

Dag Frank,

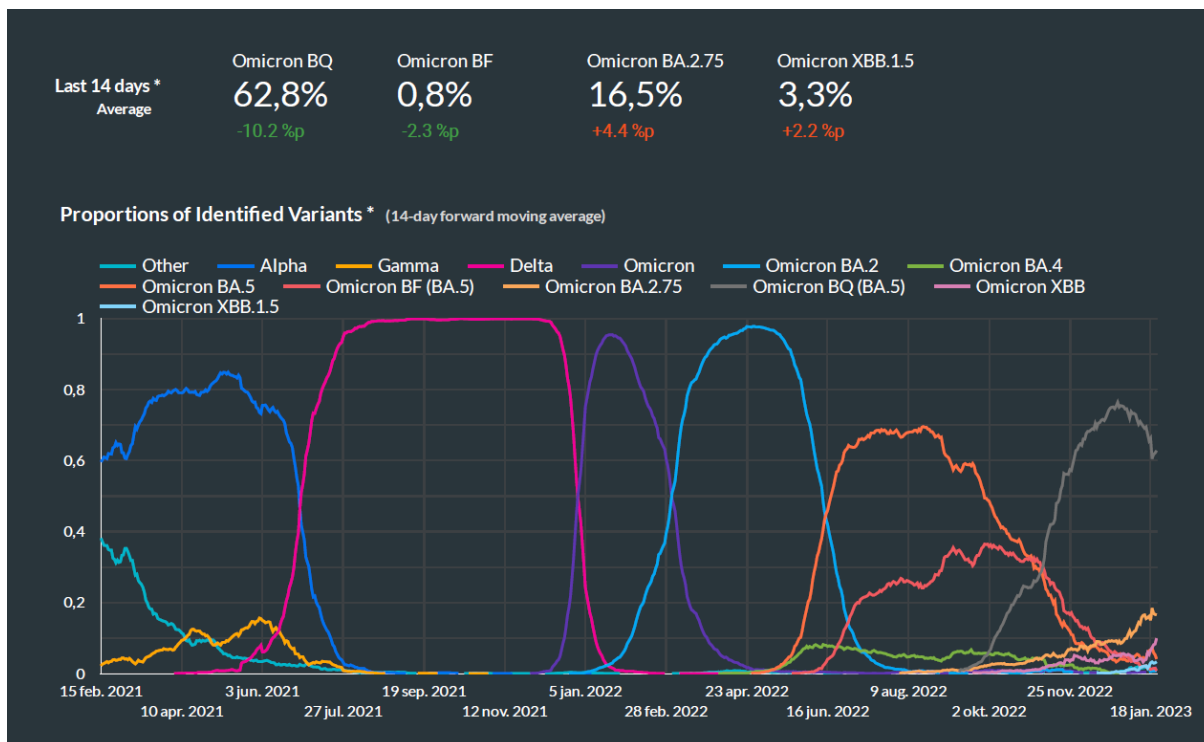
Je stuurde zelf vorige week deze tabel van varianten:

Genomic surveillance

HealthData:

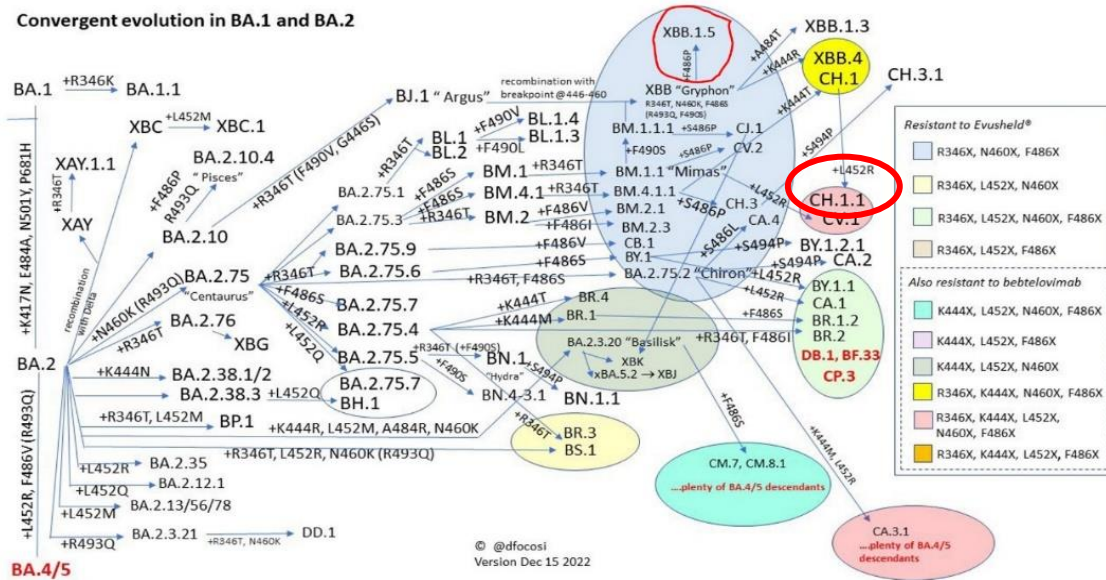
week	BQ.1	BF.7	BA.2.75	CH.1.1	XBB	XBB.1.5	Total samples sequenced
50	75 %	5 %	7 %	2 %	4 %	1 seq	318
51	74 %	5 %	6 %	4 %	6 %	2 seq	328
52	75 %	4 %	7 %	3 %	5 %	0 seq	198
1	70 %	1 %	7 %	8 %	3 %	2 %	157
2	68 %	0 %	6 %	11 %	6 %	4 %	53

Vandaag vind ik op de Sciensano website:



Ik veronderstel dat in deze figuur CH.1.1 is opgeteld bij BA.2.75: BQ (afgeleid van BA.5) is dus op de terugweg, terwijl de BA.2 varianten (BA.2.75 + CH.1.1) en dec recombinant XBB.1.5 in opmars zijn.

Convergent evolution in BA.1 and BA.2



In vitro neutralisatie data:

1) Yunlong Cao bioRxiv 20 Oct 2022

a	Pango lineages	REGN 10933	REGN 10987	REGN10933 +10987	COV2 -2196	COV2 -2130	COV2-2196+2130	BR1-196	BR1-198	BR1-196+198	S309	DXP 604	LY-CoV 1404	SA58	SA55	SA55+ SA58	Additional RBD mutations
	BA.2	*	590	821	4312	6.3	8.2	8530	8990	8610	852	219	0.9	5.1	7.2	7.8	
	BA.2.3.20	111	*	201	12	*	23	4591	*	8823	961	6990	7.9	18	3.9	7.5	K444R+N450D+L452M+N460K+A484R+R493Q
	BS.1.1	92	435	177	790	*	1100	2011	*	4012	*	7803	1.3	5981	5.1	9.9	R346T+K356T+L452R+N460K+G478S+R493Q
	XBC	*	*	*	*	12	21	*	*	*	69	*	0.8	20	5.2	7.0	D339G+G446S+F486P+R493Q
	XBB	*	*	*	*	*	*	*	*	*	963	*	*	8805	5.3	9.8	D339H+R346T+L368I+V445P+G446S+N460K+F486S+F490S+R493Q
	BA.2.75	278	*	410	119	352	121	1730	6622	3861	672	5920	2.2	246	4.3	9.6	
	BN.1	344	*	599	70	*	166	3683	*	7791	*	6012	3.3	8295	4.9	9.0	R346T+K356T+F490S
	BA.2.75.2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	852	*	3.0	6922	5.9	9.7	R346T+F486S
	BM.1.1.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	956	*	1.9	8082	4.8	10	R346T+F486S+F490S
	CJ.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	747	*	5.0	8024	5.1	9.8	R346T+F486P+F490S
	BR.2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	921	*	2.6	7263	4.7	11	R346T+L452R+F486I
	CA.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	897	*	3.2	6927	6.0	12	R346T+L452R+F486S
	CA.2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	683	*	1.7	6789	4.9	9.7	R346T+F486S+S494P
	CH.1.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	924	*	*	*	7.1	11	R346T+K444T+L452R+F486S
	BA.4/5	*	520	709	*	23	40	7124	*	*	1055	6264	0.8	3.9	5.0	4.5	
	BF.7	*	2195	4388	*	*	*	4356	*	8307	3543	4116	1.0	341	6.6	9.0	R346T
	BA.5.6.2	*	*	*	*	*	*	4636	*	7883	1408	5892	1662	58	5.1	8.9	K444T
	BU.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1082	*	26	56	5.3	11	K444M+N460K
	BQ.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1709	*	1905	44	6.6	9.2	K444T+N460K
	BQ.1.1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	5581	*	*	900	5.9	10	R346T+K444T+N460K
	BA.4.6.3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	4987	*	*	1809	6.7	9.9	R346T+K444N+N460K

Pseudovirus IC50 (ng/mL) <100 100~1,000 >1,000 * >10,000

Evusheld is niet meer actief tegen BQ en XBB, heeft wel nog een beperkt effect tegen BA.2.75 (> 10X hogere EC50), maar niet meer actief tegen CH.1.1 of CA.2. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de L452R mutatie.

Indien we hierop voortgaan, kan je Evusheld dus wel vergeten, want 94-5 % van de varianten zijn totaal ongevoelig en 5-6 % heeft een sterk verlaagde gevoeligheid.

Sotrovimab (S309) daarentegen behoudt wel nog enig effect tegen XBB, BA.2.75; CH.1.1, maar niet meer tegen BQ.1.1

Bebtelovimab (LyCoV1404) is erg actief tegen BA.2, BA.2.75 en BA.5, maar faalt tegen CH.1.1 en BQ varianten.

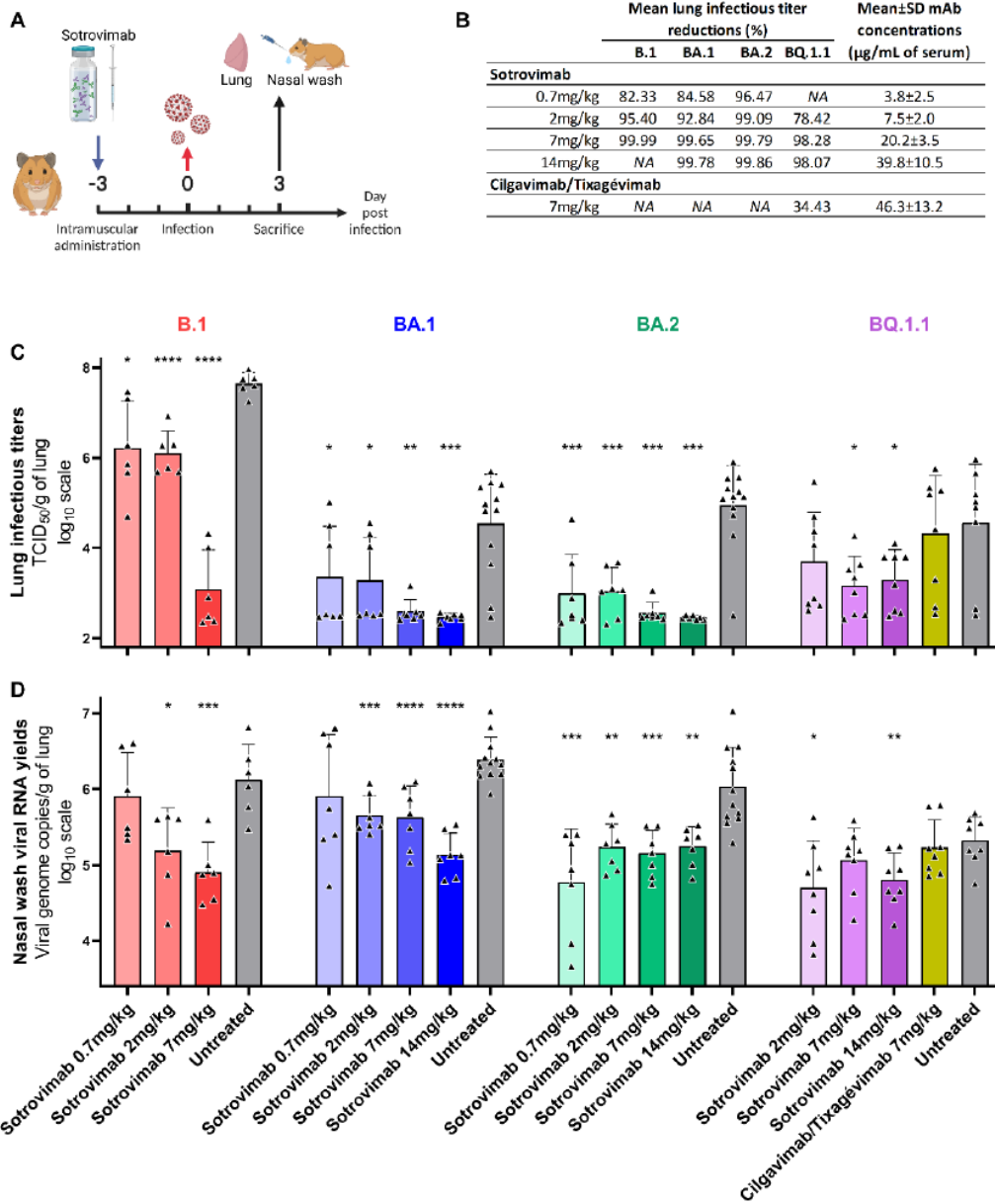
- 2) Akerman medRxiv 17 Jan 2023 toont gelijkaardige resultaten: Evusheld heeft geen effect meer, maar Sotrovimab heeft wel nog een effect op BA.2.75.2 en XBB, maar niet op BQ.1.1

B

mAbs	Developer/Product	IC50 ng/mL							
		Ancestral (A.2.2)	XBB.1	BQ.1.1	BR.2.1 (R346T)	BR.2.1	BA.2.75.2	XBC.1	XBF
Sotrovimab	GSK/Xevudy	328.2	889.6	nn	880.7	3561.5	1756.8	1419.0	nn
Cilgavimab	AstraZeneca/EVUSHELD	6.6	nn	nn	nn	nn	nn	614.2	nn
+									
Tixagevimab (1:1)									
Cilgavimab (AZD1061)		18.4	nn	nn	nn	nn	nn	365.8	nn
Tixagevimab (AZD8895)		4.5	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn

nn, non-neutralising at 10,000ng/ml

- 3) Jean-Sélim Driouch bioRxiv 4 Jan 2023 toont dat Sotrovimab bij hogere dosering in vivo (bij hamsters) wel nog een sterk effect heeft op de virale lading van BQ.1.1 in de longen (maar nauwelijks in de neus), terwijl Evusheld essentieel inactief is.



4) Vishal Patel medRxiv 29 Nov 2022 Retrospectieve studie tijdens de BA.2 en BA.5 periode toont dat prophylactische therapie met Sotrovimab of Paxlovid een gunstig effect heeft bij high-risk patiënten, terwijl het effect van Molnupiravir echt marginaal is.

Table 8. Acute period clinical outcomes amongst patients aged 18–64 years

	Sotrovimab (n=439)	Nirmatrelvir/ ritonavir (n=263)	Molnupiravir (n=339)	Untreated (n=2,977)
COVID-19-related hospitalisation, n (%)	<5 (0.2–0.9 ^a)	0 (0.0)	8 (2.4)	64 (2.1)
95% CI	-	-	0.8, 4.0	1.6, 2.6
All-cause hospitalisation, n (%)	19 (4.3)	<5 (0.4–1.5 ^a)	15 (4.4)	131 (4.4)
95% CI	2.4, 6.2	-	2.2, 6.6	3.7, 5.1
Patient death within 1 month of index, n (%)	<5 (0.2–0.9 ^a)	0 (0.0)	<5 (0.3–1.2 ^a)	17 (0.6)
95% CI	-	-	-	0.3, 0.9

^aDue to a total sample size of <5, this number was suppressed; a range of 1–4 events has been used to calculate the range given. CI, confidence interval.

Deze resultaten van Sotrovimab zijn onverwacht goed, in vergelijking met de matige neutralisatie in vitro, maar zouden misschien kunnen verklaard worden door Fc gemedieerde effectorfuncties als ADCC en ADCP (= antibody-dependent cytotoxicity en phagocytosis)

- 5) (Een gelijkaardige studie in Wales, maar toch minder overtuigend)
- 6) Sridhara medRxiv 7 Dec 2022 toont aan dat Bebtelovimab weinig klinisch effect had tijdens de BA.2, BA.2.12 en BA.5 periode (terwijl die varianten in vitro wel gevoelig zijn).

Table 2. The primary composite outcome between the propensity matched Bebtelovimab (BEB) monoclonal antibody (MAb) and untreated control groups.

Primary outcomes in post-propensity score-matched cohorts						
	BEB MAb Treatment Group		Untreated Control Group		Difference in % with 95% CI**	P-value
	N (%)	95% CI*	N (%)	95% CI*		
Composite outcome within 30 days						
Whole cohort	24 (2.2)	1.4, 3.3	28 (2.6)	1.7, 3.7	-0.4 (-1.7, 1.0)	0.67
All-cause hospitalization within 30 days						
Whole cohort	24 (2.2)	1.4, 3.3	27 (2.5)	1.6, 3.6	-0.3 (-1.6, 1.1)	0.77
Mortality within 30 days						
Whole cohort	0 (0.0)	0.0, 0.3	3 (0.3)	0.1, 0.8	-0.3 (-0.8, 0.1)	0.25

Abbreviations: BEB= Bebtelovimab; MAb= monoclonal antibody; CI= Confidence Interval.

* The Clopper-Pearson method was used to calculate 95% confidence intervals for the outcome percentages using the R package (Exactci).

** CI for difference in paired proportions between the treatment and control cohorts.

In dezelfde populatie komen andere risico- of beschermende factoren wel tot hun recht

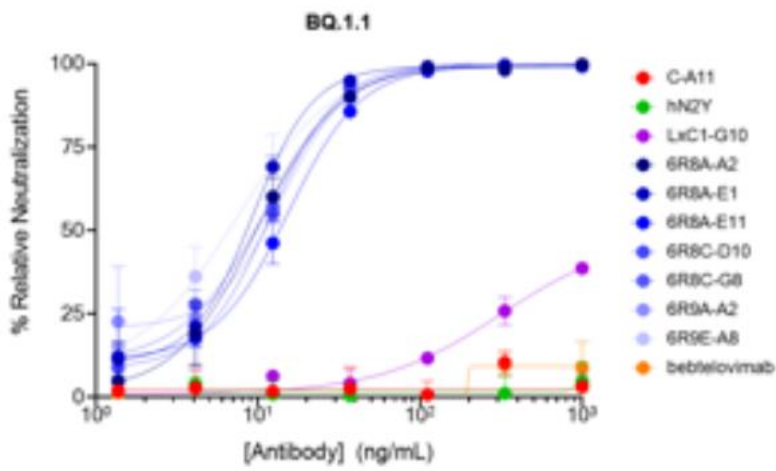
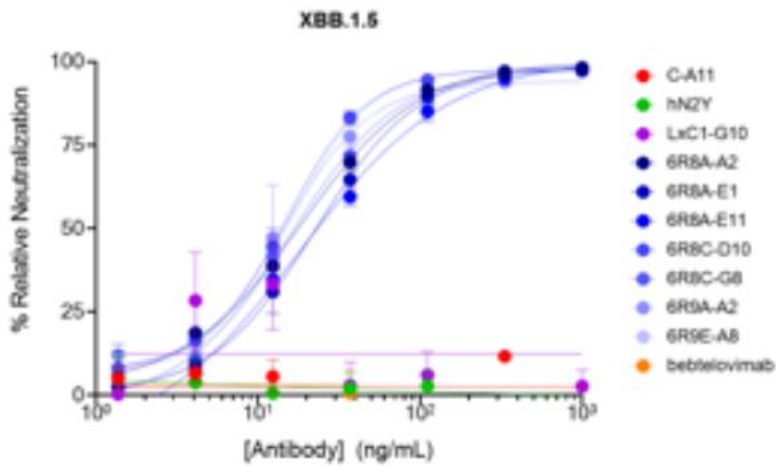
Table 4. Multivariable Cox proportional hazard model* for the composite outcome among the post-propensity matched COVID-19 infected patients in the Banner Healthcare System between April 5, 2022, and August 1, 2022.

	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	Standard Error	P-value
Bebtelovimab monoclonal antibody use (yes vs. no)	0.75 (0.43-1.31)	0.21	0.31
Fully vaccinated status (Yes vs. no)	0.23 (0.12-.42)	0.07	<0.001
Age (≥65 vs. <65)	2.07 (1.15-3.74)	2.41	0.02
Immunocompromised** (Yes vs. no)	4.60 (2.58-8.19)	5.19	<0.001

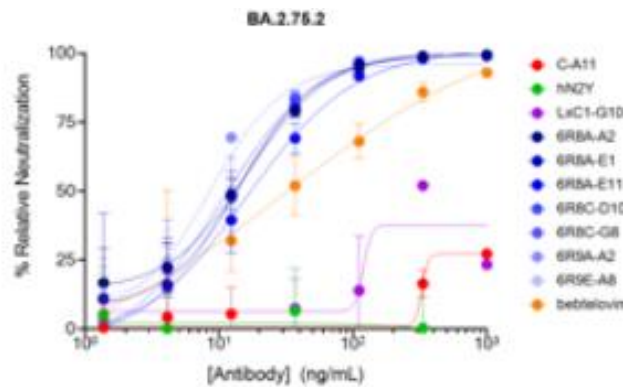
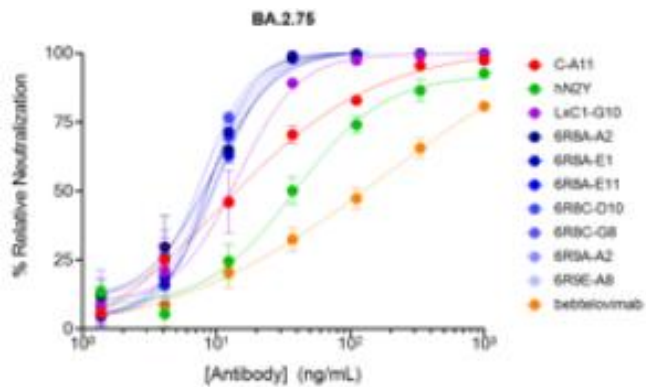
*Accounted for the paired data.

**Immunocompromised status (the patients with HIV/AIDS or solid organ transplants or malignancy including lymphoproliferative disorder).

- 7) Eva Stadler (van de groep van David Khoury) modeleren en extrapoleren van in vitro naar in vivo neutralisatie en tonen aan dat je **in vivo een > 50 X hogere concentratie nodig hebt voor 50 % neutralisatie**. Uiteraard houdt dit model geen rekening met andere effecten zoals ADCC of ADCP.
- 8) **Entzinger** bioRxiv 27 Jan 2023 claimt een hele reeks monoclonalen gemaakt te hebben die XBB.1.5 en BQ.1.1 binden en neutraliseren, waar bebtelovimab en Evusheld falen



De meeste mAbs zijn ook actief tegen BA.2.75 en BA.2.75.2 maar CH.1.1 werd niet getest.



9) FDA recommendations

9.1. against Evusheld (30 Jan 2023)

9.2. against Sotrovimab (4 April 2022)

9.3. against Bebtelovimab (30 Nov 2022)

Mijn voorlopige conclusie: Ik verwacht nog weinig activiteit van Evusheld of Bebtelovimab, maar Sotrovimab kan nog een zekere activiteit hebben, maar dan weinig via klassieke neutralisatie, eerder via ADCC of ADCP.

