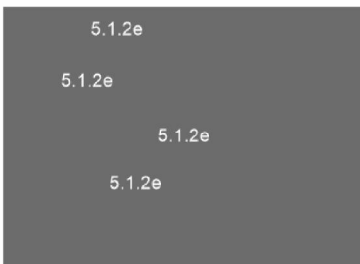


Korte horizonscan COVID-19 geneesmiddelen

Auteurs:



22 januari 2021

Inhoudsopgave

Cave.....	3
Aanleiding.....	3
Geneesmiddelgroepen.....	4
Resultaten.....	5
Vooraf.....	5
Overzichtstabel 1: middelen VWS.....	6
Overzichtstabel 2: alternatieven.....	7
Conclusie en beschouwing.....	8
Vraag 1. Door VWS geselecteerde middelen.....	8
Directe antilichamen.....	8
Immunomodulatoren: otilimab.....	8
Vraag 2: alternatieve middelen in onderzoek.....	9
Immunomodulatoren.....	9
Virus-entreeblokkers.....	9
Uitgebreide toelichting bij de resultaten.....	11
Ernst COVID-19.....	11
Antilichamen.....	11
Immunomodulatoren.....	11
Virusvirus-entreeblokkers.....	11
Toediening.....	11
Antilichamen.....	11
Immunomodulatoren.....	11
Virus-entreeblokkers.....	11
Verwachte registratiedatum.....	11
Antilichamen.....	11
Immunomodulatoren.....	12
Virus-entreeblokkers.....	12
Klinische studies en verwachte effectiviteit.....	12
Antilichamen.....	12
Immunomodulatoren.....	13
Virus-entreeblokkers.....	13
Overige aandachtspunten: resistentievorming.....	13
Antilichamen.....	13

Immunomodulatoren.....	13
Virus-entreeblokkers.....	13

Cave

Dit document is een beperkte horizonscan van geneesmiddelen voor de behandeling van COVID-19. Het gaat in de op de huidige stand van zaken (januari 2021). Het betreft een momentopname die steeds geactualiseerd zal moeten worden met het beschikbaar komen van nieuwe informatie. Vaccins blijven buiten beschouwing.

Aanleiding

Het ministerie van VWS, directie GMT, heeft het IVM gevraagd om geneesmiddelen toegepast bij de behandeling van een infectie met SARS-CoV-2 in kaart te brengen. SARS-CoV-2 is het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt. In het vervolg van deze notitie spreken we over COVID-19 geneesmiddelen.

Aanleiding is het contact dat de fabrikanten AstraZeneca en GSK hebben opgenomen met het ministerie over de eventuele levering van COVID-19 geneesmiddelen die zij in de loop van dit jaar verwachten aan te melden voor registratie. Ook heeft de Europese Commissie gevraagd of Nederland belangstelling heeft om deel te nemen aan een Joint Procurement procedure voor een viertal producten.

Voor de voorbereiding van de besluitvorming over deze vragen heeft het ministerie informatie nodig over de betrokken middelen. Het ministerie heeft het IVM ingeschakeld om deze informatie te leveren. De eerste vraag betreft: voor elk van onderstaande geneesmiddelen mappen op doelgroep (bv. profylaxe, early (outpatient) treatment in high risk patients, early treatment in hospitalized patients, late treatment in severe hospitalized patients), formulering en een proxy voor verwachte registratie indiening.

De eerste vraag betreft de volgende geneesmiddelen:

- bamlanivimab van Eli Lilly
- combinatie casirivimab/imdevimab van Regeneron/Roche
- long acting antibody (LAAB) van Astra Zeneca.
- otilimab van GSK
- regdanvimab CT-P59 van Celltrion
- VIR7831 van GSK

Met uitzondering van otilimab betreft het antilichamen die zich binden aan de "spike" van het virus. Otilimab is een immunomodulator (anti-GM-CSF antibody).

De tweede vraag behelst een inventarisatie van alternatieve producten (zowel niet-geregistreerd als geregistreerd) die in klinisch onderzoek zijn en waarvan klinische data binnen zes maanden worden verwacht.

Binnen de beschikbare tijd was een beperkte screening mogelijk. Daarom heeft het IVM de selectiecriteria vernauwd. Het IVM heeft zich hierbij gefocust op middelen in onderzoek in de VS en Europa, waarvan resultaten in de komende drie maanden te verwachten zijn (in plaats van de 6 maanden die het ministerie voorstelde). Het gaat hierbij om fase 3 studies, omdat bij middelen in deze fase van onderzoek de kans het grootst is dat ze (bij positieve resultaten) dit jaar nog beschikbaar komen. Onze focus heeft hierbij gelegen op middelen voor toepassing bij

gehospitaliseerde patiënten, omdat de directe antilichamen uit vraag 1 bij deze groep minder werkzaam lijken. De keuze van de alternatieve geneesmiddelen is vooral bepaald door het gegeven dat het steeds duidelijker wordt dat de reactie van het immuunsysteem de ernst van de ziekte en complicaties bepaalt en dat de oplossing daarmee niet (alleen) gezocht moet worden in directe antilichamen tegen het virus, maar in immunomodulators. De vele studies op dit gebied wijzen hier ook op.

Met betrekking tot vraag 2 zijn op grond van bovenstaande selectiecriteria de volgende geneesmiddelen in kaart gebracht:

- aviptadil
- lenzilumab
- leronlimab
- sarilumab
- tocilizumab

Geneesmiddelgroepen

De geneesmiddelen die toegepast worden bij de behandeling van COVID-19 zijn in te delen in vier groepen:

- Geneesmiddelen die direct de vermeerdering van het virus remmen.
- Antilichamen tegen het virus. Deze middelen richten zich op de spike(s) waarmee het virus cellen binnendringt.
- Immunomodulators. Deze middelen richten zich op de (uit de hand lopende) reactie van het immuunsysteem van het lichaam die optreedt als gevolg van de virusinfectie.
- Virus-entreeblokkers die de entree van het virus in de cellen remmen.

De te onderzoeken middelen in opdracht van VWS betreffen 5 antilichamen en 1 immunomodulator (zie tabel 1). Als alternatieven zijn diverse immunomodulators en een virus-entreeblokker onderzocht. Er zijn geen klinische onderzoeken naar alternatieve antilichamen gevonden. De virusremmers laten we geheel buiten beschouwing. Er zijn diverse directe virusremmers in klinisch onderzoek onderzocht, maar deze lijken niet of nauwelijks te werken.

	Vragen van VWS	Onderzochte alternatieven
Antilichamen	bamlanivimab casirivimab/imdevimab long acting antibody (LAAB) regdanvimab CT-P59 VIR7831	
Immunomodulators	Otilimab	lenzilumab leronlimab sarilumab tocilizumab
Virus-entreeblokkers		Aviptadil

Tabel 1. Besproken middelen

Resultaten

In onderstaande tabellen staan de kenmerken van de door VWS gevraagde middelen en de door IVM aangedragen alternatieven. Een uitgebreide toelichting op de gegevens in de tabellen volgt op de pagina's 11 t/m 13.

Vooraf:

In de literatuur worden diverse indelingen naar ernst van COVID-19 aangehouden. In dit stuk hanteren we onderstaande indeling die gebruikt wordt in klinische studies. Deze wijkt (beperkt) af van de indeling die SWAB gebruikt.

- 'Mild to moderate': bevestigde infectie met klinische symptomen, zonder dat opname in het ziekenhuis nodig is.
- 'Severe': infectie met dusdanig ernstig beloop dat opname in het ziekenhuis nodig is.
- 'Critical': opname op de intensive care is nodig, al dan niet met beademing.

Het door VWS gevraagde criterium 'formulering' hebben we breder geïnterpreteerd (zie toelichting op komende pagina's) en daarom vervangen door 'toediening'. Dit heeft betrekking op zowel de wijze van toediening als (beperkt) logistieke aspecten.

Eén van de gevraagde kenmerken betrof de verwachte registratiedatum. Er is voor vrijwel alle middelen nog geen indicatie voor de registratiedatum te geven, omdat hier nog teveel onzekerheden zijn. De uitzonderingen staan hieronder vermeld. Een registratie is afhankelijk van positieve studieresultaten. In plaats van een inschatting van de registratiedatum zijn daarom de belangrijkste studies en verwachte afronding daarvan vermeld. De casussen van dexamethason en remdesivir lieten een doorlooptijd van zes tot acht weken zien tussen het beschikbaar komen van positieve studieresultaten en het advies van de CHMP.

Voor drie middelen is wel meer informatie te geven over de verwachte registratie en/of beschikbaarheid:

- Tocilizumab en sarilumab zijn al voor andere indicaties geregistreerd. Omdat het om geregistreerde middelen gaat, zijn deze middelen direct (off-label) toepasbaar. Tocilizumab is per 22 januari 2021 opgenomen in de behandelrichtlijn van SWAB.
- Voor leronlimab heeft de fabrikant aangegeven in het eerste kwartaal van 2021 een registratieaanvraag bij EMA, FDA, MHRA (UK) en Health Canada in te dienen, onder voorwaarde van gunstige studieresultaten. In het gunstigste geval zou een toelating in het tweede kwartaal van 2021 mogelijk zijn.

Overzichtstabel 1: middelen VWS

	Mild (extramuraal)	Moderate (extramuraal)	Severe (intramuraal)	Critical (intramuraal, IC)	Preventief (extramuraal)	Toediening	Studie	Fase studie	Afronding studie verwacht
Antilichamen									
Bamlanivimab (LY-CoV555, LY3819253) Fabrikant: Eli Lilly	x	x				i.v. infuus	NCT04427501	fase 2/3	apr '21
	x	x					NCT04634409	fase 2	dec '20
	x	x					NCT04701658	fase 2	jun '21
	x	x					NCT04656691	fase 4	mei '21
			x				NCT04501978	fase 3	gestopt
					x ^a		NCT04497987	fase 3	mrt '21
Casirivimab + imdevimab (REGN10933 + REGN10987, REGN-COV2) Fabrikant: Regeneron	x	x				i.v. infuus	NCT04425629	fase 2/3	apr '21
	x	x					NCT04666441	fase 2	mrt '21
			x	x			NCT04426695	fase 1/2	apr '21
			x	x			NCT04381936	fase 2/3	dec '21
					x ^a		NCT04452318	fase3	jun '21
LAAB (AZD7442, AZD8895 + AZD1061) Fabrikant: AstraZeneca					x ^a	i.m. injectie	NCT04625972	fase 3	jan '22
					x ^b		NCT04625725	fase 3	feb '22
					x		NCT04507256	fase 1	okt21
Regdanvimab (CTP-59) Fabrikant: Celltrion	x	x				i.v. infuus	NCT04602000	fase 2/3	dec '20
VIR 7831 Fabrikant: GSK	x	x	x			i.v. infuus	NCT04545060	fase 2/3	jan '21
Immunomodulatoren									
Otilimab Fabrikant: GSK			x	x		i.v. infuus	NCT04376684	fase 2	jan '21

^a Het gaat hierbij om gebruik na een mogelijke blootstelling aan Sars-CoV-2.

^b Het gaat hierbij om patiënten die voor passieve immunisatie in aanmerking komen.

Overzichtstabel 2: alternatieven

	Mild (extramuraal)	Moderate (extramuraal)	Severe (intramuraal)	Critical (intramuraal, IC)	Preventief (extramuraal)	Toediening	Studie	Fase studie	Afronding studie verwacht
Immunomodulatoren									
Lenzilumab Fabrikant: Humanigen	x	x				i.v. infuus	NCT04583969	fase 2	jan '21
			x	x			NCT04351152	fase 3	mrt '21
Leronlimab ^b Fabrikant: Cytodyn	x	x				s.c. injectie	NCT04343651	fase 2	aug '20
			x	x			NCT04347239	fase 2/3	dec '20
Sarilumab ^{a,b} Fabrikant: Regeneron			x	x		i.v.	NCT04315298	fase 2/3	voltooid
			x	x			NCT04327388	fase 3	voltooid
Tocilizumab ^{a,b} Fabrikant: Roche			x	x		i.v.	NCT02735707	fase 4	dec '21
Virus-entreeblokkers									
Aviptadil Fabrikant: NeuroRX				x		i.v. infuus	NCT04311697	fase 2/3	feb '21

^a Deze middelen zijn al geregistreerd voor andere aandoeningen.

^b Sarilumab en tocilizumab zijn in de trials intraveneus toegediend, maar zijn ook geschikt voor subcutane toediening. Met toediening door zorgprofessionals en door patiënten zelf is al ervaring bij auto-immuunaandoeningen. Ook leronlimab is geschikt voor toediening door de patiënt.

Conclusie en beschouwing

Vraag 1. Door VWS geselecteerde middelen

Op dit moment zijn er onvoldoende aanwijzingen dat de inzet van directe antilichamen in de Nederlandse situatie kan worden aanbevolen. Hieronder lichten we dit toe.

Directe antilichamen

Bijna alle in te kaart te brengen middelen zijn directe antilichamen tegen SARS-CoV. We beschrijven hierna de toepassing van deze middelen bij verschillende patiëntcategorieën. Op dit moment zijn twee antilichamen (bamlanivimab en de combinatie casirivimab/imdevimab) in de VS beschikbaar via een FDA Emergency Use Authorization (EUA)¹. Voor zover bekend zijn de directe antilichamen op dit moment niet aangemeld voor een rolling review bij het EMA. Marktautorisatie is dan ook niet op korte termijn te verwachten.

Mild to moderate COVID-19 (extramuraal)

De directe antilichamen zijn volgens de EUA in de VS alleen toepasbaar in 'mild or moderate COVID-19' bij specifieke, in de EUA beschreven, patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop van de infectie. Hoewel meerdere antilichamen in de VS een zogenaamde EUA hebben, is het op dit moment niet duidelijk of de resultaten voldoende overtuigend zijn om van het EMA een (voorwaardelijke) markttoelating te krijgen.

De grootte en relevantie van het effect van antilichamen zijn (nog) niet duidelijk door het ontbreken van voldoende grote studies. En als de antilichamen al effect zouden hebben, dan is het goed mogelijk dat op termijn resistentie tegen deze middelen ontstaat. Veel mutaties van het virus zorgen voor een verandering in de spike, waardoor antilichamen minder goed werken.

Antilichamen worden in principe extramuraal toegepast en moeten dan als infuus worden toegediend. Nederland kent dit systeem van extramuraal intraveneus toedienen op grote schaal niet. Het opzetten van de logistiek, de toediening en de middelen zelf brengen aanzienlijke uitgaven met zich mee.

Severe en critical COVID-19 (intramuraal)

Bij ernstig zieke patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis zijn de antilichamen niet effectief gebleken. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijk nadelig effect².

Preventief gebruik

Studies naar het preventief inzetten van antilichamen (inclusief Long Action Antibody's) zijn nog niet klaar. Voor bamlanivimab zijn de resultaten van de studies op zijn vroegst in de eerste helft van 2021 beschikbaar. Voor de Long Acting antibodies zijn resultaten in de loop van 2022 beschikbaar.

Immunomodulatoren: otilimab

Het IVM verwacht dat de behandeling van (de gevolgen van) ernstige COVID-19 zal plaatsvinden met immunomodulatoren. De studies met immunomodulatoren richten zich met name op gehospitaliseerde patiënten met 'severe' en 'critical' COVID-19.

Otilimab van GSK is zo'n immunomodulator. Lenzilumab van Humanigen (zie hieronder) heeft hetzelfde werkingsmechanisme als otilimab. Otilimab wordt als intraveneus infuus toegediend. Resultaten van de studies worden in het eerste half jaar van 2021 verwacht.

Toepassing van immunomodulators bij 'mild' en 'moderate' COVID-19 wordt op dit moment niet onderzocht in fase 3 studie.

Preventief gebruik van immunomodulators na blootstelling aan SARS-CoV is voornamelijk niet in onderzoek.

Vraag 2. Alternatieve middelen in onderzoek

Cave: Dit document is een beperkte horizonscan van geneesmiddelen voor de behandeling van COVID-19. Het gaat in de op de huidige stand van zaken. Het betreft een momentopname die steeds geactualiseerd zal moeten worden met het beschikbaar komen van nieuwe informatie.

De opdracht betrof geneesmiddelen, dus vaccins blijven buiten beschouwing. Binnen de beschikbare tijd was een beperkte screening mogelijk. Daarom heeft het IVM de selectiecriteria vernauwd. Het IVM heeft zich hierbij gefocust op middelen in onderzoek in de VS en Europa, waarvan resultaten in de komende drie maanden te verwachten zijn (in plaats van de 6 maanden die het ministerie voorstelde). Het gaat hierbij om fase 3 studies, omdat bij middelen in deze fase van onderzoek de kans het grootst is dat ze (bij positieve resultaten) dit jaar nog beschikbaar komen. Onze focus heeft hierbij gelegen op middelen voor toepassing bij gehospitaliseerde patiënten, omdat de directe antilichamen uit vraag 1 bij deze groep minder werkzaam lijken. De keuze van de alternatieve geneesmiddelen is vooral bepaald door het gegeven dat het steeds duidelijker wordt dat de reactie van het immuunsysteem de ernst van de ziekte en complicaties bepaalt en dat de oplossing daarmee niet (alleen) gezocht moet worden in directe antilichamen tegen het virus, maar in immunomodulators. De vele studies op dit gebied wijzen hier ook op.

Immunomodulators

De immunomodulators sarilumab en tocilizumab zijn geregistreerd voor een andere indicatie dan COVID-19 in de EU en Nederland en zijn dus off-label bij COVID-19 voor te schrijven. Beide middelen hebben mogelijk een significant effect met betrekking tot de vermindering van de mortaliteit in bij 'critical' COVID-19. Bij 'severe' COVID-19 lijkt tocilizumab geen effect te hebben op mortaliteit. Omdat het om geregistreerde middelen gaat, zijn deze middelen (off-label) toepasbaar. Tocilizumab is per heden (22 januari 2021) opgenomen in de behandelrichtlijn van SWAB.

De resultaten van de fase 3 studies van lenzilumab ('severe' en 'critical') en leronlimab ('severe' en 'critical') worden in het eerste kwartaal van 2021 verwacht. Indien succesvol lijkt een snelle EUA van de FDA, mogelijk nog in het eerste kwartaal van 2021, reëel. Eventuele snelle toelating tot de EU-markt zal afhangen van de resultaten van de studies. Voor leronlimab heeft de fabrikant aangegeven in het eerste kwartaal van 2021 een registratieaanvraag bij EMA, FDA, MHRA (UK) en Health Canada in te dienen, onder voorwaarde van gunstige studieresultaten. In het gunstigste geval zou een toelating in het tweede kwartaal van 2021 mogelijk zijn.

Toepassing van immunomodulators bij 'mild' en 'moderate' COVID-19 wordt op dit moment niet onderzocht in fase 3-studie.

Preventief gebruik van immunomodulators na blootstelling aan SARS-CoV is voornamelijk niet in onderzoek.

Virus-entreeblokkers

De resultaten van de fase 3 studies van aviptadil ('critical') worden in het eerste kwartaal van 2021 verwacht. Aviptadil heeft een fase 2/3 studie lopen in de 'critical' situatie, maar zou op grond

van het werkingsmechanisme in elke fase van de infectie toegepast kunnen worden. Resultaten uit klinische studies ontbreken, alle patiënten zijn wel geïncludeerd. Indien succesvol lijkt een snelle EUA in de VS van de FDA, mogelijk nog in het eerste kwartaal van 2021, reëel. Eventuele snelle toelating tot de EU-markt zal afhangen van de resultaten van de studies.

Uitgebreide toelichting bij de resultaten

Ernst COVID-19

Antilichamen

De antilichamen zijn toepasbaar bij 'mild to moderate' COVID-19. Bamlanivimab en casirivimab/imdevimab hebben een zogenaamde 'FDA Emergency Use Authorization (EUA)' voor deze fasen. Een EUA houdt in dat een geneesmiddel alleen mag worden toegepast in de situatie waarvoor de EUA is gegeven, maar dat het middel 'unapproved' is. LAAB zou preventief werken (voor en na blootstelling aan SARS-CoV).

Immunomodulators

Een voorbeeld van een immunomodulator is dexamethason dat volgens de SWAB kan worden toegepast bij zeer ernstige infectie. Dit lijkt te liggen tussen wat in de Engelstalige publicaties wordt genoemd 'severe' en 'critical'. Er zijn meerdere immunomodulators in onderzoek voor de behandeling van COVID-19.

Virus-entreeblokkers

Aviptadil is een blokker van de humane receptor die het virus gebruikt om de cel binnen te gaan. Aviptadil heeft een fase 2/3 studie lopen bij 'critical' COVID-19, maar zou op grond van het werkingsmechanisme in elke fase van de infectie toegepast kunnen worden.

Toediening

Antilichamen

De antilichamen worden in principe extramuraal toegepast en moeten dan als infuus worden toegediend (in de VS vindt dit al plaats bij bamlanivimab en casirivimab/imdevimab). Uitzondering is LAAB dat als intramusculaire injectie wordt toegepast. Met name bij de antilichamen die worden toegepast bij 'mild or moderate' COVID-19 en bedoeld zijn voor de extramurale situatie, moet er mee rekening worden gehouden dat dit aanpassingen vereist in de organisatie van de zorg. In Nederland is beperkte ervaring met het in de thuisituatie of bij de huisarts toedienen van geneesmiddelen per intraveneus infuus. Het opzetten van de logistiek, de toediening en de middelen zelf brengen aanzienlijke uitgaven met zich mee.

Immunomodulators

De toediening van immunomodulators verschilt. Er zijn immunomodulators in onderzoek voor intraveneus infuus en subcutane injectie.

Virus-entreeblokkers

Aviptadil wordt per intraveneus infuus toegediend

Verwachte registratiedatum

Antilichamen

Met betrekking tot de antilichamen bamlanivimab en casirivimab/imdevimab geldt dat de FDA EUA's heeft gegeven (dus geen volwaardige markttoelating). De betrokken producenten hebben een beperkt registratiedossier beschikbaar. Het is aan het EMA om te bepalen hoe om te gaan met een

eventuele aanvraag voor deze geneesmiddelen. Er is geen indicatie dat het EMA op dit moment werkt aan een rolling review voor antilichamen. Voor de andere antilichamen is geen indicatie te geven voor de toelating, vanwege het ontbreken van gegevens over effectiviteit.

Immunomodulatoren

Sarilumab en tocilizumab hebben voor andere indicaties dan COVID-19 een EU-marktautorisatie en zijn ook toegelaten in Nederland. Deze middelen kunnen off-label worden voorgeschreven bij COVID-19. Ook de kosten van deze middelen zijn bekend, in tegenstelling tot de niet-geregistreerde middelen. Tocilizumab is per 22 januari 2021 als optie opgenomen in de (voorlopige) SWAB-adviezen voor zeer ernstig zieke patiënten.

Het is op dit moment niet duidelijk hoe snel lenzilumab en otilimab tot de geneesmiddelenmarkt kunnen worden toegelaten. Waarschijnlijk zou het dan in de VS een EUA betreffen.

Leronlimab is in 'rolling review' bij de FDA voor de behandeling van HIV, waarvoor het succesvolle fase 3 studies heeft afgerond. Het niet-klinische dossier is gereed. CytoDyn, de fabrikant van leronlimab heeft bekend gemaakt in het eerste kwartaal van 2021 onder meer een aanvraag voor marktautorisatie bij COVID-19 te willen indienen bij het EMA. Ook het productieproces van leronlimab is al gestart. Er zijn op dit moment meerdere miljoenen flacons in voorraad en voor de productie in 2021 zijn afspraken gemaakt met Samsung Bioepis, een grote producent van antilichamen.

Virus-entreeblokkers

Er is nog geen indicatie te geven over de verwachte markttoelating van aviptadil. Onderzoek naar de effectiviteit van het middel loopt nog. In de investigators brochure van aviptadil staat vermeld: *"Aviptadil (VIP, vasoactive intestinal peptide) for injection is approved in combination with phentolamine for treatment of erectile dysfunction in the United Kingdom, Denmark and New Zealand."* Dit betekent dat er een partieel registratiedossier moet zijn voor aviptadil. Het middel heeft orphan status van de EC sinds 2006 (EU/3/06/395) in de indicatie 'acute lung injury'. Het als zodanig bekend zijn bij het EMA zal een eventuele (voorwaardelijke) toelating van aviptadil waarschijnlijk versnellen.

Klinische studies en verwachte effectiviteit

Antilichamen

De antilichamen zijn niet effectief bij patiënten met 'severe' COVID-19 (zie bijvoorbeeld [nature.com](https://www.nature.com) en de FDA Emergency Use Authorization (EUA)) en lijken zelfs het verloop van de infectie in 'severe' te kunnen verergeren. Voor bamlanivimab is een lopende studie naar toepassing bij gehospitaliseerde patiënten gestaakt vanwege de kleine kans op klinisch voordelige uitkomsten (zie bijvoorbeeld de [berichtgeving van NIH](#)).

De antilichamen worden in de VS toegepast bij patiënten met 'mild to moderate' COVID-19 en een hoog risico op ernstig beloop. Het is de vraag of deze middelen dan wel effectief zijn. Interimresultaten van studies met bamlanivimab en casirivimab/imdevimab laten een trend zien naar een lager aantal ziekenhuisopnames, maar het precieze effect is nog erg onzeker. Typerend is bijvoorbeeld de volgende zinsnede uit de Factsheet for Health Care Providers in de FDA EUA bamlanivimab, stand van zaken december 2020: *"Although limited scientific information is available, based on the totality of the scientific evidence available to date, it is reasonable to believe that bamlanivimab may be effective for the treatment of mild to moderate COVID-19 in certain high-risk*

patients as specified in this Fact Sheet". Ook de EUA voor casirivimab/imdevimab wijst er niet op dat antilichamen effectief zijn. Deze EUA bevat eveneens de hiervoor geciteerde tekst uit de EAU van bamlanivimab. Met betrekking tot de patiënten die in aanmerking komen voor deze antilichamen bevat de EUA de volgende tekst: *"This EUA is for the use of the unapproved products, casirivimab and imdevimab, to be administered together for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization [see Limitations of Authorized Use]"*.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effecten van antilichamen (Long Acting Antibody's) voor de preventie van COVID-19.

Er zijn geen peer reviewed artikelen gevonden over de effectiviteit van de andere antilichamen bij COVID-19.

Immunomodulators

Voor leronlimab (fase 3), lenzilumab (fase 3) en otilimab (fase 2) worden in het eerste kwartaal van 2021 resultaten verwacht. Leronlimab en lenzilumab worden onderzocht bij "severe and critical" COVID-19 en otilimab bij "severe" COVID-19. Hoewel de studie naar otilimab formeel een fase 2 studie is, is het gezien de studie-opzet aannemelijk dat het kan worden gekwalificeerd als een fase 3 studie. Lenzilumab en otilimab zijn beide anti-GM-CSF antilichamen en in principe dus onderling vervangbaar. Leronlimab heeft in een fase 2 studie met 87 patiënten (verhouding leronlimab : placebo 2:1) een significant effect aangetoond op de progressie van 'mild to moderate' COVID-19 naar 'severe' COVID-19 (<https://www.cytodyn.com/>).

Virus-entreeblokkers

Resultaten uit klinische studies naar aviptadil ontbreken nog. De resultaten bij 'critical' COVID-19 worden verwacht in het eerste kwartaal van 2021. Bij andere virusinfecties, zoals bij de behandeling van HIV-1, is gebleken dat blokkeren van de receptor waar het virus de cel binnengaat, zeer succesvol kan zijn.

Overige aandachtspunten: resistentievorming

Antilichamen

De antilichamen binden aan de 'spike' van SARS-CoV (ook de vaccins van AstraZeneca, Biontech/Pfizer en Moderna richten zich op de spike). De genen van het virus die voor de spike coderen, blijken geregeld te muteren. Daarom is het mogelijk dat het virus resistent gaat worden tegen deze antilichamen (zie bijvoorbeeld elifesciences.org). Door het toedienen van twee antilichamen tegelijk (zoals de combinatie casirivimab/imdevimab) wordt geprobeerd resistentie-ontwikkeling tegen te gaan (zie bijvoorbeeld sciencemag.org).

Immunomodulators

Voor immunomodulators is het is niet aannemelijk dat resistentie van het virus zal optreden. De werking van deze middelen richt zich niet op het virus, maar op het eigen immuunsysteem van de mens.

Virus-entreeblokkers

Voor virus-entreeblokkers is het is niet aannemelijk dat resistentie van het virus zal optreden. De werking van deze middelen richt zich niet op het virus, maar op de eigen receptoren van de mens.