

Leiden, 14 juni 2020

Geachte commissie,

Onze subsidie-aanvraag getiteld "Favipiravir for SARS-COV-2 infected nursing home patients: a randomised controlled trial" (Projectnummer 50-56300-98-167) heeft in de oproep COVID-19 bottom-up aandachtsgebied 1 een negatief oordeel gekregen. Desondanks bieden wij u hierbij toch ons meer uitgewerkte voorstel aan, voor beoordeling in de tweede ronde. Wij hebben namelijk de indruk gekregen dat wij het belang van ons voorstel bij de eerste beoordeling onvoldoende goed hebben overgebracht waardoor u dit voorstel niet helemaal correct heeft kunnen inschatten. We lichten dat onderstaand nader toe.

De kritiekpunten die in de email van 4 juni werden genoemd:

- De commissie is onvoldoende overtuigd van het toepassen van favipiravir, aangezien in de literatuur de werkzaamheid van het middel niet is aangetoond. *Reactie: We zijn verrast dat de commissie dit als argument aanvoert om ons voorstel af te wijzen. Op dit moment is er geen enkel geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het werkzaamheid heeft tegen SARS-CoV-2. Er is wel een dringende behoefte om een werkzaam geneesmiddel te vinden. Als dat een nieuw te ontwikkelen geneesmiddel betreft dan gaat die ontwikkeling nog veel jaren duren. Favipiravir is reeds een geregistreerd antiviraal geneesmiddel (indicatie: influenza), waarvan de toxiciteit gering is, en waarvan in vitro werkzaamheid tegen het virus is aangetoond. Ook de eerste studie met aanwijzingen voor in vivo effectiviteit is reeds gepubliceerd. Dat biedt de mogelijkheid om in korte tijd klinische studies te doen, om de balans tussen effectiviteit en toxiciteit nader te onderzoeken.*
- De commissie heeft twijfels bij de haalbaarheid van de studie en ziet eigenlijk twee vraagstellingen: 1. Werkt favipiravir op de virale klaring, en 2. Werkt het (ook) in verpleeghuispatiënten. Het onderzoek of favipiravir de virale klaring versnelt kan, naar mening van de commissie, ook (snel) in minder kwetsbare groepen uitgezocht worden. *Reactie: Er is gekozen voor virale klaring als het primaire eindpunt. Om dat eindpunt goed te kunnen vaststellen is intensieve monitoring van de virale load noodzakelijk, bij een relatief kleine populatie patiënten. Omdat alle studiepatiënten in een instelling verblijven, is deze monitoring relatief eenvoudig. Binnen de organisatie van de UNC-ZH is deze studie dus uitstekend haalbaar. Als werkzaamheid op de virale klaring is vastgesteld kan een (grotere) studie worden gestart met klinische uitkomsten als eindpunt, waarbij monitoring op aanwezigheid van het virus minder intensief hoeft te zijn. Het is ook mogelijk dat gecombineerde analyse van de data uit onze studie gecombineerd met de data uit andere buitenlandse trials (met favipiravir) voldoende bewijskracht heeft om favipiravir als behandeling in te gaan zetten.*
Dat favipiravir "kan ook best in minder kwetsbare groepen worden onderzocht" is op zich correct. Echter, het is juist de populatie patiënten in verpleeghuizen waar de sterfte door COVID-19 heel hoog is. Omdat favipiravir weinig bijwerkingen heeft, en ook nauwelijks relevante geneesmiddel-interacties kent, is het bij uitstek geschikt (en in de nabije toekomst bedoeld) voor gebruik in verpleeghuizen en dat betekent dat we het gebruik ook in die setting moeten onderzoeken. Eerst

wachten op onderzoek in minder kwetsbare mensen betekent tijdsverlies en juist voor deze kwetsbare groep willen we ook wat te bieden hebben. Wellicht ten overvloede, maar we benadrukken dat in deze studie alleen wilsbekwame patiënten worden geïnccludeerd.

- De haalbaarheid is ook afhankelijk van het gekozen primaire eindpunt, virale klaring in speeksel. In hoeverre correleert de aanwezigheid van het virus in speeksel met virusuitscheiding uit de lagere respiratietractus en in hoeverre komt de klaring van infectieus virus overeen met de klaring van viraal RNA. *Reactie: Afname van nasopharynxwatten was tot zeer recent de gebruikelijke wijze om aanwezigheid van het virus aan te tonen. Echter, deze techniek was gevoelig voor vals-negatieve uitslagen als gevolg van foutieve afname, en bovendien bijzonder onaangenaam voor de patient. Omdat bij de proefpersonen in ons onderzoek dagelijks virale diagnostiek gedaan zal worden hebben we gekozen voor een minder belastende wijze van afname van materiaal, in de vorm van speeksel. Wij veronderstellen dat dit de studie compliance behoorlijk zal bevorderen. Speeksel is beschreven als goed bruikbaar alternatief voor nasopharynxwatten en data uit verschillende studies wijzen op goede sensitiviteit(1-5). Per mei 2020, onderschrijft de US Food and Drug Administration het gebruik van thuis afgenomen speeksel monsters voor COVID-19 diagnostiek. Recentelijk is met speeksel succesvol virale load gemonitord (1). Ook de GGD gebruikt bij kinderen speeksel om COVID-19 aan te tonen of uit te sluiten. Referenties: 1) To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis. 2020 Feb 12. pii: ciaa149. 2) To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. 3) Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv 2020:2020.04.16.20067835. 4) Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect. 2020 Apr 14. pii: S0163-4453(20)30213-9. 5) Williams E, Bond K, Zhang B, et al. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol. 2020 Apr 21. pii: JCM.00776-20.*

- In het buitenland wordt favipiravir al in meerdere studies onderzocht, ook in ouderen. Hierdoor is de commissie van mening dat een nieuwe studie in Nederland geen toegevoegde waarde heeft. Daarnaast zal ook het (steeds lagere) aantal beschikbare patiënten in Nederland de haalbaarheid sterk bemoeilijken. *Reactie: op de website van clinicaltrials.gov staan momenteel 19 studies waarin favipiravir wordt onderzocht voor COVID-19. Al deze studies includeren patiënten ouder dan 18 jaar, en slechts 1 studie (NCT04356495) richt zich op vitale ouderen (ouder dan 65 jaar). Dit onderzoek dat in Frankrijk wordt uitgevoerd onder ambulante patiënten beoogt 1057 patiënten te includeren, met als primaire eindpunten de incidentie van hospitalisatie en incidentie van overlijden. Kortom, in geen enkele andere studie richten de onderzoekers zich op de verpleeghuis patiënt.*

Zoals u weet, verwachten we nieuwe verheffingen van COVID-19. Dit zal ook een belangrijke reden zijn voor deze subsidieronde. Gezien de ervaringen van de eerste verheffing, zullen er bij een nieuwe verheffing ook verpleeghuis patiënten getroffen worden. In deze periode verwachten wij vlot onze inclusies te kunnen doen.

We hopen dat de commissie het met ons eens is dat de door ons gekozen studie-populatie van ouderen in verpleeghuizen bij uitstek de groep is waarin een werkzaam antiviraal geneesmiddel heel hard nodig is, dat het dus ook logisch is dat geneesmiddel in deze populatie te onderzoeken en dat er niet elders in de wereld een soortgelijk onderzoek gaande is. We vragen u daarom om ons meer uitgewerkte voorstel opnieuw te willen beoordelen.

Met vriendelijke groet, namens de onderzoeksgroep,

(10)(2e)

Afdeling infectieziekten en (acute) interne geneeskunde, (10)(2e)
LUMC
Albinusdreef 2
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mail: (10)(2e)@lumc.nl