

**Uitleg noodzaak snel starten VOICE studie om immuunrespons bij kankerpatiënten te bestuderen en de noodzaak om patiënten met kanker met prioriteit te vaccineren.****Effecten COVID 19 voor kankerpatiënten en reden tot geprioriteerde vaccinatie.**

Het is duidelijk dat de COVID-19-pandemie een enorme impact heeft op patiënten met kanker. Ten eerste is er suboptimale kankerzorg gegeven door de verminderde zorgcapaciteit, de onvermijdelijke maar niet-onderbouwde aanpassingen van oncologische behandeling vroeg tijdens deze pandemie, lock downs en de angst van patiënten om ziekenhuizen te bezoeken. Ten tweede lopen kankerpatiënten, vooral degenen met hematologische maligniteiten, longkanker en actieve maligniteiten, een verhoogd risico op een fatale afloop van COVID-19.<sup>1,2</sup> Ten derde lijkt actieve behandeling met chemotherapie, immunotherapie en de combinatie van die twee geassocieerd te zijn met een verdere toename van het risico op een fatale afloop van COVID-19.<sup>1,2</sup> De Nederlandse registratie voor COVID en Kanker (DOCC) toont dat dit ook in Nederland het geval is.<sup>3</sup> Daarom houden veel kankerpatiënten zich strikt aan zelfisolatie, wat kan leiden tot extra psychische problemen en verder verlies van kwaliteit van leven.

**Aantallen kankerpatiënten en hun wens t.a.v. vaccinatie.**

Uit de dekkende Nederlandse kankerregistratie via het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat in Nederland er in 2019 108.148 nieuwe patiënten gediagnosticeerd werden met een solide tumor. Als we de veel voorkomende huidtumoren (baso- en planocellulaire carcinomen) niet meerekenen, omdat de behandeling daarvoor niet heel belastend is, dan zijn er nog ruim 93.000 nieuwe patiënten met een solide tumor over. In praktisch alle gevallen krijgen zij chirurgie, radiotherapie of systeemtherapie en vaak een combinatie van deze modaliteiten. Zeker een kwart van de patiënten krijgt chemotherapie. Na een initiële behandeling zullen vele patiënten ook later nog chemotherapie en/of immunotherapie krijgen. Hierbij is het goed te realiseren dat in het afgelopen jaar meer dan 350.000 patiënten kanker hadden.

De perspectieven en behoeften van patiënten met kanker tijdens de COVID-19-pandemie zijn geëvalueerd in twee onderzoeken van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), één in maart en één in november 2020.<sup>4,5</sup> Uit de eerste enquête in maart 2020 bleek dat toedieningen van chemotherapie en immunotherapie werden uitgesteld en geannuleerd, en dat patiënten tijdens behandeling of in de palliatieve setting vooral bezorgd waren over COVID-19.<sup>4</sup> In de november enquête onder 2.412 kankerpatiënten gaf 66% aan zich te willen laten vaccineren tegen COVID-19, 37% wilde voorrang krijgen bij vaccinatie, slechts 6% was van plan vaccinatie te weigeren.<sup>5</sup> Een kleine enquête (n=1140) onder de algemene bevolking, ook in november, toonde een veel lagere bereidheid om te worden ingeënt.<sup>6</sup>

**Kennis COVID-19 vaccinatie in kankerpatiënten.**

Er zijn nu 3 COVID-19-vaccins goedgekeurd door de EMA. Echter, vaak werden patiënten met kanker, en in het bijzonder degenen, die een systemische kankerbehandeling kregen of een

verzwakt immuunsysteem hadden, uitgesloten van de registratieonderzoeken. Daarom zijn de werkzaamheid en veiligheid van deze vaccins voor kankerpatiënten momenteel onbekend. De internationale beroepsorganisaties voor oncologie te weten, ASCO, AACR, ESMO en SITC hebben toch sterke aanbevelingen gepubliceerd om kankerpatiënten<sup>1,8-10</sup> te vaccineren. Dit gebeurt ook al met prioriteit in bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk. Maar ze benadrukken ook de noodzaak van evaluatiestudies, aangezien (lopende) registratiestudies geen robuuste informatie zullen opleveren over werkzaamheid en veiligheid voor deze patiënten. Het is geruststellend dat de meeste kankerpatiënten in een prospectieve studie een functionele adaptieve immuunrespons hadden tijdens symptomatische COVID-19.<sup>11</sup> Het is echter onbekend hoe actieve behandelingen met chemo- en immunotherapie invloed hebben op het vermogen van de patiënt om na vaccinatie beschermende immuniteit tegen COVID-19 op te bouwen.

#### Noodzaak COVID-19 vaccinatie studie in kankerpatiënten.

Daarom zullen we de VOICE-studie (Vaccinatie tegen cOvid In CancEr) uitvoeren. VOICE is een prospectieve, Nederlandse, longitudinale multicohort studie bij patiënten met solide maligniteiten die een actieve antikankerbehandeling ondergaan welke zal worden uitgevoerd in ErasmusMC, NKI-AvL, UMCG. (ClinicalTrials.gov, NCT04715438) gefinancierd door ZonMw.

De COVID-19-vaccins, momenteel getest in fase 3-onderzoeken, wekken zowel antilichaam- als T-celresponsen op, die hoogstwaarschijnlijk samen bescherming bieden tegen COVID-19. Inzicht in beide reacties is nodig voor een optimaal begrip van bescherming in onze kwetsbare patiëntengroep. Naast deze antilichaam- en T-celreacties, nodig voor onmiddellijke bescherming, is inzicht in de duur van de immuniteit essentieel om te bepalen of hervaccinatie of een boost nodig zou zijn.

In de VOICE-studie, die hopelijk start in februari 2021, is het vermogen om een voldoende antilichaamrespons op te bouwen op dag 28 na de tweede vaccinatie het primaire eindpunt. Patiënten behandeld met chemotherapie (n=246), immunotherapie (n=135) en chemo-immunotherapie (n=246) zullen worden onderzocht. De kinetiek en sterkte van immuunresponsen op een van de mRNA COVID-19-vaccins bij patiënten zullen direct worden vergeleken met personen zonder kanker (n=246). Naast metingen van antilichaamresponsen tot 1 jaar na de vaccinatie, zal gekeken worden naar T-celimmuniteit tegen COVID-19, bijwerkingen van vaccinatie, incidentie en ernst van COVID-19 na vaccinatie. Het design van de studie verschijnt binnenkort samen met het protocol in Nature Medicine.<sup>12</sup> Deze studie zal uitwijzen of chemotherapie, immunotherapie of chemo-immunotherapie invloed heeft op hoe patiënten reageren op vaccinatie en zou kunnen dienen als model voor studies bij andere kwetsbare populaties. Er zijn plannen om de data te bundelen en te vergelijken met de B-VOICE studie in België die het VOICE studieprotocol als uitgangspunt heeft overgenomen, en verdere internationale samenwerking wordt nagestreefd voor vergelijking met andere cohorten kankerpatiënten die gevaccineerd zijn met verschillende COVID-19-vaccins.

Kennis over de vraag of deze groep patiënten een voldoende immuunrespons op een COVID-19-vaccin kan opbouwen, zal helpen hen goed te ondersteunen en te begeleiden tijdens deze pandemie en geeft hun een stem. Is de antilichaamtiter hoog genoeg om bescherming te bieden tegen COVID-19? Wat is de duurzaamheid van antilichaamtiters? Hebben deze patiënten een T-celrespons die voldoende is om de vorming van geheugen-B-cellen te ondersteunen? Zijn twee vaccinaties voldoende of zijn aanvullende doses nodig? Zijn er alternatieve maatregelen nodig?

Om een snelle verspreiding van kennis te garanderen, streven we ernaar de resultaten zo snel mogelijk openbaar te maken. Het primaire eindpunt antibody response 4 weken na de 2<sup>de</sup> vaccinatie wordt direct gemeten en zo snel mogelijk bekend gemaakt. Bovendien zal het delen van gegevens een vergelijking mogelijk maken tussen VOICE-resultaten en die van andere onderzoeken om de kennis snel te vergroten.

#### Vaccin nodig voor de studie en prioritering vaccinatie kankerpatiënten.

We hebben helaas nog geen vaccin voor de VOICE studie. We willen heel graag snel beginnen om de volgende redenen:

- We kunnen de uitkomst van de studie al 4 weken na de 2<sup>de</sup> vaccinatie meten, en zullen die kennis snel met de maatschappij te delen. Als de immuunrespons op het vaccin bij kankerpatiënten tijdens actieve behandeling slechter is dan in mensen zonder kanker, dan moeten er voor hen passende maatregelen genomen worden. Door gauw de studie te beginnen, kunnen de resultaten gebruikt worden om specifieke kwetsbare groepen zo optimaal mogelijk te beschermen bij de hopelijk geprioriteerde uitrol voor hen.
- Gezien de lopende prescreen van patiënten in de 3 participerende ziekenhuizen, kunnen we 8 februari starten met vaccineren.
- Als we niet snel starten zullen patiënten afhaken en liever via hun huisarts of de GGD worden gevaccineerd. Ze hoeven dan niet extra te reizen. Nu is het aantrekkelijk voor ze om deel te nemen omdat ze zo de kans te krijgen vroeg te worden gevaccineerd.
- Kankerpatiënten komen in aanmerking voor prioritering, hoe eerder kennis over effect daarvan hoe eerder vaccinering bij deze patiënten zondig kan worden aangepast.

Dus als studieparticipanten snel gevaccineerd kunnen worden, kunnen veel mensen daar baat van hebben bij het verdere vaccinatiebeleid in Nederland maar ook internationaal.

#### Referenties

1. Ribas A, et al. Cancer Discov in press (2021).
2. Au L, et al. Cell 183, 4-10 (2020).
3. de [5.1.26](#) K, et al. DOCC Investigators. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. Eur J Cancer 141:171-184 (2020).
4. De [5.1.26](#) K, et al. Eur J Cancer 136, 132-139 (2020).
5. [https://nfk.nl/media/1/Downloads/201210-DJE-corona-II\\_rapportage\\_finaal.pdf](https://nfk.nl/media/1/Downloads/201210-DJE-corona-II_rapportage_finaal.pdf)
6. <https://www.ioresearch.nl/actueel/lagere-bereidheid-tot-vaccinatie>
7. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>
8. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination?hit=ehp>
9. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-patient-care-information/covid-19-vaccine-patients-cancer>
10. <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cancer-immunotherapy>

11. Fendler A, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248608v1>
12. van der Veldt AAM, et al. COVID-19 vaccination: the VOICE for patients with cancer. *Nat Med*, in press.