onset of symptoms ≤ 7 days earlier



Remdesivir for 3 days led to an **87% relative risk reduction** for COVID-19–related hospitalisation or death from any cause by Day 28 compared with placebo (0.7% vs 5.3%, respectively, $p=0.008$, ARR 4.6%)

RDV: remdesivir



The REDPINE Study: Efficacy and Safety of Remdesivir in People With Moderately and Severely Reduced Kidney Function Hospitalised for COVID-19 Pneumonia

Jose Ramon Santos,^{1,*} Jason D. Goldman,² Katherine R. Tuttle,³ J. Pedro Teixeira,⁴ Yiannis Koullias,⁵ Joe Llewellyn,⁵ Yang Zhao,⁵ Hailin Huang,⁵ Robert H. Hyland,⁵ Anu Osinusi,⁵ Rita Humeniuk,⁵ Henry Hulter,⁶ Robert L. Gottlieb,⁷ Dahlene N. Fusco,⁸ Rita Birne,⁹ Fernando F. Stancampiano,¹⁰ Claudia R. Libertin,¹⁰ Mark J. McPhail,¹¹ Meghan Sise¹²

Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study

Eligible participants had confirmed SARS-CoV-2 infection, were hospitalised with severe COVID-19, oxygen saturation $\leq 94\%$ on room air or required oxygen supplementation, and had eGFR < 30 mL/min/1.73

Table 1. Baseline Characteristics of Trial Participants (Safety Analysis Set)^a

	RDV (n = 163)	Placebo (n = 80)	Total (n = 243)	RDV vs placebo	
				P value ^b	
Age					
Mean (SD; years)	68 (14)	71 (13)	69 (14)		0.05
Distribution, n (%)					0.02
18-64 years	70 (43)	22 (28)	92 (38)		
≥65 years	93 (57)	58 (73)	151 (62)		
Sex at birth, n (%)					0.73
Male	92 (56)	47 (59)	139 (57)		
Female	71 (44)	33 (41)	104 (43)		
Race, n (%)^c					0.90
American Indian or Alaska Native	1 (1)	0	1 (0.4)		
Asian	4 (2)	2 (3)	6 (3)		
Black	43 (27)	18 (23)	61 (26)		
White	104 (65)	55 (71)	159 (67)		
Other ^d	11 (6)	5 (4)	16 (5)		
Baseline BMI (kg/m²), n	158	77	235		0.63
Mean (SD)	29.5 (7)	28.9 (6)	29.3 (7)		
Kidney disease status, n (%)					0.95
AKI	60 (37)	30 (38)	90 (37)		
CKD	44 (27)	20 (25)	64 (26)		
ESKD	59 (36)	30 (38)	89 (37)		
Serum creatinine (mg/dL) by kidney disease status					
AKI, n	60	30			
Mean (SD)	3.36 (2)	3.45 (3)	–		0.39
CKD, n	44	20			
Mean (SD)	3.28 (1)	2.78 (1)	–		0.17
High-flow oxygen requirement, n (%)					0.95
Yes	30 (18)	15 (19)	45 (19)		
No	133 (82)	65 (81)	198 (81)		
History of solid organ transplant, n (%)					0.01
Yes	35 (21)	7 (9)	42 (17)		
No	128 (79)	73 (91)	201 (83)		
Transplant recipient, n (%)					
Kidney	13 (8)	5 (6)	18 (7)		
Lung	4 (2)	1 (1)	5 (2)		
Heart	3 (2)	0	3 (1)		
Pancreas	2 (1)	0	2 (1)		
Kidney and pancreas	1 (1)	0	1 (0.4)		

RDV, remdesivir; SD, standard deviation; BMI, body mass index; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease;

ESKD, end-stage kidney disease.

^aThe safety analysis set included all participants who were randomized into the study and received ≥1 dose of study drug.

^bFor categorical data, P value was from the Cochran-Mantel-Haenszel test (general association statistic was used for nominal data, and row means score differ statistic was used for ordinal data). For continuous data, P value was from the Wilcoxon rank-sum test.

^cSome participants were not permitted to disclose their race because local regulators did not allow collection of such information. Values for those not permitted to disclose were excluded from percentage and P value calculations.

^dIncludes participants who were Native Hawaiian or Pacific Islander, other, or not permitted to disclose race.

Table 2. Summary of TEAEs and Top 3 Most Common TEAEs by Preferred Term^a

n (%)	RDV (n = 163)	Placebo (n = 80)
Any TEAE	131 (80)	62 (78)
Grade ≥3 TEAE	102 (63)	49 (61)
TEAE related to study drug	13 (8)	3 (4)
Grade ≥3 TEAE related to study drug	2 (1)	0
Serious TEAE	82 (50)	40 (50)
Serious TEAE related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	8 (5)	1 (1)
Treatment-emergent death ^b	47 (29)	23 (29)
TEAE by preferred term		
Hypotension	18 (11)	4 (5)
Respiratory failure	10 (6)	10 (13)
Constipation	12 (7)	7 (9)

TEAE, treatment-emergent adverse event; RDV, remdesivir.

^aTEAEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 25.0. Severity grades were defined using the Division of AIDS Toxicity Grading Scale, Version 2.1 (July 2017).

^bRefers to deaths that occurred between the first and last dose date plus 30 days (inclusive).

Table 3. Proportion of Participants With Baseline AKI or CKD Who Had Worsening AKI, Need for RRT, or Death by Day 29 (Full Analysis Set)

n (%) ^a	RDV	Placebo	P value
New or progressive AKI in participants with AKI at baseline, n	60	30	
AKI Stage 2 or 3, RRT, or death by Day 29	20 (33)	12 (40)	0.32
AKI Stage 2	0	0	
AKI Stage 3	0	0	
RRT	5 (8)	2 (7)	
Death	17 (28)	11 (37)	
CKD at baseline, n	44	20	
AKI Stage 2 or 3, RRT, or death by Day 29	15 (34)	6 (30)	0.81
AKI Stage 2	0	0	
AKI Stage 3	8 (18)	3 (15)	
AKI Stage 3 - death	1 (2)	2 (10)	
AKI Stage 3 - no death	7 (16)	1 (5)	
RRT	3 (7)	2 (10)	
Death	8 (18)	5 (25)	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; RRT, renal replacement therapy; RDV, remdesivir.

^aOutcomes of AKI Stage 2 or 3, RRT, and death are not mutually exclusive.

Participants

Exclusion → Individuals who required VMNI or RRT for AKI were excluded

Despite randomisation, placebo-enrolled patients were more often ≥65 years of age

Proportionally, more solid-organ transplant recipients were randomly assigned to the RDV

Safety

≥1 TEAE → including 131 (80%) in the RDV group and 62 (78%) in the placebo group

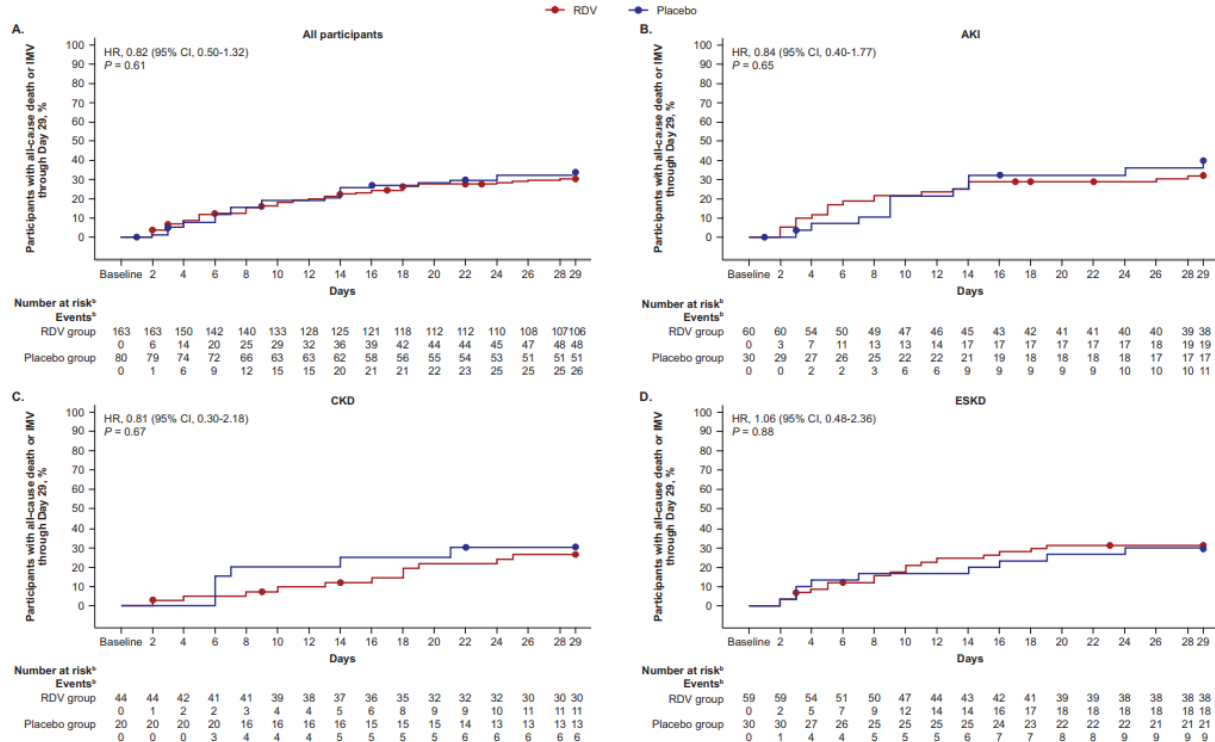
Serious TEAEs → 82 (50%) and 40 (50%) participants in the RDV and placebo groups, respectively; none were considered related to the study drug

Similar proportions of participants treated with RDV or placebo went on to have AKI Stage 2 or 3, RRT, or death, irrespective of baseline AKI status.

Efficacy → There was no significant difference in all-cause death or IMV by day 29 between the RDV and placebo groups; however, the study was underpowered for efficacy due to insufficient enrolment.

RDV plasma exposure was not affected by renal function

Figure 2. Kaplan–Meier Estimate of Time to All-cause Death or IMV Through Day 29 for (A) All Participants or Those With (B) AKI, (C) CKD, or (D) ESKD at Baseline* (Full Analysis Set)





Paxlovid

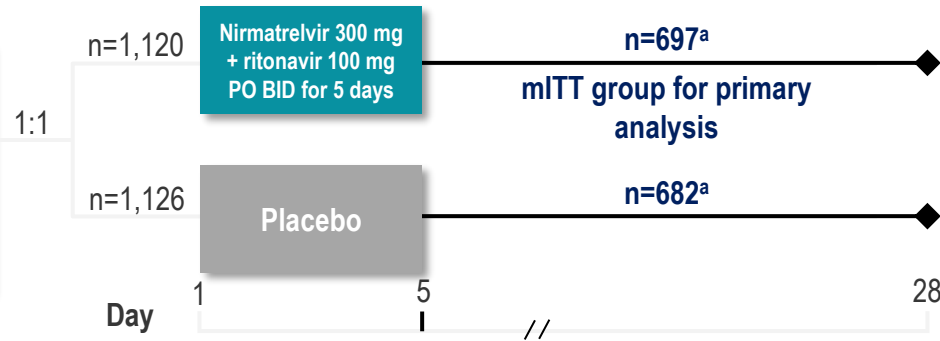
EPIC-HR: Phase 2–3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of nirmatrelvir + ritonavir vs placebo

July 2021–December 2021

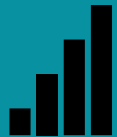
343 global trial sites

Patients (N=2,246)

- ≥18 years old with positive RT-PCR SARS-CoV-2 test result ≤5 days prior to randomisation
- ≥1 sign or symptom of COVID-19



Primary analysis: Hospitalisations or deaths from Day 1 to 28 in patients starting treatment within 3 days of symptoms



88.9% relative reduction in rate of hospitalisation or death through Day 28 vs placebo (0.72% vs 6.53%, respectively, p<0.001, ARR 5.81%)

^a Started treatment within 3 days of symptoms
mITT: modified intention to treat

Pfizer C4671034

No-
Hospitalitzats
(COVID agut)

Outpatient A Study to Learn About the Study Medicines Called Nirmatrelvir/Ritonavir
in people with COVID-19 who are Immunocompromised (FASE 2)

PFIZER C4671034

Criteris inclusió:

Adults NO hospitalitzats

- PCR \leq 5 dies o TAR a SCR/Random
- Malaltia por COVID simptomàtic. \geq 1 Signes/Síntomes COVID-19 en Random
- \geq 40kg
- Condició immunosupressió*
- Consentiment informat.

Criteris EXCLUSIÓ:

- Saturació d'oxigen de $<92\%$ a l'aire lliure obtingut en repòs **dins 24h abans random**.
- La necessitat actual d'**hospitalització** o la necessitat anticipada d'hospitalització dins de les 24h.
- Embaràs <14 setmanes.
- Història mèdica coneguda de la **malaltia activa del fetge** (a part de l'hepatic no alcohòlica) esteatosi, incloent hepatitis B crònica o activa, infecció biliar primària cirrosi, classe C Child-Pugh, o insuficiència hepàtica aguda.
- Història d'hipersensibilitat o altra contraindicació a qualsevol dels components.
- **Infeccions sistèmiques actives** sobtades o confirmades que no són COVID-19.
- Qualsevol comorbilitat que requereixi hospitalització i/o **cirurgia en un termini de 7 dies abans random**
- **Rebre diàlisi** o tenir eGFR específic per edat o eCrCl <30 mL/min/1.73 m²
- Una altra **condició mèdica** o **psiquiàtrica** incloent-hi recent (dins de l'any passat) o ideació suïcida activa/comportament o anormalitat de laboratori que pot augmentar el risc de participació en l'estudi.
- **Ús actual de qualsevol medicament concomitant prohibit**. Lovastatina y simvastatina suspès almenys 12 hores abans inici nirmatrelvir/ritonavir i **abstenir-se durant el tractament i durant 5 dies següents a l'última dosi**.
- Administració actual o anterior amb un producte d'investigació (droga o vacuna) en un termini de 30 dies o 5 vides mitges.
- **Us teràpia antiviral o anticossos monoclonals** pel tractament de la COVID-19 **dins dels 30 dies anteriors al SCR/Random**
- Us actual o previst teràpia antiviral o anticossos monoclonals no estudiada, per COVID-19 dins 15 dies posteriors a la random.

TREATMENT: nirmatrelvir/ritonavir

5 days nirmatrelvir/ritonavir oral + 10 days placebo for nirmatrelvir/ritonavir

10 days nirmatrelvir/ritonavir oral + 5 days placebo for nirmatrelvir/ritonavir

15 days nirmatrelvir/ritonavir oral

Days 1 through 15



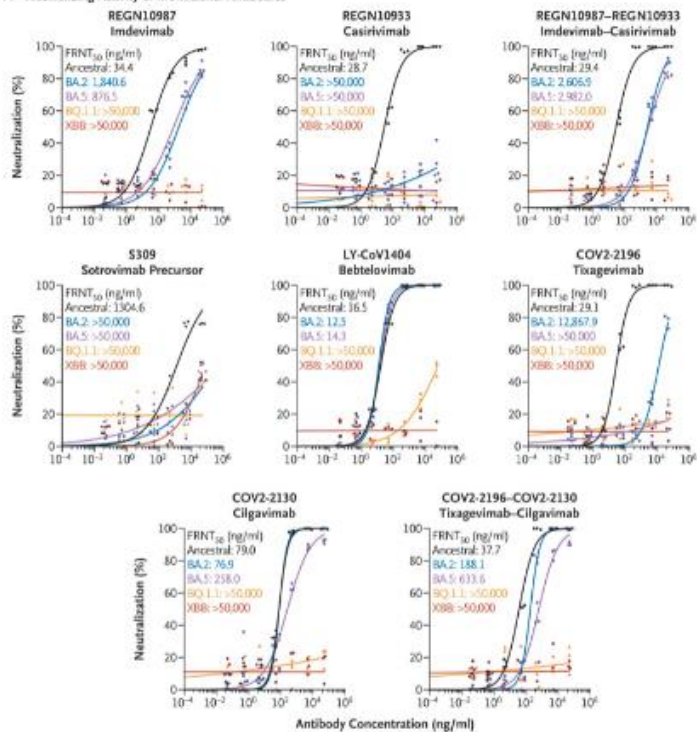
Monoclonals

CORRESPONDENCE

Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB

— Ancestral strain: SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo — Omicron BQ.1.1: hCoV-19/Japan/TY41-796/2022
 — Omicron BA.2: hCoV-19/Japan/UT-NC01-288-2N/2022 — Omicron XBB: hCoV-19/Japan/TY41-795/2022
 — Omicron BA.5: hCoV-19/Japan/TY41-702/2022

A Neutralizing Activity of Monoclonal Antibodies

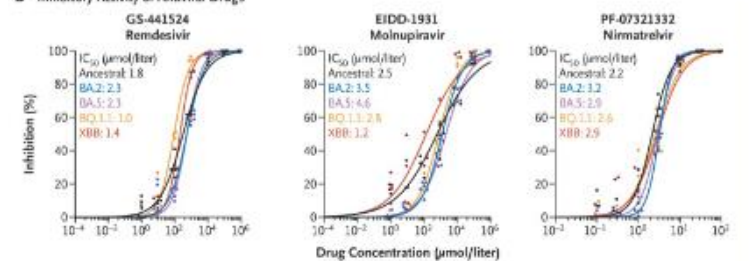


▶ N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7.

Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB

Masaki Imai¹, Mutsumi Ito¹, Maki Kiso¹, Seiya Yamayoshi¹, Ryuta Uraki¹, Shuetsu Fukushi², Shinji Watanabe², Tadaki Suzuki², Ken Maeda², Yuko Sakai-Tagawa¹, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto¹, Peter J Halfmann³, Yoshihiro Kawaoka⁴

B Inhibitory Activity of Antiviral Drugs





Sotrovimab en pacients amb transplantament renal infectats amb la variant Ómicron

kidney
INTERNATIONAL



LETTER TO THE EDITOR | VOLUME 101, ISSUE 6, P1290-1293, JUNE 01, 2022

Early treatment with sotrovimab monoclonal antibody in kidney transplant recipients with Omicron infection

[Nathalie Chavarot](#)   • [Clea Melenotte](#) • [Lucile Amrouche](#) • ... [Julien Zuber](#) • [Anne Scemla](#) • [Dany Anglicheau](#) • [Show all authors](#)

Published: April 11, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.04.003> • 

Estudi retrospectiu

Pacients amb trasplantament renal tractats amb sotrovimab a: gen – feb 2022

n=25 tractats amb sotrovimab

n=100 no tractats amb sotrovimab

Pacients infectats amb Òmicron i COVID-19 lleu-moderada

Corbes de Kaplan-Meier que representen la mortalitat (a) i la COVID-19 greu (b) en pacient trasplantat renal infectats amb la variant Òmicron i tractats o no amb sotrovimab

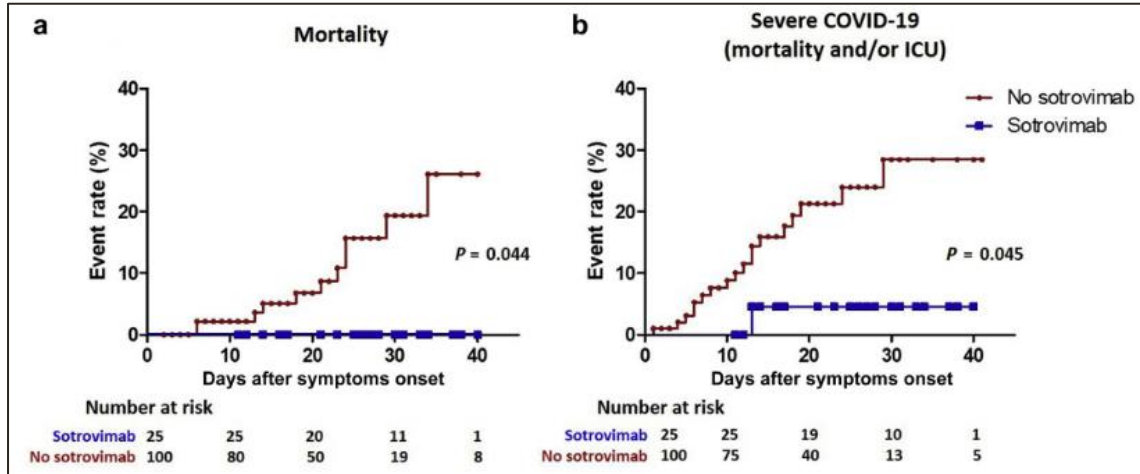


Gráfico obtenido de: Chavarot N, et al. Kidney International 2022

A la branca sotrovimab (n=25)
 Hospitalitzacions: 4 (16%)
 UCI: 1 (4%)
 Mort: 0 (0%)

A la branca NO sotrovimab (n=100)
 Hospitalitzacions: 35 (35%)
 UCI: (17%) (Ventilació mecànica: (9%))
 Mort: (11%)

EPICOVIDEHA: resultats de la infecció amb Òmicron en pacients hematològics



Estudi retrospectiu observacional
 Objectiu: descriure els factors de risc, tractaments i resultats per a la infecció per SARS-COV-2 (variant òmicron) en pacients hematològics inclosos al registre EPICOVIDEHA1
 n = 593 pacients hematològics

	Overall (n=593)		Home (n=284)		Hospital Overall (n=309)		Hospital Critical infection (n=53)		p value Home vs Hospital
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sex									
Female	258	43.5%	124	48.1%	134	51.9%	23	17.2%	0.942
Male	335	56.5%	160	47.8%	175	52.2%	30	17.1%	
Age, (IQR) [absolute range]									
18-25 years old	20	3.4%	14	70.0%	6	30.0%	0	0.0%	<0.001
26-50 years old	93	15.7%	56	60.2%	37	39.8%	6	16.2%	
51-69 years old	236	39.8%	115	48.7%	121	51.3%	28	23.1%	0.002
≥ 70 years old	244	41.1%	99	40.6%	145	59.4%	19	13.1%	
Comorbidities before COVID-19 ^a									
No comorbidities	234	39.5%	132	56.4%	102	43.6%	16	15.7%	
1 comorbidity	199	33.6%	95	47.7%	104	52.3%	19	18.3%	<0.001
2 comorbidities	99	16.7%	34	34.3%	65	65.7%	11	16.9%	
3 or more comorbidities	61	10.3%	23	37.7%	38	62.3%	7	18.4%	
Baseline malignancy									
Lymphoproliferative malignancies	417	70.3%	195	46.8%	222	53.2%	34	15.3%	0.620
Myeloproliferative malignancies	154	26.0%	74	48.1%	80	51.9%	18	22.5%	
Other malignancies	22	3.7%	15	68.2%	7	31.8%	1	14.3%	
Status of malignancy at COVID-19 onset ^b									
Controlled malignancy	320	54.0%	187	58.4%	133	41.6%	21	15.8%	<0.001
Stable malignancy	104	17.5%	45	43.3%	59	56.7%	9	15.3%	
Active malignancy	168	28.3%	52	31.0%	116	69.0%	23	19.8%	

1: Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. American Journal of Hematology [Internet]. 2022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26626>
 2: Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. American Journal of Hematology [Internet]. 2022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26626> [Supporting information]

Resultats: menor risc de mortalitat en pacients hematològics crítics tractats amb Sotrovivam o amb tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)

De los 309 pacientes hospitalizados, **53 progresaron a infección crítica (17%)**

En los pacientes con infección crítica:

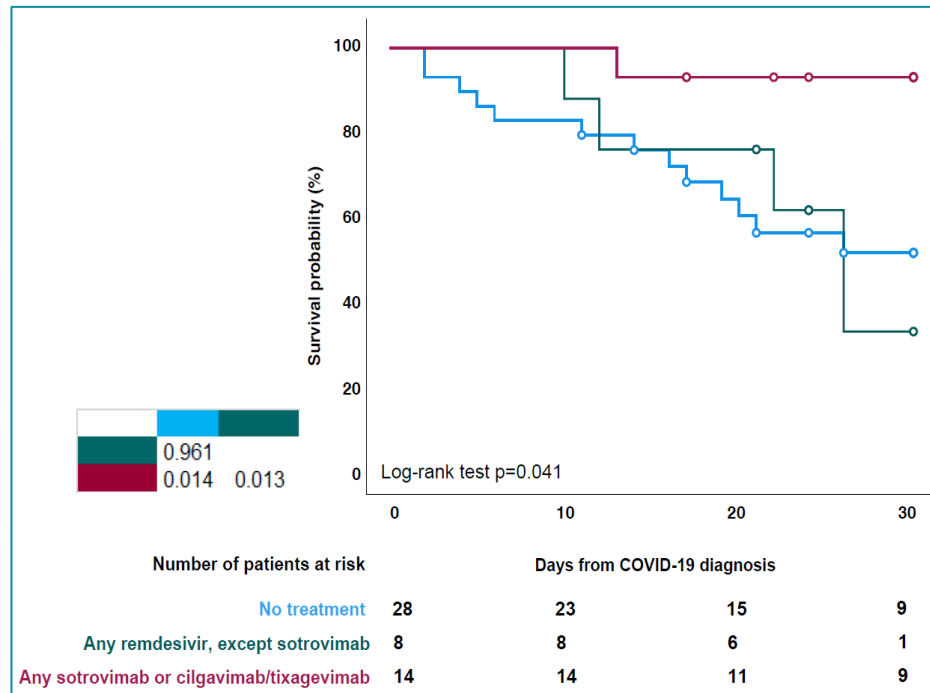
La **mortalidad fue 37,7%** (20/53) en el paciente crítico

3 dosis de vacunación fueron protectoras frente a la progresión a infección crítica (OR 0.29 [95% CI 0.13-0.64, p=0.003]), mientras que 2 dosis no lo fueron (OR 0.73 [95% CI 0.33-1.66, p=0.457])

El recuento de linfocitos ≥ 500 cels/mm³ fue protector frente a la progresión de la infección crítica (OR 0.4 [95% CI 0.18-0.90, p = .027])

El tratamiento con sotrovivam o tixagevimab/cilgavimab se asoció a un menor riesgo de mortalidad (HR 0.13, [95% CI 0.02-0.61, p=0.010])

eFigura2 (b) Diagrama de Kaplan-Meier para la mortalidad asociada a COVID-19 en pacientes hospitalizados con infección crítica²



1: Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. American Journal of Hematology [Internet]. 2022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26626>
 2: Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. American Journal of Hematology [Internet]. 2022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26626> [Supporting information]

Table 1: Virus variants and spike mutations vs monoclonal antibodies

Fold reduced neutralizing susceptibility to monoclonal antibodies under Emergency Use Authorization (EUA)

Copy to clipboard

Test\mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT	BEB	ADI
Alpha	1 ₂₃	13 ₂₀	1.3 ₉	1 ₃₂	0.6 ₃₃	0.9 ₁₄	0.6 ₁₅	1.5 ₁₄	0.8 ₁₄	1.8 ₃₀	0.9 ₆	1.3 ₆
Beta	>1000 ₂₉	516 ₂₅	990 ₁₂	91 ₃₈	0.6 ₃₈	1.6 ₁₉	1.1 ₁₆	5.8 ₁₇	1.7 ₁₆	1 ₃₁	1 ₈	2.8 ₆
Gamma	>1000 ₁₆	348 ₁₆	404 ₄	124 ₂₄	0.4 ₂₄	1 ₉	0.5 ₁₂	3.7 ₁₁	0.9 ₁₀	1 ₂₃	1 ₅	2.2 ₆
Delta	>1000 ₂₅	0.4 ₂₅	1 ₉	0.7 ₃₃	1.5 ₃₄	1.3 ₁₄	2.4 ₁₅	1.0 ₁₆	1 ₁₇	1.1 ₃₁	1 ₁₂	1.5 ₈
Omicron/BA.1	>1000 ₄₂	459 ₄₂	980 ₁₇	>1000 ₅₀	>1000 ₅₁	>1000 ₂₃	263 ₄₈	264 ₅₀	63 ₃₅	3.8 ₆₄	1 ₂₇	108 ₂₀
Omicron/BA.2	>1000 ₂₄	515 ₂₄	744 ₁₅	>1000 ₃₄	219 ₃₃	387 ₂₃	1.8 ₃₉	928 ₃₈	8 ₃₅	21 ₅₂	1 ₃₃	>1000 ₁₅
Omicron/BA.2.12.1	>1000 ₁₂	515 ₁₂	794 ₆	>1000 ₁₃	125 ₁₃	250 ₃	2.8 ₁₅	410 ₁₅	9.1 ₁₀	20 ₁₆	1 ₁₃	968 ₆
Omicron/BA.2.75	>1000 ₉	383 ₉	554 ₅	477 ₁₁	>1000 ₁₁	>1000 ₇	14 ₁₅	29 ₁₅	24 ₁₁	12 ₁₅	3.1 ₁₅	437 ₇
Omicron/BA.2.75.2	556 ₂	489 ₂	>1000 ₁	589 ₄	588 ₄	>1000 ₃	>1000 ₇	>1000 ₇	>1000 ₇	8 ₈	2.8 ₇	509 ₂
Omicron/XBB	>1000 ₁	>1000 ₁	-	589 ₂	588 ₂	200 ₁	>1000 ₃	>1000 ₃	738 ₂	14 ₄	>1000 ₄	>1000 ₁
Omicron/XBB.1	>1000 ₁	>1000 ₁	>1000 ₁	880 ₃	>1000 ₃	887 ₃	>1000 ₆	>1000 ₆	>1000 ₆	15 ₈	900 ₆	-
Omicron/XBB.1.5	-	-	-	650 ₂	572 ₂	751 ₂	433 ₃	>1000 ₃	867 ₃	18 ₆	475 ₄	-
Omicron/XBB.1.16	-	-	-	420 ₁	143 ₁	615 ₁	127 ₁	448 ₁	488 ₁	5.3 ₁	149 ₁	-
Omicron/BA.4/5	>1000 ₁₈	504 ₁₈	588 ₁₁	>1000 ₂₆	143 ₂₆	387 ₁₇	8.1 ₃₃	>1000 ₃₃	25 ₂₇	22 ₃₈	1 ₂₉	>1000 ₁₃
Omicron/BA.4.6	556 ₂	489 ₂	>1000 ₁	589 ₄	173 ₄	738 ₃	527 ₆	819 ₆	738 ₆	44 ₅	1 ₇	509 ₂
Omicron/BQ.1	-	-	-	177 ₁	175 ₁	200 ₁	>1000 ₃	>1000 ₃	>1000 ₃	26 ₅	900 ₄	-
Omicron/BQ.1.1	>1000 ₂	972 ₂	>1000 ₁	>1000 ₄	>1000 ₄	>1000 ₃	>1000 ₇	>1000 ₇	>1000 ₆	118 ₈	>1000 ₇	>1000 ₂

Variants al nostre medi la segona setmana de Juny 2023

Descendents XBB1.9 → 41.7%
 XBB1.5 i descendents → 25%
 XBB.1.16, XBB1.17.1 → 20.9%
 Descendents BQ1.1 → 4.2%



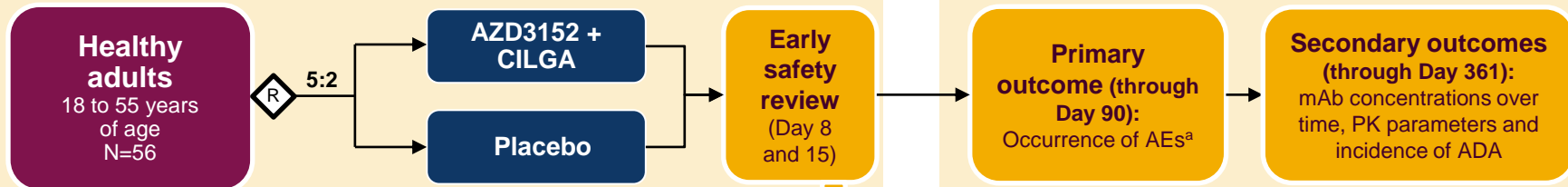
SUPERNOVA: Initial trial overview (December 2022 start)



Covid-19
negative
Prep

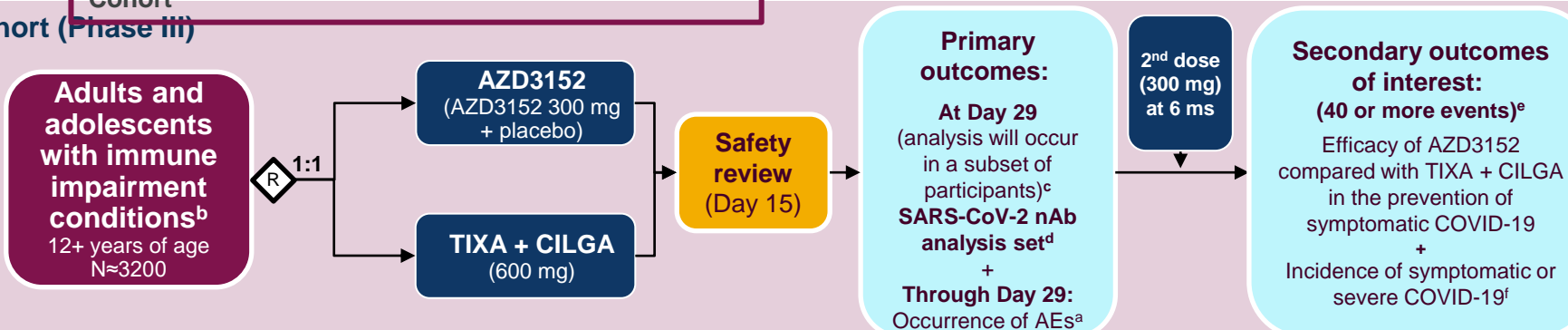
This randomized, double-blind study consists of two cohorts and is being conducted at sites across the US, Europe (including UK) and Asia

Sentinel Safety Cohort (Phase I)



The safety of AZD3152 will be assessed in the Sentinel Safety Cohort prior to initiation of the Main Cohort

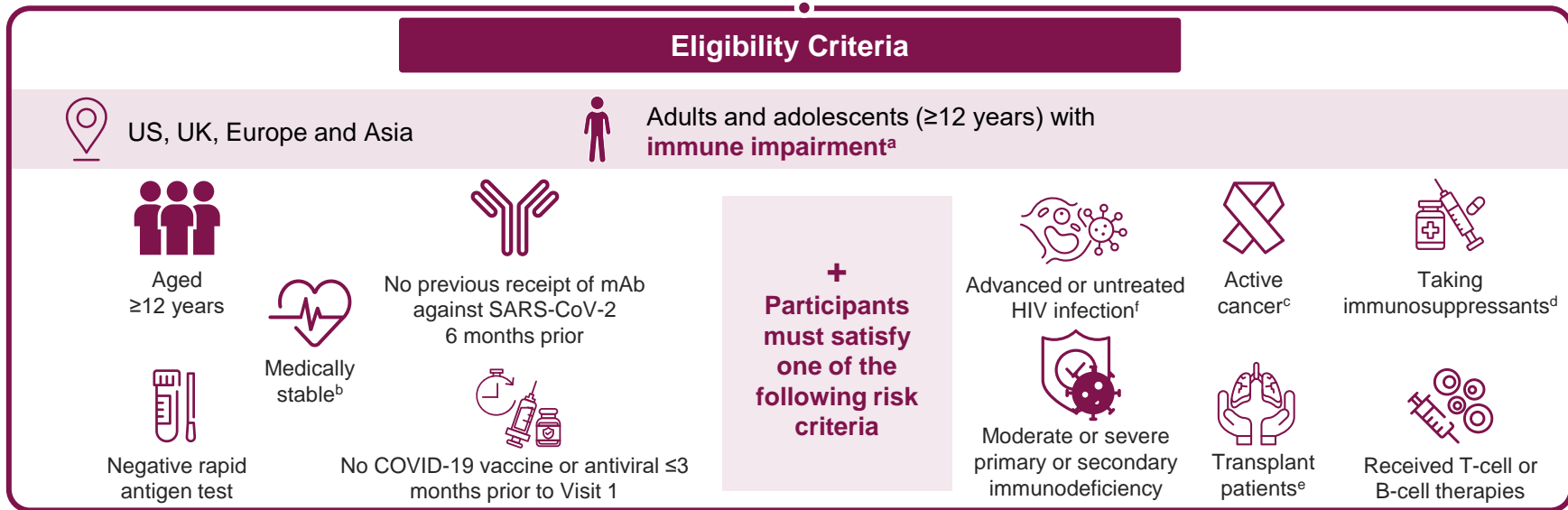
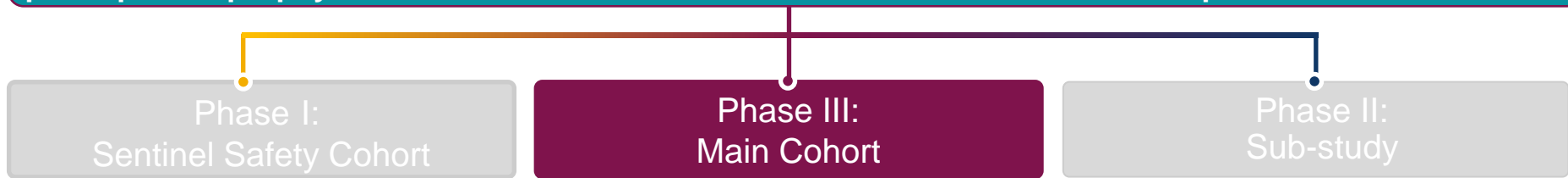
Main Cohort (Phase III)



^aOccurrence of AEs collected through 90 days after IMP administration; SAEs, MAAEs, and AESIs collected throughout the study; ^bParticipants must be ≥ 12 years of age, ≥ 40 kg, and at a high risk of developing severe COVID-19; ^cThe primary analyses for the Main Cohort will occur after the first 1200 participants (approximately) in the Main Cohort have completed Visit 4 (Day 91) or have withdrawn from the study; ^dGMT ratio of SARS-CoV-2 nAbs between the treatment arms at Day 29; ^eSecondary outcomes will be analyzed through Day 361. An evaluation of efficacy may be conducted by a separate unblinded team should 40 or more participants develop symptomatic COVID-19; ^fTo describe the incidence of symptomatic COVID-19, severe COVID-19, COVID-19-related hospitalization, and COVID-19-related death in participants receiving study intervention.

ADA = antidrug antibody; AEs = adverse events; AESIs = adverse events of special interest; CILGA = cilgavimab; COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMT = geometric mean titer; IMP = investigational medicinal product; MAAEs = medically attended adverse events; mAb = monoclonal antibody; nAb = neutralising antibody; PK = pharmacokinetics; R = randomized; SAEs = serious adverse events; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TIXA = tixagvimab; UK = United Kingdom; US = United States. In House Data, AstraZeneca. CSP D7000C00001, Version 5.0.

The Phase III main cohort will assess the efficacy and safety of AZD3152 compared with TIXA/CILGA for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults and adolescents with immune impairment^a



Enrolment of patients will occur on a first-come, first-served basis and will not guarantee demographic diversity. Full eligibility criteria can be found on clinicaltrials.gov.

^aParticipants must be ≥40 kg, and at a high risk of developing severe COVID-19; ^bDefined as disease not requiring significant change in therapy or hospitalisation for worsening disease during the 1 month prior to enrollment, with no acute change in condition at the time of study enrollment as judged by the investigator and no expected changes at the time of the enrollment; ^cSolid tumor cancer and be on active immunosuppressive treatment or have hematologic malignancy; ^dUsing corticosteroids, alkylating agents, antimetabolites, transplant-related immunosuppressive drugs, cancer chemotherapeutic agents classified as severely immunosuppressive, tumour-necrosis blockers, or other immunosuppressive or immunomodulatory biologic agents for rheumatic diseases; ^eWithin 2 years of transplantation, are taking immunosuppression therapy or who have chronic graft-versus-host disease; ^fPeople with HIV and CD4 cell counts <200/mm³ within 6 months of Visit 1, history of an AIDS-defining illness without immune reconstitution, or clinical manifestations of symptomatic HIV. CILGA = cilgavimab; COVID-19 = coronavirus disease 2019; HIV = human immunodeficiency virus; mAb = monoclonal antibody; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TIXA = tixagevimab; UK = United Kingdom; US = United States. In House Data, AstraZeneca. CSP D7000C00001 SUPERNOVA, Version 7.0.



Plasma hiperimmune

JAMA Netw Open. 2023 Jan; 6(1): e2250647

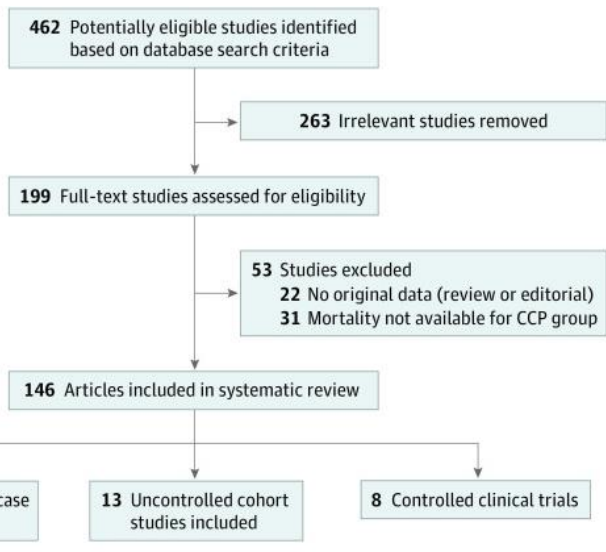
Published online 2023 Jan 12. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.50647](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50647)

PMCID: PMC985704

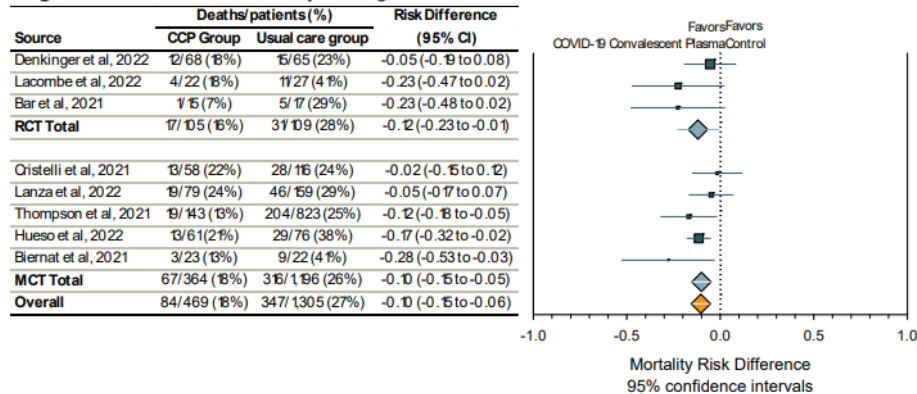
PMID: [3663384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3663384/)

COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Jonathon W. Senefeld, PhD¹, Massimo Franchini, MD,² Carlo Mengoli, MD,² Mario Cruciani, MD,² Matteo Zani, MD,³ Ellen K. Gorman, BS,¹ Daniele Focosi, MD,³ Arturo Casadevall, MD, PhD,⁴ and Michael J. Joyner, MD¹

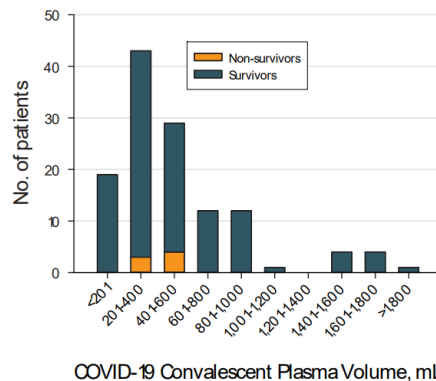


eFigure 1. Forest Plot of Mortality Among Randomized Clinical Trials and Matched Cohort Studies



Different size symbols indicate relative weights used in meta-analysis and are proportional to study size and study variance. Abbreviations: CCP, COVID-19 convalescent plasma; CI, confidence interval; RCT, randomized clinical trial; MCT, matched cohort study.

eFigure 2. Association Between Convalescent Plasma Volume and Mortality Among Hospitalized Patients With Primary or Secondary Immunosuppression and COVID-19





[JAMA Netw Open](#). 2023 Jan; 6(1): e2250647.

PMCID: PMC9857047

Published online 2023 Jan 12. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.50647](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50647)

PMID: [36633846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633846/)

COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

[Jonathon W. Senefeld](#), PhD,¹ [Massimo Franchini](#), MD,² [Carlo Mengoli](#), MD,² [Mario Cruciani](#), MD,² [Matteo Zani](#), MD,²
[Ellen K. Gorman](#), BS,¹ [Daniele Focosi](#), MD,³ [Arturo Casadevall](#), MD, PhD,⁴ and [Michael J. Joyner](#), MD¹

- **Several scientific societies** (eg, ECIL-9, CDC/IDSA, and AABB) have recently revised their guidelines to **recommend the use of COVID-19 convalescent plasma** in patients who are **immunocompromised**.
- Study population: **Patients with COVID-19** who are **immunocompromised** and treated with specific neutralizing **antibodies via COVID-19 convalescent plasma transfusion**.
- Primary endpoint: **All-cause mortality** after COVID-19 convalescent plasma transfusion.
- **Three randomized clinical trials** (RCTs) enrolling 214 participants and **5 matched cohort studies** enrolling 1560 participants
- Separate meta-analyses, **demonstrated that transfusion of COVID-19 convalescent plasma was associated with a decrease in mortality** compared with the control cohort of both randomized (risk ratio [RR], 0.63 [95% CI, 0.50-0.79]).
- The efficacy of antibody-based therapies for immunocompetent individuals is predicated on early administration with sufficient dosage.

Clinical trials

● RECRUITING

NEW

NCT05905380

Covid-19 Convalescent Plasma and Monoclonal Antibodies Treatment of Immunocompromised Patients

CONDITIONS

COVID-19 Convalescent Plasma Treatment

LOCATIONS

📍 Strasbourg, France

● RECRUITING

NCT05077930

Convalescent Plasma Therapy for Hospitalized Patients With **COVID-19**

CONDITIONS

COVID-19 Convalescent Plasma Coronavirus Infections Pneumonia

[Show 2 more conditions](#)

LOCATIONS

📍 Campo Largo, Paraná, Brazil

● NOT YET RECRUITING

NCT04462848

Covid-19 Convalescent Plasma as Prevention and Treatment for Children With Underlying Medical Conditions

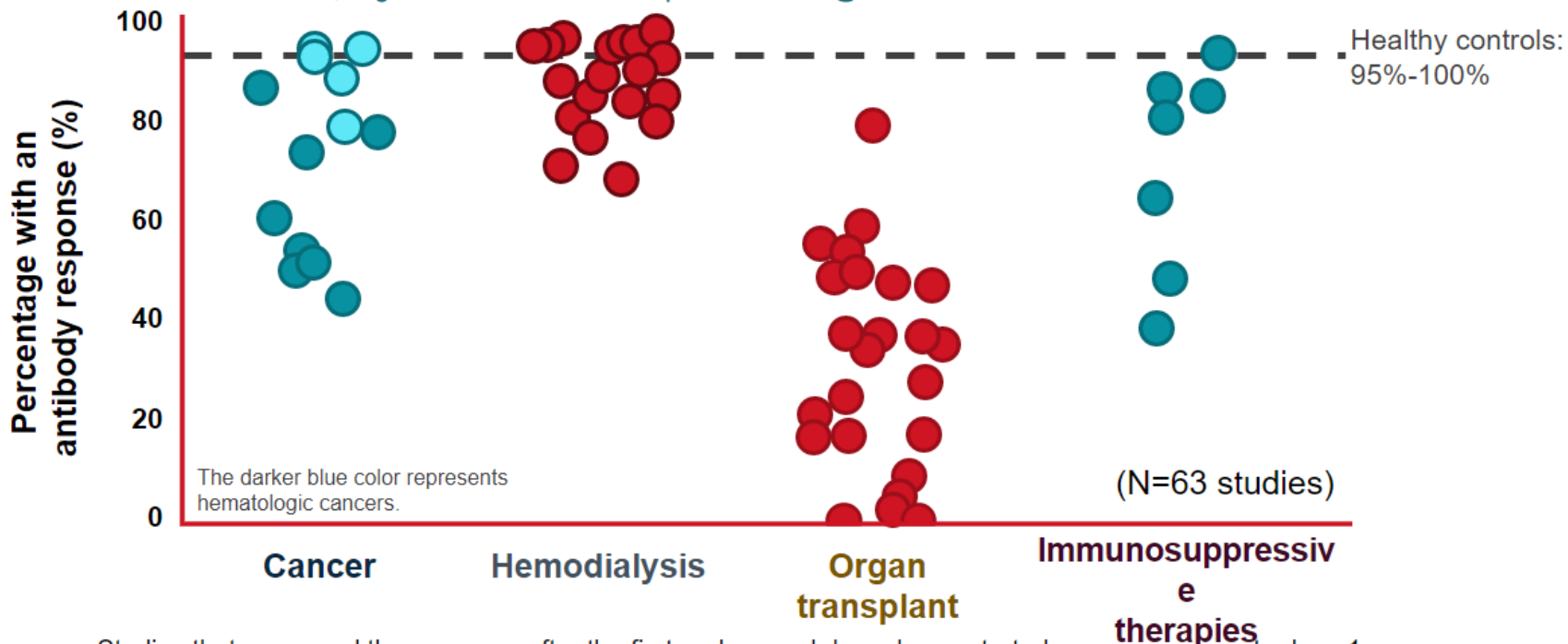
CONDITIONS

Covid-19 en immunodeprimits

- Problema no resolt, pacients immunodeprimits, especialment els pacients amb malalties hematològiques malignes.
- Taxes de mortalitat molt elevades 28-44%.
- Pitjor resposta vacunal.
- Persistència viral.



Percentage of Subjects With Antibody Responses After 2 mRNA Vaccine Doses, by Immunocompromising Condition



- Studies that compared the response after the first and second dose demonstrated a poor response to dose 1
- Antibody measurement and threshold levels varied by study protocol

COVID-19 = coronavirus disease 2019; mRNA = messenger ribonucleic acid.

Evidence to recommendation framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccine following a primary series in immunocompromised people.

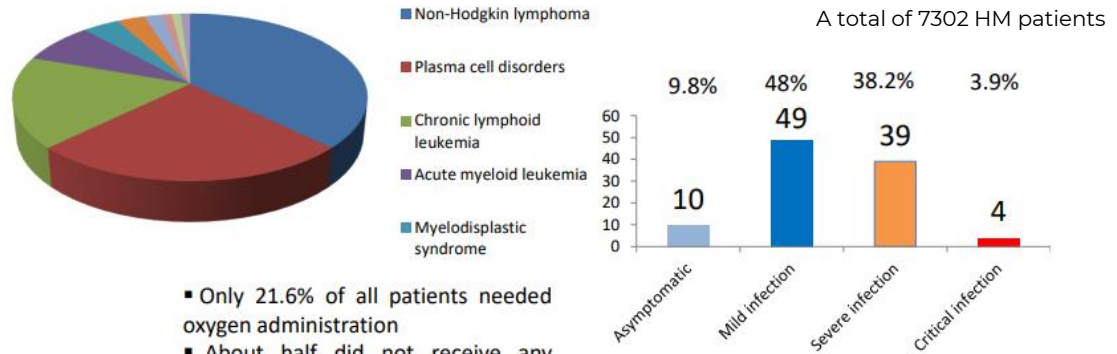
EPICOVIDEHA (clinicaltrials.gov: EFS Summer 2021, TIVIAN, Cologne, Germany).

Inclusion criteria were

- (1) active HM within the last five years before COVID-19 diagnosis,
- (2) patients ≥ 18 years old,
- (3) laboratory-based diagnosis of SARS-CoV-2 infection,
- (4) reception of a fourth anti-SARS-CoV-2 dose before COVID-19 diagnosis.

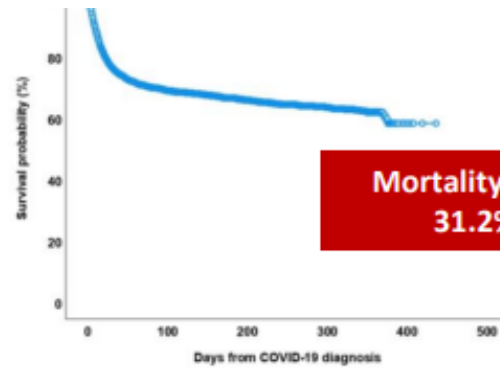
Improved clinical outcome of COVID-19 in hematologic malignancy patients receiving a fourth dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: an EPICOVIDEHA report

As of August 2022, **102** out of all patients reported in the EPICOVIDEHA registry were diagnosed with COVID-19 after **having received a fourth vaccine dose**

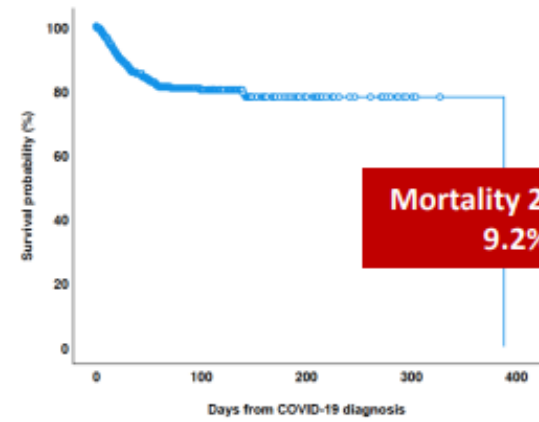


- Only 21.6% of all patients needed oxygen administration
- About half did not receive any specific anti-SARS-CoV-2 treatment
- **Only 4 patients (3.9%) died**

Salmanton-Garcia et al, Hemasphere in press



Patients at risk: 3790 1755 792 373 5 0



Patients at risk: 1601 145 29 4 0

Prolonged viral replication in patients with hematologic malignancies hospitalized with COVID-19

- Estudi prospectiu de pacients amb neoplàsies hematològiques hospitalitzats ≥ 48 hores per COVID-19 entre març de 2020 i març de 2021.
- PCR positiva ≥ 3 setmanes des de la rRT-PCR positiva inicial.
- N=124, 67 (54%) amb persistència viral a ≥ 3 setmanes.
- Els pacients hematològics hospitalitzats amb COVID-19 i hipogammaglobulinèmia, quimioteràpia recent i/o limfoma, especialment després de l'ús de rituximab, tenen un risc més elevat de persistència viral.

Risk factor	Non-prolonged viral shedding N=50 (%)	Prolonged viral shedding N=17 (%)	Univariate odds ratio (95% CI)	P-value	Multivariate odds ratio (95% CI)	P-value
Age > 65 years	27 (54.0)	4 (23.5)	0.26 (0.08-0.91)	0.047	0.47 (0.08-2.61)	0.387
Male sex	33 (66.0)	9 (52.9)	0.58 (0.19-1.77)	0.336	-	-
Lymphoma	18 (36.0)	12 (70.6)	4.27 (1.30-14.06)	0.013	5.44 (1.24-23.84)	0.025
Acute leukemia	5 (10.0)	1 (5.9)	0.56 (0.61-5.19)	1.000	-	-
Myelodysplastic syndrome	5 (10.0)	0 (0)	-	0.319	-	-
Multiple myeloma	4 (8.0)	3 (17.6)	2.46 (0.49-12.35)	0.358	-	-
Chronic lymphocytic leukemia	9 (18.0)	1 (5.9)	0.56 (0.07-4.51)	0.432	-	-
Chronic myeloid leukemia	3 (6.0)	0 (0)	-	0.565	-	-
Others	6 (12.0)	0 (0)	-	0.325	-	-
Hematopoietic stem cell transplant	10 (20.0)	4 (23.5)	1.23 (0.33-4.60)	0.740	-	-
CAR-T cell therapy	0 (0)	3 (17.6)	-	0.014	-	-
Hypertension	22 (44.0)	4 (23.5)	0.39 (0.11-1.37)	0.160	-	-
Diabetes mellitus	11 (22.0)	2 (11.8)	0.47 (0.09-2.39)	0.490	-	-
Chronic heart disease	17 (34.0)	4 (23.5)	0.60 (0.17-2.12)	0.550	-	-
Chronic lung disease	6 (12.0)	1 (5.9)	0.46 (0.05-4.11)	0.669	-	-
Chronic renal failure	11 (22.0)	1 (5.9)	3.18 (1.35-7.49)	0.270	-	-
Chronic liver disease	5 (10.0)	4 (23.5)	2.77 (0.65-11.83)	0.216	-	-
Solid organ transplant	4 (8.0)	1 (5.9)	0.72 (0.08-6.92)	1.000	-	-
Prior corticosteroid use	22 (44.0)	13 (76.5)	4.14 (1.18-14.47)	0.026	1.39 (0.23-8.31)	0.721
Hypogammaglobulinemia	11 (22.0)	11 (64.7)	6.50 (1.96-21.56)	0.001	4.64 (1.10-19.60)	0.037
Active hematologic malignancy	25 (50.0)	15 (88.2)	7.50 (1.55-36.27)	0.009	3.61 (0.53-24.36)	0.188
Prior rituximab (12 months)	5 (10.0)	10 (58.8)	12.86 (3.38-48.94)	<0.001	2.52 (0.26-24.60)	0.427
Prior chemotherapy (3 months)	20 (40.0)	16 (94.1)	24.0 (2.95-195.60)	<0.001	27.21 (2.88-257.40)	0.004
Current neutropenia	4 (8.0)	2 (11.8)	1.53 (0.26-9.23)	0.639	-	-
Long-term lymphopenia	20 (40.0)	12 (70.6)	3.60 (1.10-11.80)	0.029	2.87 (0.52-15.85)	0.227

Taula 2. *Factors de risc univariants i multivariants per a la propagació prolongada del virus.

Conclusions



- Població general:
- No es recomana l'ús de Molnupiravir.
- Covid lleu: Vigilar tractar als Covid-19 lleus amb factors de risc de progressió a gravetat → Paxlovid vs Remdesivir (no cal ajustament a la funció renal). Vigilar interaccions (possibilitat de retirar fàrmacs “no vitals” durant 5 dies)
- Covid-19 greu:

TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
Remdesivir ² (pauta de 5 días)	Recomendado si se necesita O ₂ de bajo flujo para mantener SatO ₂ >94%. En un metaanálisis ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes hospitalizados incluso en los que no precisaban oxigenoterapia. Se recomienda la administración precoz.

GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	Ingreso en UCRE o UCI		Tocilizumab ⁶ + Dexametasona ⁷	Ha demostrado reducción del riesgo de muerte. Baricitinib (a pesar de no estar autorizado por EMA para esta indicación) estaría indicado como alternativa a Tocilizumab, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides. Menor evidencia con Baricitinib que con Tocilizumab. En caso de no disponibilidad de Baricitinib se podría indicar Tofacitinib.
				Remdesivir ²	Es posible que Remdesivir sea eficaz en pacientes que tratados con VMNI precoz. El uso en pacientes con VMI se puede individualizar. En estudios que incluyen pacientes que precisan VMI tras una mediana de 10 días de evolución desde el inicio de los síntomas, Remdesivir no ha demostrado disminuir la mortalidad.
					necesitan más estudios para poder hacer una recomendación sobre su uso combinado.
				Anakinra ¹⁴ + Dexametasona	Si existe disponibilidad de suPAR y el resultado es mayor de 6 ng/mL. Tiene actividad inhibiendo IL-1 pero no IL-6. La evidencia de Anakinra es más limitada que para Baricitinib y Tocilizumab, al existir un menor número ensayos clínicos.
				Anticuerpos Monoclonales	Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes.

Conclusions



- Pacients immunodeprimits:
- Risc de desenvolupar resistències virals en pacients immunodeprimits amb persistència viral.
- Es perd el sentit de valorar la temporalitzat de l'inici dels símptomes en els pacients immunodeprimits.
- Teràpia combinada amb antivirals i plasma hiperimmune +/- Mab.
- Profilaxi preexposició amb MAB, en pacients immunodeprimits independentment de l'estat de vacunació, segons les variants circulants. Pendants de nous MAB. No com a substitut de la vacunació
- El plasma convalescent pot ser útil en combinació amb antivirals (no com a monoteràpia) en pacients d'alt risc immunodeprimits.
- Tractament precoç.

Conclusions



- Pendents de resoldre....
- Ús de Sotromibab, desconeixement a temps real de les variants circulants, funció efectora?
- Teràpia combinada amb antivirals i plasma hiperimmune +/- Mab. Quina és la millor combinació terapèutica?
- Ús de Dexametasona en immunodeprimits?
- Evolució ràpida del SARS-COV-2 amb evidència per darrere.

Cas Clínic 1

María, de 62 anys d'edat, HTA, Dislipèmia, que consulta a Urgències per febrícula i tos seca de 48h d'evolució.

Tractament habitual: Atorvastatina 40mg, Enalapril/Hidroclorotiazida 20/12.5mg

TA 130/64mmHg FC 65x' Sat d'O2 (0.21) 97%

Exploració física dins de la normalitat

Analítica: a destacar PCR 38. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: dins de la normalitat.



Cas Clínic 1

Què faríeu?

- A Alta i seguiment per metge de capçalera.
- B Paxlovid 300/100mg BiD 5 dies.
- C Remdesivir 3 dies.
- D Remdesivir 5 dies.
- E B i C són certes.

Cas Clínic 1

María, de 62 anys d'edat, HTA, Dislipèmia, que consulta a Urgències per febrícula i tos seca de 48h d'evolució.

Tractament habitual: Atorvastatina 40mg, Enalapril 20/12.5mg

... i si FG de 25 ?

TA 130/64mmHg FC 65x' Sat d'O₂ (0.21) 97%

Exploració física dins de la normalitat

Analítica: a destacar PCR 38. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: dins de la normalitat.



Cas Clínic 1

Què faríeu?

- A** Alta i seguiment per metge de capçalera.
- B** Paxlovid 300/100mg BiD 5 dies.
- C** Remdesivir 3 dies.
- D** Remdesivir 5 dies.
- E** B i C són certes.



<https://strawpoll.com/NMnQ5Glpdn6>

Cas Clínic 2

Jordi, 24 anys d'edat, en tractament amb Quimioteràpia i Rituximab per Limfoma de cèl·lules fol·liculars.

Quadre de febre 38°C amb tos seca.

TA 120/56mmHg FC 85x' Sat d'O₂ (0.21) 93%

Exploració física amb crepitants bibasals.

Analítica amb limfopènia de 500, no neutropènia, PCR 80, resta sense alteracions. PCR Covid-19 +.

Rx de tòrax: infiltrats lleus bibasals.



Cas Clínic 2

Què faríeu?

- A Remdesivir 5 dies.
- B 1º Remdesivir 5 dies + 2º Dexametasona 10 dies
- C 1º Remdesivir 5 dies + 2º Dexametasona 10 dies + 3º Plasma hiperimmune
- D 1º Remdesivir 5 dies + 2º Plasma hiperimmune +/- Sotrobimab +/- Dexametasona
- E Remdesivir 5 dies + Sotrobimab +/- Dexametasona
- F No ho tinc gens clar



<https://strawpoll.com/61gDmwVGzZw>



Ongoing and future Clinical trials

Supernova

Covid-19
negative
Prep

A Phase I/III Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Participants with Conditions Causing Immune Impairment

Brief Title: Study Understanding Pre-Exposure prophylaxis of NOVel Antibodies (SUPERNOVA)

Sponsor Name: AstraZeneca AB

Pfizer C4671034

No-
Hospitalitzats
(COVID agut)

Volume 20 29 May 2023
1/5 Pfizer parexel.

C4671034 EPIC-IC | Newsletter | Vol 20 | 29 May 2023
Protocol Number C4671034: An interventional efficacy and safety, phase 2, randomized, double-blind, 3-arm study to investigate nirmatrelvir/ritonavir in non-hospitalized participants at least 12 years of age with symptomatic COVID-19 who are immunocompromised

Outpatient

Criteria included

Adults NO hospitalitzats

- PCR ≤5 dies o TAF
- Malaltia por COVID
- ≥ 40kg
- Condició immunos
- Consentiment infor

Criteria EXCLUDED

- Saturació d'oxigen de
- La necessitat actual d'I
- Embaràs <14 setmane
- Història mèdica coneg
- primària cirrosi, classe
- Historial d'hipersensibil
- Infeccions sistèmiqui
- Qualsevol comorbiditat
- **Rebre diàlisi** o tenir e
- Una altra condició mè
- augmentar el risc de pi
- Ús actual de qualsev

RECRUITMENT STATUS

155 PARTICIPANTS ACROSS 41 SITES HAVE BEEN ENROLLED!

Country	Investigator	Total Participants at site + Enrolled since last Newsletter issue
ESP	Paredes Deiros, Roger	10 (+3)
ESP	Ramos, Juan Carlos	9 (+3)
SVK	Harvanova, Lubica	7 (+1)
ESP	Merchante Gutiérrez, Nicolas	4 (+1)
ESP	Fortún, Jesús	3 (+2)
ESP	Len abad, Oscar	3 (+1)
SVK	Husarova, Viola	1 (+1)
AUS	Slavin, Monica	1 (+1)

ritonavir
sed (FASE 2)
4671034

onavir
ys placebo for
ys placebo for
oral

cció biliar

oratori que pot

vir/ritonavir i

abstenir-se durant el tractament i durant 5 dies següents a l'última dosis.

- Administració actual o anterior amb un producte d'investigació (droga o vacuna) en un termini de 30 dies o 5 vides mitjes.
- Us **teràpia antiviral** o anticossos monoclonals pel tractament de la COVID-19 dins dels 30 dies anteriors al SCR/Random
- Us actual o previst **teràpia antiviral** o anticossos monoclonals no estudiada, per COVID-19 dins 15 dies posteriors a la random.

GS US 611 6273



No-
Hospitalizats
(COVID agut)

PROTOCOL SYNOPSIS

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Study Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5245 for the Treatment of COVID-19 in Participants With High-Risk for Disease Progression

Short Title: Study Evaluating GS-5245 in Participants With COVID-19 Who Have a High Risk of Developing Serious or Severe Illness

IND Number: This is a non-IND study.
EudraCT Number: 2022-002741-18
ClinicalTrials.gov Identifier: NA

Study Centers Planned:
Approximately 300 centers globally

Objectives and Endpoints:

Primary Objective(s)	Primary Endpoint(s)
<ul style="list-style-type: none">To evaluate the efficacy of GS-5245 in reducing the rate of COVID-19–related hospitalization or all-cause death	<ul style="list-style-type: none">Proportion of COVID-19–related hospitalization or all-cause death by Day 29

GS US 611 6549



No-
Hospitalizats
(COVID agut)

PROTOCOL SYNOPSIS

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Study Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5245 for the Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Participants	
Short Title: Study of GS-5245 in Nonhospitalized Participants With COVID-19	
IND Number: 158222 EU CT Number: 2023-503277-38 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05715528	
Study Centers Planned: Approximately 300 centers globally	
Objectives and Endpoints:	
Primary Objectives	Primary Endpoints
<ul style="list-style-type: none">To evaluate the efficacy of GS-5245 in reducing the duration of COVID-19 symptomsTo evaluate the safety and tolerability of GS-5245 administered in nonhospitalized participants with COVID-19	<ul style="list-style-type: none">Time to COVID-19 symptom alleviation by Day 29Incidence of treatment-emergent adverse events (AEs) and laboratory abnormalitiesIncidence of serious AEs (SAEs) and AEs leading to study drug discontinuation

ATEA AT-03A-017

**No-
Hospitalitzats
(COVID agut)**



A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bemnifosbuvir in High-Risk Outpatients with COVID-19

To evaluate the efficacy of bemnifosbuvir (BEM) compared with placebo in reducing all-cause hospitalization or all-cause death in COVID-19 outpatients receiving only supportive care.

NEREIDA

Hospitalitzats
(COVID agut)

Multicenter, Open label, Randomized, Controlled, **Basket**, Pragmatic, **Phase II**, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in **Immunocompromised** Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring **Hospital Care** (NEREIDA)

Such as:

Restrictions:

Study design



- Haematopoietic transplantation.
- Solid Organ Transplantation:
- Lung / intestinal

immune-suppressive therapy within the last 30 days



- Includes but not limited to (e.g.):
- mAbs targeting CD19, CD20, CD38 or CD52 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab)
- BAFF/ BTK inhibitors (belimumab/ibrutinib)
- CAR-T (anti-CD19 CAR-T cell)

B-cell depleting therapies within the last 3 months*Within the last 6 months for anti-CD20



- Auto-immune disorders.
- Chemotherapy/targeted therapies for cancer
- Chronic glucocorticoids (i.e., equivalent to prednisone ≥ 20 mg/day for more than 1 month).

immune-suppressive therapy within the last 30 days

ation

OUP 4*
patients
ntrol Arm
uations with
-deficiency

1 group the **priority** will

STRIVE Appendix E1: S-217622 – Version 1.0 (26th October 2022)

1 Trial Synopsis

Design:	<p>Treatments are needed to improve outcomes among patients hospitalized for COVID-19, including direct-acting antiviral (DAA) agents to mitigate the pathology driven by ongoing viral replication. This trial will evaluate S-217622, an anti-SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor (PI) developed by Shionogi & Co. Ltd.</p> <p>The study design is a randomized, placebo-controlled, multi-center international clinical trial that will evaluate the clinical efficacy of S-217622 when given in addition to standard of care (SOC) for inpatients with COVID-19. The SOC will be determined by local established guidelines and may include additional DAA (e.g., remdesivir) and immunomodulatory treatment strategies. Certain SOC treatments will be pre-specified prior to randomization.</p>
Primary Endpoint:	<p>The primary objective is to establish the safety and efficacy of S-217622 versus placebo when given in addition to SOC. The primary endpoint for this trial is the days to recovery scale assessed over 60 days (<i>DRS-60</i>). <i>DRS-60</i> is a version of the STRIVE clinical recovery scale (CRS; see master protocol), which for this trial includes daily bins for time to recovery and also captures ongoing hospitalization</p>

NEPTUNO

Hospitalitzats
(COVID agut)

APL-D-003-20

- *Plitidepsina 1,5 mg+ dexta 8 mg(1-3días)
- *Plitidepsina 2, 5 mg + dexta 8mg(1-3días)
- *SOC +dexta 8mg (1-3días) →permite Remde

Criteris inclusió:

- PCR/TAR < 72H antes del día de tratamiento 1.
- Escala OMS: hospitalizado +O2 (GN/VMK/Monaghan)
- Síntomas de COVID máx. **14** días antes del tto. Día 1
- Paciente mayor de 18 años.
- A/S dentro de la normalidad (24h)
 - Neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$).
 - Plaquetas $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ($75 \times 10^9/\text{L}$)
 - Hemoglobina > 9.0 g/dL
 - ALT and AST ≤ 3 x ULN
 - Bilirrubina ≤ 1 x ULN (o **Bilirrubina directa < 1 x ULN cuando la Bilirrubina total está por encima ULN** ;
 - CPK ≤ 2.5 x ULN
 - Filtrado glomerular ≥ 30
- No participar en otro ensayo clínico hasta el día 31.
- Deben usar método anticonceptivo hasta 6 meses después del final del estudio.

Criteris EXCLUSIÓ:

- Alt. Estado de salud → Barthel index $\leq 60/100$ Participación en otro estudio x Covid
- Ttos: VM, BIPAP/CPAP, VAF.
- FR ≥ 30 , FC ≥ 125 , PaO₂/FiO₂ < 300
- Ttos antivirales (remde, molnupiravir, nirmaltrevir/ritonavir) **administrado al menos 24 horas antes de la aleatorización.** Documentando deterioro clínico y que continua positivo en la random.
- Ttos AM **administrado al menos una semana antes de la aleatorización.** Documentando deterioro clínico y que continua positivo en la random.
- Plasma convalescente, inhib. IL-6, inmunomoduladores en las últimas 2 semanas.
 - *Dexa aceptada: - máx. **10 mg** mg fosfato dexametasona o
 - máx. 72h antes del día 1 de tto.
- Vacunas: elaboradas con microbios vivos.
 - **Los vacunados con Pfizer, Moderna o Jansen **SI** pueden entrar en el estudio
- Tto: con cloroquina /derivados en las 8 semanas anteriores
- Tto actual con inhibidores/inductores citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
- Enferm. Vírica con tto, **excepto** para VIH indetectable.
- Paciente con inmunodeficiencia prim/secundaria, incluido tto crónico:
 - dexa diaria $> 10\text{mg}$ durante > 1 mes u otro glucocorticoide con dosis similar.
- Cualquier trastorno cardíaco o Factores de riesgo
 - Bradicardia sinusal ($< 50 \times$), disfunción nodo sinusal, **BAV**, cualquier bradiarritmia excepto marcapasos permanentes.
 - IAM, cirugía cardíaca, Cardíaca en los últimos 6 meses
 - FEVI $>$ LIN, a no ser que exista recuperación documentada
 - FEVI $<$ LIN en el mes anterior
 - QTCF > 450 ms hombres, QTCF > 470 ms mujeres
 - Historia de QT prolongado
 - Troponina $> 1,5$ LSN (analítica SCR/BL) o fármacos que alarguen QT
- Hipopotasemia, hipocalcemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- Neuropatías preexistentes de cualquier tipo Grado ≥ 2
- Hipersensibilidad conocida al medicamento en estudio, a los metabolitos o al excipiente de la formulación.

PAX

Long-Covid



**Plasma Exchange Therapy for Post- COVID-19
Condition: A Pilot, Randomized Double-Blind Study**

Code: PAX

EudraCT: 2022-000641-33

Version 4.0, December 19th, 2022

THALASSA

Long-Covid



A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Plitidepsin in Adults with Post COVID-19 Condition

Code: THALASSA

EU CT Number: 2023-504087-42-00

Version 1.0., 4th April 2023

Així vam començar.....





Moltes gràcies!!

I així estem....