

## Memo

**Betreft:** Innovatieve behandelingen  
**Aan:** DGV en cc. DGCZ en DGLZ  
**CC:** dPG, dLZ, dGMT en projectleider vaccins  
**Van:** 5.1.2e (LZ), 5.1.2e (GMT), 5.1.2e en 5.1.2e (PG).

### 1. Aanleiding

Voor COVID-19 wordt internationaal ingezet op een vaccin. Gezien er voorlopig nog geen vaccin beschikbaar is, kondigde de minister in eerdere brieven aan om de mogelijkheden omtrent innovatieve behandelingen in beeld te brengen, dan wel te onderzoeken en voor Nederland te ontsluiten.

Innovatieve behandelingen kunnen gericht zijn op:

- Het bevorderen dan wel versnellen van de genezing van de patiënt (bijv. antivirale behandelingen)
- Het tegengaan van (neven)schade en (bij)effecten bij de patiënt (symptomatische behandelingen)

Om het gebruik van innovatieve behandelingen mogelijk te maken is het volgende van belang:

- Inzicht in onderzoeksresultaten van potentiële innovatieve behandelingen, op nationaal en internationaal gebied. Een eerste focus zal liggen op middelen die reeds in klinische ontwikkeling zijn (dus in mensen worden getest) om zo snel perspectief te bieden
- Ontsluiting van potentieel belangwekkende middelen voor preventie of behandeling

Vooralsnog is de eerste zoektocht naar generiek werkende middelen, waarbij de aanname geldt dat deze ongeacht ziekteverloop, leeftijd en sekse werkzaam zal zijn. Daar waar mogelijk, kan ook ingegaan worden op specifieke doelgroepen (zoals ouderen).

In deze notitie wordt een voorstel gedaan voor voorgaande punten. Dit is voorzien van beslispunten.

### 2. Doelstelling

De doelstelling is:

- Zicht krijgen op mogelijk effectieve innovatieve behandeling van COVID-19.
- Mogelijk maken dat belangwekkende behandelingen voor Nederland ontsloten worden.

### 3. Zicht krijgen op effectieve kansrijke behandelingen van COVID-19

Besispunt 1: De aan te wijzen projectleider/-directeur draagt in overleg met ZonMw en SWAB zorg voor eenduidig overzicht, waarbij duiding door experts (buiten departement) van kansrijke behandelingen plaatsvindt.

*Toelichting:*

- a) ZonMw vragen (om in samenwerking met het SWAB) een eenduidig overzicht op te stellen met differentiatie naar Nederland en internationaal. De SWAB heeft een overzicht van reeds bekend gemaakte (internationale) onderzoeksresultaten. ZonMW kan in samenwerking met LSH daarentegen een vinger aan de pols houden bij het lopende onderzoek in Nederland, nog voordat resultaten publiek zijn gemaakt. Dit biedt zicht op versneld handelen. (zie bijlage 1 'verzameldocument innovatieve behandelingen').
- b) ZonMw vragen de kennissynthese te voorzien van een advies over wat kansrijk is. Kansrijk onderzoek wordt gedefinieerd als het doorstaan van (of zicht hebben op) een eerste veiligheids- en effectiviteitstoets in mensen (klinisch fase Ib). Deze mogelijkheid is eerder aan de orde gekomen tijdens besprekingen met DGV.
- c) ZonMw vragen te benoemen welke onderzoeksgroepen uit Nederland betrokken zijn bij het kansrijke onderzoek, dan wel indien dit niet het geval is, hoe dit alsnog vorm kan krijgen. De

achterliggende gedachte is dat middelen versneld worden opgenomen in Nederlandse richtlijnen als het onderzoek ook (gedeeltelijk) in Nederland is uitgevoerd.

*Stand van zaken:*

- Er is ambtelijk een eerste overzicht gemaakt van innovatieve behandelingen die bekend zijn bij ZonMw, SWAB, LSH, enzovoort. Zie bijlage 1.
- Het is naar onze mening essentieel dat medisch deskundigen een uitspraak doen over de kansrijkheid van een lopend onderzoek. In een eerder overleg met de DGV is genoemd dat expert aanwezig zijn bij CBG, GR, RIVM en de academische wereld. Ook de klankbordgroep van het SWAB kan bijvoorbeeld deze rol vervullen. ZonMw zou dan de rol van ondersteuner/secretaris op zich kunnen nemen.
- ZonMw ontwikkelt voor VWS(/GMT) het programma Future Affordable Sustainable Therapies (FAST) waarbij er 1) veel meer regie moet komen op financiële middelen; en 2) er ook meer voorwaarden moeten worden gesteld aan steun vanuit de overheid. Dit zou op elkaar kunnen aansluiten. Zeker zodra FAST operationeel wordt.
- Tegelijkertijd zal gelden, dat de schaarse middelen die worden ingezet zich al richten op kansrijke kandidaten. Er zal in Nederland meer coördinatie moeten komen op het starten van klinische studies. Op dit moment krijgen we reeds signalen dat het lastig is om patiënten te rekruteren voor de lopende studies, omdat het aantal infecties daalt.

**4. Mogelijk maken dat belangwekkende behandelingen voor Nederland ontsloten worden.**

- Beslipunt 2:** Aanstellen van een projectleider/-directeur met als opdracht
- a) Plan van aanpak/proces bij positieve versnelling onderzoeksresultaten
  - b) Uitwerking consequenties van wel/niet direct investeren in veelbelovende trajecten binnen Nederland door het Rijk
  - c) Uitwerking consequenties van focus alleen nationaal of ook internationaal

*Toelichting:*

- a) VWS stelt een projectleider aan of wijst directeur GMT aan met de opdracht een plan van aanpak te maken op basis van de ervaringen met Gilead (Remdesivir) en Erasmus MC (de effectiviteit van specifieke antilichamen), dat bevat hoe snel kan worden gehandeld als de onderzoeksresultaten in een positieve versnelling komen. Het is van belang dat er een helder afwegingskader komt zodat de procedure transparant blijft, zonder tot vertraging te leiden.
- b) Er moet een besluit genomen worden of VWS direct wil gaan investeren in veelbelovende ontwikkeltrajecten, om deze zo te versnellen, en een belang te nemen in de ontwikkeling. Dit kan een methode zijn om een behandeling voor Nederland veilig te stellen. Deze vragen doen zich met regelmaat voor.
- c) Er moet een besluit genomen worden of VWS voor nu een Nederlandse focus houdt, of dat er ook naar ontwikkelingen in andere (Europese) landen wordt gekeken. Als innovatieve behandelingen elders worden ontwikkeld kan een open houding in een vroeg stadium de samenwerking en toegang voor Nederland bevorderen.

*Stand van zaken:*

- Op dit moment is er al een ambtelijk projectgroep innovatieve medicamenteuze behandelingen (GMT, PG, LZ en MEVA), de opstellers van deze notitie, waarin ook GMT is vertegenwoordigd. Er vindt samenwerking plaats met het project vaccinontwikkeling. Vooralnog lijken dit twee verschillende markten te zijn die zich in andere stadia van discussie en aandacht bevinden.
- Op dit moment wordt er vooral reactief beleid gemaakt. En zijn er inmiddels twee zaken (paragraaf 3, stap 2-3) op basis waarvan VWS kan gaan inzetten op een meer proactieve werkwijze.

**5. Informeren van de bewindspersonen**

- Beslipunt 3:** Projectleider krijgt de opdracht om de minister van VWS en MZS over voorgaande en de belangrijkste punten uit de bijlage te informeren.

## **Bijlage 1 Verzameldocument innovatieve behandelingen**

Op basis van de gegevens die wij hebben verzameld uit verschillende bronnen (SWAB, ZonMw) wordt een overzicht gegeven van medicijnen waarvan verwacht wordt of werd, dat deze een mogelijk gunstig klinisch effect zouden kunnen sorteren voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2).

### **A. Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19**

Bron: [https://swab.nl/nl/covid-19#to\\_12](https://swab.nl/nl/covid-19#to_12)

SWAB geeft een overzicht van onderstaande middelen, hun commentaar en overwegingen zijn te vinden via de links (veel teksten zijn citaten uit swab, mails en anderszins, verder niet aangegeven):

#### **3.1 - Chloroquine en hydroxychloroquine**

##### **3.1.1 - Antivirale effectiviteit: in vitro en in klinische studies**

##### **3.1.2 - Veiligheid en bijwerkingen**

##### **3.1.3 - Off label gebruik van (hydroxy-) chloroquine wordt ontraden**

*Chloroquine* wordt gebruikt bij behandeling en profylaxe van malaria en als immuunmodulator bij reumatoïde artritis en Systemische Lupus erythematoses (SLE). *Hydroxychloroquine* heeft een gelijkende molecuulstructuur als chloroquine. Aan chloroquine werd een hydroxyethylgroep toegevoegd om de cumulatieve toxiciteit te reduceren. Het wordt toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis, Q-koorts en Systemische Lupus erythematoses (SLE).

**LET OP** dit 'soort' middel zit ook in first wave van ZonMw (B1)

#### **3.2 - Remdesivir**

Remdesivir is een antiviraal geneesmiddel dat ten tijde van ebola in ontwikkeling was door Gilead (met ook wat publieke financiering). Bij ebola werkt het niet goed en lag op de plank tot de huidige uitbraak. Toen is in allerijl een internationale studie opgezet naar effectiviteit bij COVID19. In Nederland heeft het LUMC dit opgezet met het CHDR op IC's van LUMC en AMC. Deze studie is inmiddels afgerond/gestopt. Kort gezegd lijkt het erop dat opnameduur van matig zieke patiënten verkort wordt met ongeveer 4 dagen.

**LET OP** dit middel was in het nieuws half mei dat Gilead voor Amerika gaat produceren. Op 14 mei was bij ons nog geen aanvraag bekend voor registratie/toepassing in Nederland/EU.

#### **3.3 - Azitromycine**

Met azitromycine is ruime ervaring in de behandeling van diverse longaandoeningen. Er zijn mogelijk antivirale eigenschappen, maar bij MERS-CoV was het gebruik van macroliden bij IC-patiënten niet geassocieerd met reductie in mortaliteit en afname van 'viral load'.

*Afgevallen*

#### **3.4 - Lopinavir/ritonavir**

De hiv-proteaseremmer lopinavir/ritonavir leek bij SARS-CoV (type 1) actief bij vroege start van therapie als resultaten vergeleken werden met historische controles. Bij SARS-CoV-2 was dat tot voor kort onduidelijk. Naar aanleiding van de recent verschenen open label RCT lijkt dit niet langer een valide alternatief voor de andere *off label* opties

*Afgevallen*

#### **3.5 - Immunomodulerende middelen**

##### **3.5.1 - 'Biologicals'**

##### **3.5.2 - Corticosteroiden**

##### **3.5.3 - Interferon**

##### **3.5.4 - Immunosuppressiva**

Het selectief remmen van cytokines tijdens sepsis of ARDS heeft risico's, zoals het verhogen van gevoeligheid voor bacteriële infecties of reactivatie van virale infecties. In tegenstelling tot eerdere berichtgeving adviseert de NVIC om de experimentele/*off label* "biologicals" alleen in trial verband voor te schrijven.

**LET OP** dit 'soort' middel zit ook in first wave van ZonMw (B3)

### 3.6 - Overige antivirale middelen

#### 3.6.1 - Ribavirine

Afgevallen

#### 3.6.2 - Favipiravir

Twijfelachtig: "De virale polymeraseremmer favipiravir is alleen in Japan geregistreerd voor de behandeling van influenza. Er is nog altijd geen klinisch onderzoek gepubliceerd dat deze registratie ondersteunt."

#### 3.6.3 - Monoklonale antilichamen of convalescent plasma

Beperkt onderzoek met convalescent plasma bij SARS-CoV (type 1) toont mogelijk effect met betere overleving.

**LET OP** dit 'soort' middel zit ook in second wave van ZonMw (volgt)

#### 3.6.4 - Oseltamivir

Afgevallen

#### 3.6.5 - Darunavir

Afgevallen

### 3.7 - Overige middelen

#### 3.7.1 - ACE remmers / AT II antagonisten

Op basis van de huidige bevindingen, om ACE-remmers en AT-II-antagonisten te continueren en niet te staken of te wisselen naar een ander bloeddrukverlagend middel.

#### 3.7.2 - NSAID's (ibuprofen)

Er is op dit moment onvoldoende bewijs dat gebruik van NSAID's, tegen pijn of koorts bij COVID-19 infectie, het verloop en herstel negatief of positief beïnvloedt.

#### 3.7.3 - Zink

In het nieuws en op social media wordt gesproken over een mogelijk gunstig effect van de toevoeging van zink aan deze behandeling. Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar waarin dit wordt bevestigd.

## B. Overzicht financiering door ZonMw first wave van therapeutica

(zie ook <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/eerste-gehonoreerde-onderzoeksprojecten-subsidieregeling-covid-19/> en <https://www.mednet.nl/nieuws/eerste-gehonoreerde-onderzoeksprojecten-covid-19/>)

1. "Open label 1:1:1 cluster randomized controlled trial of chloroquine, hydroxychloroquine or no treatment in patients with admitted with moderate to severe COVID-19 (ARCHAIC)"
  - **Hoofdaanvrager:** 5.1.2e UMC Utrecht
  - **Samenvatting:** Dit betreft een cluster gerandomiseerde studie voor naar de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine in vergelijking met standaardbehandeling (ondersteunende therapie met zuurstof en vochttoediening en, indien nodig, antibiotica en anti-influenza therapie) bij opgenomen patiënten met matig ernstige COVID-19.
  - **Media** 10 april 2020: <https://www.nu.nl/coronavirus/6043836/nederlands-onderzoek-naar-werking-malaria-en-reumamiddel-bij-covid-19.html>
  - **Fase:** onbekend
2. *Safety and efficacy of SARS-CoV-2 antibodies*
  - **Hoofdaanvrager:** Dr. 5.1.2e PhD / Erasmus MC
  - **Samenvatting:** Dit betreft een studie naar de effectiviteit van specifieke antilichamen op het verloop van een COVID-19 infectie. Is wel vrij experimenteel. Eerst moeten de betreffende antilichamen nog worden geïsoleerd en geoptimaliseerd. Aansluitend wil men in deze studie de werkzaamheid in dieren testen. Het doel is om een kandidaat antilichaam tot fase 1 studie te brengen.
  - **Media** 5 mei 2020: <https://www.erasmusmagazine.nl/2020/05/05/nederlands-antilichaam-internationaal-erkend-super-maar-doel-blijft-mensen-helpen/>

- **Media** 15 mei 2020: <https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2333908-interesse-van-grote-farmaceuten-in-nederlandse-vondst-tegen-corona-infectie.html>
  - **Fase:** Proefdieronderzoek
3. *ANakinra voor de behandeling van CORonavirus infectious disease 2019 op de Intensive Care (ANACOR-IC)*
- **Hoofdaanvragers:** 5.1.2e
  - **Samenvatting:** Dit betreft een studie naar effecten van het blokkeren van IL-1 met anakinra bij op de IC opgenomen patiënten met een COVID-19 infectie / verdenking. Met als doel inzicht te krijgen in de pathologie van deze nieuwe ziekte en interacties tussen gastheer en pathogeen; en tegelijk snel therapeutische opties voor patiënten te vinden.
  - **Media** 23 maart 2020: <https://nos.nl/collectie/13824/artikel/2328094-grote-onderzoeken-op-patiënten-naar-corona-medicijnen>
  - **Fase:** ??

### C. Overzicht financiering door ZonMw second wave van therapeutica

- **Plasma:** Onderzoek naar effect van toedienen van plasma van herstelde Covid-19 patiënten  
5.1.2e Het ingediende onderzoeksvoorstel bij ZonMw van het Erasmus MC in samenwerking met Sanquin bevat een pilot-studie in 2 verpleeghuizen. In het expertpanel is echter geconstateerd dat de pilot studie bij verpleeghuizen onvoldoende solide is uitgewerkt, twijfelachtig is of ouderen zullen meewerken. Er is om die reden nagedacht over kansrijke alternatieven om kwetsbare ouderen te betrekken in een klinisch onderzoek, zonder dat er onnodige risico's zijn voor hun veiligheid. Hierbij wordt gedacht aan: In de responsgroep een subanalyse te doen van kwetsbare ouderen en ouderen uit verpleeghuizen die willen participeren hiervoor uit te laten nodigen. Dit wordt door de expertgroep met de onderzoekers verder besproken in de week voor Pinksteren.
- **Trombose:** Trombose begrijpen en voorkomen bij COVID-19-patiënten en de acute behandeling en gezondheid op lange termijn van COVID-19-patiënten met trombose optimaliseren. Het ingediende onderzoeksvoorstel ligt voor bij ZonMw.

### D. Overzicht financiering door LSH

- **Elektrocardiogramanalyse voor vroege detectie van hart- en vaatziekten bij COVID-19**  
Dit project is gestart op 20 april en zal 14 weken in beslag nemen. De consortiumpartners van dit project zijn Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlandse Cardiovasculaire Alliantie en Peacs. Het doel van dit project is het versnellen en verbeteren van de kwaliteit van de niet-invasieve 12-afleidingen ECG-opname en data-analyse om vroege detectie van hart- en vaatziekten bij COVID-19-patiënten te ondersteunen.
- **Leiden bundelt krachten om verbeterde coronavirusvaccins te ontwikkelen**  
Dit project is gestart in mei 2020 en zal 2 jaar in beslag nemen. De consortiumpartners van dit project zijn het Leids Universitair Medisch Centrum, ISA Therapeutics en Immunetune, allen gevestigd in Leiden. Het doel van dit project is het ontwikkelen van verbeterde vaccins tegen SARS-CoV-2 en andere menselijke coronavirussen. Innovatieve antilichaamtherapieën tegen COVID-19.
- **Dit project is gestart in mei 2020 en zal twee jaar in beslag nemen. De consortiumpartners van dit project zijn de Universiteit Utrecht, Erasmus Medisch Centrum en Harbor Antibodies. Het doel van dit project is om ultra-krachtige bindingsdomeinen (SBD's) en antilichamen te ontwikkelen om het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) te neutraliseren.**

### D. Overzicht financiering door RVO

5.1.2e

### E. Clinical trails

<https://www.trialregister.nl/trials?search=%22covid%22>

### F. Overig

Eerder is er bij de SG een verzoek binnengekomen vanuit het DCLA-initiatief om hen te steunen in onderzoek naar de werking van Lydocaïne. Het DCLA (Dutch Corona Lidocaine ARDS) initiatief richt

zich op de werking van Lidocaïne bij de ARDS-cytokine-storm en acht Lidocaïne zeer effectief. ARDS wordt bij Corona patiënten veroorzaakt doordat COVID19 aangrijpt op een receptor (P2X7) dat een signaal uitzendt (Purigemic signalling), waardoor de longblaasjes beschadigd raken, kortademigheid ontstaat en zonder ingrijpen de patiënt sterft. Lidocaine grijpt hierop in en stopt die reactie en beschadiging. De patiënt herstelt veelal snel. De bijwerkingen van Lidocaine zijn, mits goed toegepast, mild. Het is bovendien goedkoop. Lidocaine is een medicijn dat sinds 1948 bestaat. Het is volgens het initiatief in alle landen volop beschikbaar en wordt door diverse leveranciers geproduceerd. Het initiatief geeft aan zowel een uitgebreid als eenvoudig protocol (voor verpleeghuizen) beschikbaar te hebben.

5.1.2e hebben we een ingang bij het SWAB waar we dit na kunnen vragen en of zij dit in het vizier hebben (gehad)? Ik vond het wel terug in een publicatie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32180173>

### G. Innovatieloket

Vanuit VWS lopen twee programma's gericht op zorg voor innovatie en is ook een coronaloket opgestart. De programma's en het loket hebben verschillende doelen. De één is daarom relevanter dan de ander:

- Vanuit het Coronaloket, opgezet vanuit Directie I&Z en gepositioneerd bij ZonMw, is er een samenwerking met Japan opgezet om deel te nemen aan een clinical trial van het middel Favirapir, dat mogelijk een corona-remmende werking heeft en succesvolle resultaten heeft laten zien in Azië. Ook wordt er vanuit het loket een plan ontwikkeld om MKB bedrijven die innovatieve oplossingen voor corona hebben, een lening te kunnen verstrekken.
- Het programma Zorg van Innoveren is een samenwerking tussen ZINL, NZa, ZonMw, RVO en VWS, met een informerende, adviserende en verbindende functie om zorgorganisaties te ondersteunen bij het zorginnovatieproces. In het stadium van ontsluiting en implementatie kan het programma Zorg van Innoveren mogelijk iets betekenen in adviesfunctie bij implementatie en opschaling.
- Het programma Zorg van Nu draagt met name bij aan de verspreiding van het gebruik van innovaties en innovatieve technologie. Naar verwachting is het programma wat minder van belang voor het project innovatieve behandelingen.

### H. Inzicht in doorzettings- en opschalings mogelijkheden (via subsidie, vouchers, lening) incl instrumentarium (bijv SBIR)

5.1.2e heb jij daar een beeld van uit ervaringen bij GMT bij andere geneesmiddelen?

### I. Inzicht in kosten/beslisnota vrijmaken middelen

**PM** Volgende fase