

Folia Pharmacotherapeutica januari 2022

Goed om te weten

COVID-19: SARS-CoV-2-neutraliserende monoklonale antilichamen (mabs): welke zijn op 1/12/2021 vergund en/of beschikbaar in België, en wat is hun huidige plaats? [bijgewerkt op 06/01/22]

Dit artikel geeft informatie over de **monoklonale antilichamen (mabs) gericht tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus**. Welke SARS-CoV-2-neutraliserende mabs zijn op 1/12/21 vergund en/of beschikbaar in België, en wat is hun huidige plaatsbepaling in enkele vooraanstaande bronnen?

Welke SARS-CoV-2-neutraliserende mabs zijn op 1/12/21 vergund en/of beschikbaar in België?

- Op dit ogenblik zijn twee mabs vergund op Europees niveau: casirivimab + imdevimab (Ronapreve®) en regdanvimab (Regkirona®).^{1,3} Deze mabs zijn op dit ogenblik niet ter beschikking in België. Ronapreve is de voorbije maanden onder strikte voorwaarden beschikbaar geweest in België, maar de voorraad is uitgeput (situatie op 09/12/21; communicatie met FAGG). Ronapreve® en Regkirona® hebben als indicatie de behandeling van COVID-19 bij patiënten zonder zuurstofnood, maar met risico van progressie naar ernstige ziekte. Ronapreve® heeft ook de indicatie “preventie van COVID-19” (post-expositie profylaxe (PEP) en pre-expositie profylaxe (PrEP)) (maar zie verder in deze tekst).
- Een andere mab, **sotrovimab (Xevudy®)**, is **niet vergund**, maar het Europees geneesmiddelenagentschap EMA publiceerde reeds op 21/05/21 een advies ter ondersteuning voor de lidstaten die zouden beslissen om sotrovimab reeds te gebruiken vóórdat de vergunning wordt toegekend. Het EMA publiceert daarbij een soort van “voorlopige” SKP, en vermeldt als doelgroep COVID-19-patiënten zonder zuurstofnood, maar met risico van progressie naar ernstige ziekte. Er is een evaluatie tot vergunning lopende bij het EMA. Sotrovimab is op dit ogenblik onder strikte voorwaarden beschikbaar in België voor gebruik in het ziekenhuis [situatie op 09/12/21; bron: communicatie met FAGG en Ministerieel besluit van 28/09/21 (gepubliceerd op 04/10/21)]. **[Update 06/01/22: sotrovimab (Xevudy®) werd op 17/12/21 vergund op Europees niveau (EMA: EPAR sotrovimab (Xevudy®)).]**

Wat is de huidige plaatsbepaling van SARS-CoV-2-neutraliserende mabs in de behandeling en preventie van COVID-19?

We bespreken hier de huidige plaats van deze mabs tegen COVID-19, zoals gesteld in enkele vooraanstaande bronnen.

- **Behandeling van COVID-19:**
 - De Belgische aanbeveling “**Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium**” (november 2021, version 24), beschikbaar op de website van Sciensano, stelt dat SARS-CoV-2-neutraliserende mabs (zoals casirivimab + imdevimab, regdanvimab, sotrovimab) op individuele basis overwogen kunnen worden bij patiënten met COVID-19 met milde tot matig ernstige ziekte en hoog risico van ernstig verloop. Dit op voorwaarde dat deze middelen vroeg na de infectie kunnen toegediend worden en bij voorkeur bij patiënten met een negatieve serologische test. Er wordt gewezen op het feit dat er maar weinig gegevens zijn over gebruik van deze middelen bij immuungedeprimeerden (n.v.d.r.: nochtans een belangrijke doelgroep) en bij gevaccineerden.
 - De auteurs van de **Cochrane-review over SARS-CoV2-neutraliserende antilichamen voor de behandeling van COVID-19**⁴ (versie 02/09/21) stellen het volgende.
 - Bij *niet-gehospitaliseerde patiënten met milde COVID-19* verminderen casirivimab + imdevimab en regdanvimab mogelijk (*may reduce*) de incidentie van hospitalisatie en overlijden ten opzichte van placebo. Sotrovimab vermindert mogelijk (*may reduce*) de nood voor zuurstof; er is geen

uitspraak mogelijk over het effect van sotrovimab op mortaliteit.

- Bij *gehospitaliseerde patiënten met matige tot ernstige COVID-19* heeft casirivimab + imdevimab (toegevoegd aan “standaardzorg”) waarschijnlijk weinig of geen effect op mortaliteit of nood voor kunstmatige beademing ten opzichte van “standaardzorg” alleen. De Cochrane-review zegt niets over regdanvimab en sotrovimab bij deze populatie.
- De auteurs zijn kritisch. De bewijskracht (*certainty of evidence*) van het gunstig effect van de mabs (met inbegrip van casirivimab + imdevimab, regdanvimab en sotrovimab) op een aantal vooropgesteld eindpunten (globale mortaliteit op dag 30 en 60, klinische progressie, hospitalisatie) wordt beoordeeld als *laag* (*low certainty evidence*) bij niet gehospitaliseerde patiënten en als *zeer laag tot matig* (*very low to moderate certainty evidence*) bij gehospitaliseerde patiënten. De auteurs beschouwen **de huidige evidentie onvoldoende om betekenisvolle conclusies te trekken over de behandeling van COVID-19 met deze middelen**. Meer studies en langere-termijngegevens van de bestaande studies zijn noodzakelijk om de initiële bevindingen van een potentieel gunstig effect op hospitalisatie en overlijden te bevestigen, en om te begrijpen hoe de nieuwe virusvarianten de werkzaamheid van deze mabs beïnvloeden. De Cochrane-review is vrij toegankelijk.



- Op het ogenblik van verschijnen van de Cochrane-review (versie 02/09/21) waren de fase 3-studieresultaten van casirivimab + imdevimab, regdanvimab en sotrovimab nog niet gepubliceerd. Preprint-versies werden gebruikt.
- Voor casirivimab + imdevimab zijn de resultaten van de fase 3-studie bij ambulante patiënten met milde tot matige COVID-19 en risico van ernstig verloop, gepubliceerd op 29/09/21.⁵
- Voor regdanvimab en sotrovimab zijn de resultaten van de fase-3 studies nog niet gepubliceerd (situatie op 09/12/21).

- De **living WHO guideline on drugs for COVID-19** (update 5, **24 september 2021**) geeft een *conditional recommendation* voor gebruik van casirivimab + imdevimab bij niet-ernstig zieke COVID-patiënten met “het hoogste” risico van hospitalisatie. Ze benadrukken daarbij de beperkte beschikbaarheid van deze middelen en de zeer beperkte winst bij laagrisicopatiënten. Bij gebrek aan een gevalideerde definitie van “patiënten met het hoogste risico van hospitalisatie”, geeft de WHO als typische karakteristieken: niet-gevaccineerd zijn, gevorderde leeftijd, immuundeficiëntie en/of chronische ziekte (zoals diabetes). De WHO guideline geeft ook een *conditional recommendation* voor gebruik van casirivimab + imdevimab bij ernstig zieke, seronegatieve COVID-19 patiënten. De *living WHO guideline* zegt niets over regdanvimab of sotrovimab.
- **Preventie van COVID-19 [post-expositie profylaxe (PEP) en pre-expositie profylaxe (PrEP)]:**
 - De plaats van de mabs in de preventie van COVID-19 na een hoogrisico-contact is niet duidelijk.
 - De Belgische aanbeveling “Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium” (november 2021) zegt niets over de plaats van mabs in deze indicaties. De Cochrane-review waarnaar hierboven wordt gerefereerd, excludeerde de profylaxestudies met de mabs.
 - Het Nederlandse SWAB⁷ besluit: “Op dit moment wordt PrEP of PEP met monoklonale antistoffen niet geadviseerd.”



- **Post-expositie profylaxe (PEP):** casirivimab + imdevimab (via s.c. weg) verminderde het optreden van (a)symptomatische COVID-19 bij antistof-negatieve contacten wanneer het binnen de 96 uur na een positieve PCR-test van een huisgenoot werd toegediend: 1,5% (casirivimab + imdevimab) versus 7,8% (placebo) (statistisch significant verschil).⁸ Bij contacten die reeds antistof-positief waren aan de start van de studie, bedroeg de incidentie 0,4% versus 2,3% (geen statistisch significant verschil), waarbij SWAB concludeert dat “bij antistof-positieven veel mensen behandeld moeten worden met beperkte klinische winst”.
- **Pre-expositie profylaxe (PrEP):** Er zijn geen gepubliceerde studies. De SKP van casirivimab + imdevimab vermeldt geen klinische-studiegegevens in het kader van PrEP. SWAB meldt: “Op dit moment zijn er te weinig data om hier een advies over te kunnen formuleren.”

- **Ongewenste effecten:** anafylactische reacties en infusie-gerelateerde reacties zijn gerapporteerd.
- Gegevens bij kinderen en zwangere vrouwen ontbreken.
- **Toedieningsweg:** i.v. infuus. Volgens de SKP kan casirivimab + imdevimab ook via s.c. injectie toegediend worden wanneer i.v. toediening niet mogelijk is.

Specifieke bronnen

1. EMA: COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. News 11/11/21
2. EMA: EPAR casirivimab + imdevimab (Ronapreve®)
3. EMA: EPAR regdanvimab (Regkironar®)
4. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL et al. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. De Cochrane-review zal worden bijgewerkt in functie van nieuwe evidentie
5. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
6. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370:m3379. Doi: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379> (Published 04 September 2020). Update 5, 24 september 2021. Zie ook website WHO
7. SWAB. Website SWAB hoofdstuk 4.1.2.
8. O'Brien M.P., Forleo-Neto E., Musser B.J. et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021; 385:1184-95. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.