



## **Gemeenschappelijk advies over de toegang tot antistoffen tegen SARS-CoV-2 voor de vroegtijdige behandeling van patiënten met immuundeficiënties\***

Terwijl in ons land de vaccinatiecampagne uitgerold wordt, en er onzekerheid bestaat, of de huidige beschikbare vaccins populatiebreed kunnen worden ingezet, vragen de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België (KAGB) en de Académie Royale de Médecine de Belgique (ARMB) aan de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid aandacht voor een gecontroleerde toegang tot monoklonale antistoffen tegen SARS-CoV-2 ten behoeve van hoogrisicopatiënten met immuundeficiëntie bij wie vaccinatie geen doeltreffende bescherming induceert.

De werkzaamheid van antistoffen tegen SARS-CoV-2, vroegtijdig toegediend aan patiënten met een hoog risico om een ernstige vorm van COVID-19 te ontwikkelen, werd onderzocht in enkele studies (1, 2, 3, 4), maar de bewijskracht voor hun effectiviteit vereist verder en gecontroleerd onderzoek. Deze therapeutische aanpak gaat gepaard met een vermindering van de virusreproductie.

De effecten op hospitalisatie en mortaliteit door ernstige ziekte waren enkel het onderwerp van een persmededeling, maar werden nog niet bevestigd in publicaties die werden onderworpen aan "peer review" (3, 4).

De potentiële werkzaamheid van preventief toegediende monoklonale antistoffen geldt alleen voor niet-gehospitaliseerde risicopatiënten die blootgesteld werden aan een waarschijnlijke besmetting, of met bevestigde PCR binnen de drie dagen na de ontwikkeling van milde symptomen.



## **Avis conjoint relatif à l'accès aux anticorps anti-SARS-CoV-2 pour le traitement précoce des patients immunodéprimés†**

Alors que la campagne de vaccination est en cours de déploiement dans notre pays, et qu'il existe une incertitude quant à savoir si les vaccins actuellement disponibles peuvent être utilisés à l'échelle de la population, la Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België (KAGB) et l'Académie royale de médecine de Belgique (ARMB) attirent l'attention du ministre des Affaires sociales et de la Santé publique sur l'accès contrôlé aux anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 pour les patients immunodéficients à haut risque chez qui la vaccination n'induit pas de protection efficace.

L'efficacité des anticorps contre le SARS-CoV-2 administrés précocement aux patients présentant un risque élevé de développer une forme grave de COVID-19 a été étudiée dans quelques études (1, 2, 3, 4), mais la solidité des preuves de leur efficacité nécessite des études supplémentaires et contrôlées. Cette approche thérapeutique est associée à une réduction de la réplication virale.

Les effets sur l'hospitalisation et la mortalité par maladie grave ont uniquement fait l'objet d'un communiqué de presse, mais n'ont pas encore été confirmés dans des publications « peer-reviewed » (3, 4).

L'efficacité potentielle des anticorps monoclonaux administrés à titre préventif ne s'applique qu'aux patients à haut risque non hospitalisés exposés à une infection probable, ou dont la PCR a été confirmée dans les trois jours suivant l'apparition de symptômes légers.

\* Het advies werd voorbereid door Peter Bols (algemeen secretaris KAGB), Johan Decruyenaere, Ingrid De Meester, Lynda Grine (waarnemer Jonge Academie), Geert Leroux-Roels, Eveline Lesclinier, Ghislain Opendakker, Wim Van Biesen, Peter Vandenberghe, Kristiane Van Lierde, Dirk Van Raemdonck en Brigitte Velkeniers (voorzitter KAGB) voor de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, en door Yves Beguin, Dominique Bron, Arsène Burny, Georges Casimir (voorzitter ARMB), Pierre Coulie, Jean-Michel Foidart (vast secretaris ARMB), Michel Goldman, Sophie Lucas en Michel Moutschen voor de Académie royale de Médecine de Belgique. De Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België en de Académie royale de Médecine de Belgique keurden het advies goed op 30 april 2021.

† L'avis a été préparé par Peter Bols (secrétaire général KAGB), Johan Decruyenaere, Ingrid De Meester, Lynda Grine (observatrice Jonge Academie), Geert Leroux-Roels, Eveline Lesclinier, Ghislain Opendakker, Wim Van Biesen, Peter Vandenberghe, Kristiane Van Lierde, Dirk Van Raemdonck et Brigitte Velkeniers (présidente KAGB) pour la Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, et par Yves Beguin, Dominique Bron, Arsène Burny, Georges Casimir (président ARMB), Pierre Coulie, Jean-Michel Foidart (secrétaire perpétuel ARMB), Michel Goldman, Sophie Lucas et Michel Moutschen pour l'Académie royale de Médecine de Belgique. La Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België et l'Académie royale de Médecine de Belgique ont approuvé l'avis en date du 30 avril 2021.

Monoclonale antistoffen zijn niet werkzaam bij patiënten die wegens ernstige ziektesymptomen werden gehospitaliseerd.

De behandeling betreft passieve immunotherapie, die men toedient tijdens de eerste dagen na de infectie. Ze volgt hetzelfde principe als serotherapie of het gebruik van plasma van convalescente patiënten of van hyperimmune gammaglobulines.

De Academiën zijn zich bewust van de hoge kosten van deze behandelingen en van de logistieke beperking, met name de toedieningswijze in ziekenhuisverband voor ambulante patiënten.

Deze producten dienen derhalve met prioriteit voor geselecteerde patiënten gereserveerd te worden.

Concreet wordt door de Academiën voorgesteld dat deze behandelingen nuttig zouden kunnen zijn voor personen met een ernstige immunestoornis ten gevolge van een primaire of verworven immuundeficiëntie, maligne hematologische aandoening met aantasting van het immuunsysteem, een therapeutische immuunsuppressie na orgaan- of celtransplantatie, of bij gebruik van immuunsuppressie bij een ernstige auto-immuunziekte.

Deze lijst zou kunnen worden aangevuld in functie van nieuwe gegevens over immunoresponsen na vaccinatie bij bepaalde patiëntenpopulaties, zoals op basis van studies die een inadequaat immuunantwoord bij anti-SARS-Cov-2-vaccinatie aantonen bij patiënten na niertransplantatie en hematologische aandoeningen (5, 6, 7).

De Academiën adviseren om deze therapieën met de nodige voorzichtigheid aan te bieden met het oog op de bescherming van de meest vatbare patiënten, die niet kunnen genieten van een actieve immunisatie met de voorhanden zijnde vaccins.

De cocktails van de thans beschikbare antistoffen zijn werkzaam tegen de dominante virusvarianten in ons land, in het bijzonder de Britse variant B 1.1.7 (8). Echter, hun werkzaamheid op andere varianten werd niet bestudeerd.

De Academiën hebben kennisgenomen van de aanbevelingen van de FDA, NIH, EMA en de Académie Nationale de Médecine de France (9, 10, 11, 12, 13, 14) en wetenschappelijke verenigingen om enkel gebruik te maken van een combinatie van antistoffen, teneinde de risico's van ontwikkeling van weerstand tegen de behandeling te beperken (9).

Daarnaast dient aandacht te gaan naar mogelijke neveneffecten: anafylactische reacties, en de

Pour rappel, cette thérapeutique n'est pas indiquée chez les patients admis à l'hôpital pour des symptômes graves.

Il s'agit d'une immunothérapie passive que l'on administre dans les jours qui suivent l'infection, suivant le même principe que la sérothérapie ou l'utilisation de plasma de patients convalescents ou les immunoglobulines hyperimmunes.

Les Académies sont conscientes du coût élevé de ces traitements et de leurs contraintes logistiques, liées notamment à leur administration en milieu hospitalier pour des patients ambulants.

Ils doivent donc être réservés prioritairement à des patients sélectionnés.

Concrètement, les Académies proposent que ces traitements puissent être utilisés chez des personnes qui présentent un état de profonde immunodépression en raison d'une immunodéficiência congénitale ou acquise, d'hémopathies malignes frappant le système immunitaire, ou d'une immunosuppression thérapeutique après greffe d'organe ou de cellules ou suite à une maladie auto-immune sévère.

Cette liste pourrait être complétée en fonction de données nouvelles relatives aux réponses vaccinales dans certaines populations de patients, comme par exemple sur la base d'études démontrant une réponse inadéquate aux vaccins anti-SARS-CoV-2 de patients greffés rénaux et de patients atteints d'affections hématologiques (5, 6, 7).

Les Académies recommandent d'offrir l'accès à ces traitements avec la prudence requise, de manière à protéger les patients les plus vulnérables qui ne peuvent pas bénéficier de l'immunisation active par les vaccins disponibles.

Les cocktails d'anticorps actuellement disponibles sont actifs contre les variants dominants dans notre pays, en particulier le variant britannique B 1.1.7 (8). Mais leur efficacité à l'égard d'autres variants n'a pas été étudié.

Les Académies ont pris note des recommandations de la FDA, du NIH, de l'EMA et de l'Académie Nationale de Médecine de France (9, 10, 11, 12, 13, 14) et des sociétés scientifiques de n'utiliser qu'une combinaison d'anticorps afin de réduire les risques de développement de résistance au traitement (9).

En outre, il convient de prêter attention aux effets secondaires possibles : réactions anaphylactiques, et d'une pression potentielle des anticorps monoclonaux

potentiële druk van monoklonale antistoffen op de ontwikkeling van resistente virusvarianten (15).

Derhalve dient het gebruik van deze monoklonale antistoffen tegen SARS-CoV-2 in België voldoende te worden omkaderd.

Dit impliceert de ontwikkeling van een logistiek platform voor de toediening van combinaties van deze antistoffen aan patiënten met onvoldoende immuniteit vanaf de eerste dagen na infectie.

De toediening dient gereguleerd te worden op nationaal niveau, rekening houdend met het risicoprofiel van de patiënten en idealiter in de context van een gecontroleerde studie.

Bewust van de tijdsbeperkingen van dergelijke studies in het kader van een pandemie, adviseren de Academiën dan ook de toegang voor patiënten tot deze behandeling te omschrijven en een register aan te leggen, waarbij na toediening van de behandeling alle relevante informatie over effectiviteit, veiligheid en neveneffecten worden geregistreerd.

De selectiecriteria en op te volgen parameters worden, onafhankelijk van de farmaceutische industrie, bepaald door de experts.

De Academiën zijn ervan overtuigd dat een dergelijke wetenschappelijke benadering van het gebruik van monoklonale antistoffen kan bijdragen tot een betere kennis van deze behandeling, zonder de toegang ervan te ontzeggen aan immuungecompromitteerde patiënten in uitzonderlijke tijden van pandemie.

De Academiën blijven ter beschikking van onze overheden en de experts van Sciensano om te helpen om het nut en de werkzaamheid van deze behandelingen met hun specifieke indicaties te evalueren.

sur le développement de variantes virales résistantes (15).

Par conséquent, l'utilisation des anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 en Belgique doit être suffisamment encadrée.

Cela implique la mise en place de la logistique nécessaire pour leur injection aux patients présentant une immunité insuffisante dès les premiers jours suivant l'infection.

Les conditions d'administration de ces anticorps doivent être réglementées au niveau national, en tenant compte du profil de risque des patients et idéalement dans le cadre d'une étude contrôlée.

Conscientes des contraintes de temps de telles études dans le contexte d'une pandémie, les Académies recommandent dès lors de définir les patients ayant accès à ce traitement et de créer un registre dans lequel toutes les informations pertinentes sur l'efficacité, la sécurité et les effets secondaires seront enregistrés après l'administration du traitement.

Les critères de sélection des patients éligibles et les paramètres à surveiller devront être déterminés par des experts, indépendamment de l'industrie pharmaceutique.

Les Académies sont convaincues qu'une telle approche scientifique de l'utilisation des anticorps monoclonaux peut contribuer à une meilleure connaissance de ce traitement, sans en interdire l'accès aux patients immunodéprimés en période exceptionnelle de pandémie.

Les Académies se tiennent à la disposition de nos autorités et des experts de Sciensano pour les aider à évaluer l'utilité et l'efficacité de ces traitements dans des indications ciblées.

## Referenties/Références

1. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):238–51.
2. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2021;325(7):632–44
3. M Dougan et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19 in high-risk ambulatory patients. CROI 2021 <https://bit.ly/3fCr9Ya>
4. MP ‘O Brien et al. Casirivimab with imdevimab antibody cocktail for COVID-19 prevention: interim results. CROI 2021 <https://bit.ly/31GG4Zp>
5. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, et al. Kidney transplant recipients rarely show an early antibody response following the first COVID-19 vaccine administration. *Transplantation (ahead of print)*; doi: 10.1097/TP.0000000000003764
6. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard L, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21252741>
7. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021 Apr 16;blood.2021011568. doi: 10.1182/blood.2021011568.
8. Wang P, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody Neutralization. (pré-publication) <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>
9. FDA Fact sheet for healthcare providers Emergency Use Authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. <https://www.fda.gov/media/145802/download>
10. Académie Nationale de Médecine de France. Les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2, une opportunité à saisir. Communiqué du 8 février 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901267/>
11. Communiqué de l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L’ANSM permet l’utilisation en accès précoce de deux bithérapies contre la COVID-19 <https://bit.ly/39CzN56>
12. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). Art 5(3). <https://bit.ly/39CDKXA>
13. EMA advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab). Art 5(3). <https://bit.ly/39DG1St>
14. NIH Covid19 Treatment Guidelines. Update 21 April 2021. Therapeutic management of adults with COVID-19. <https://bit.ly/3nfqJZv>
15. Taylor, P.C., Adams, A.C., Hufford, M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>