

| Dossiernr. | Titel | Looptijd (mnd) | Gepl. start | Gepl.eindd. |
|------------|--|-------------------|-------------|-------------|
| (10) 2g | 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) | 12 | 20-04-2020 | 20-04-2021 |
| (10) 2g | Safety and efficacy of SARS-CoV-2 antibodies | 12 | 24-04-2020 | 24-04-2021 |

| Dossiernr. | Titel | Looptijd (mnd) | Gepl. start | Gepl.eindd. |
|------------|---|-------------------|-------------|-------------|
| (10)2g | ANAKinra voor de behandeling van CORonavirus infectious disease 2019 op de Intensive Care (ANACOR-IC) | 12 | 01-04-2020 | 01-04-2021 |

| Dossiernr. | Titel | Looptijd (mnd) | Gepl. start | Gepl.eindd. |
|------------|---|-------------------|-------------|-------------|
| (10)2g | Caging the dragon: translational approach to unravel and prevent COVID-19 associated thrombosis | 12 | 6/16/2020 | 6/16/2021 |

| Samenvatting | opmerkingen |
|---|--------------------------------|
| <p>De huidige pandemie met het SARS-COV-2, dat het ziektebeeld COVID-19 veroorzaakt, vormt een ernstige bedreiging voor vooral ouderen met co-morbiditeit als HVZ en longziekten, ouderen boven de 80 jaar zonder co morbiditeit en patiënten met een afweertoornis. Daarnaast dreigt ons zorgsysteem te worden overvraagd. Dit uit zich onder andere in een dreigend tekort aan beademingsbedden op de IC-afdelingen. Internationaal wordt geschat dat 25% van de opgenomen patiënten beademing nodig heeft. Op 27 maart 2020 was dat in NL zelfs het geval bij 33.3% van de opnames met COVID-19 (832 IC opnames /2500 ziekenhuis opnames).</p> <p>Er bestaat geen klinische bewezen effectieve therapie tegen dit virus. In vitro zijn zowel chloroquine als hydroxychloroquine actief. Een nog niet gepubliceerde studie uit China zou laten zien dat CQ behandeling bij COVID-19 patiënten zowel klinisch als virologisch beter zou zijn dan standaardbehandeling. In vitro is HCQ effectiever dan CQ en dit geneesmiddel is mogelijk minder toxisch. In een kleine patiënten serie in een niet-gecontroleerd onderzoek in Frankrijk werden patiënten die behandeld werden met HCQ sneller PCR-negatief dan controles.</p> <p>Op dit moment zijn er weinig alternatieven en hebben het LCI en de SWAB zonder (duidelijk) bewijs voor effectiviteit en veiligheid deze geneesmiddelen opgenomen in de Nederlandse behandelrichtlijn. Door het hele land worden al patiënten behandeld met deze medicijnen.</p> <p>In een alleen online beschikbaar systematisch review wordt geconcludeerd dat, er genoeg preklinische bewijs is voor de effectiviteit van chloroquine en ook bewijs voor de veiligheid bij langdurig gebruik in de klinische praktijk, maar hoewel er "expert opinion" is voor het gebruik van chloroquine, dit alleen binnen klinische studies zou moeten gebeuren. De WHO komt tot dezelfde conclusie. (Cortegiani, et al. 2020).</p> <p>Wij stellen een cluster gerandomiseerde studie voor naar de effectiviteit van beide geneesmiddelen in vergelijking met standaardbehandeling (ondersteunende therapie met zuurstof en vochttoediening en, indien nodig, antibiotica en anti-influenza therapie). Het doel van de studie is om bij opgenomen patiënten met matig ernstige COVID-19 (NEWS-2 score kleiner of gelijk aan 5) te onderzoeken of één van deze middelen in staat is om progressie van de ziekte (met als mogelijk gevolg IC-opname of overlijden) te voorkomen. Er is een standaard of care groep opgenomen omdat behandeling met (hydroxy)chloroquine ook een keerzijde zou kunnen hebben met o.a. (cardiale) toxiciteit wat het klinische voordeel van behandeling wel eens teniet zou kunnen doen. We willen beide middelen onderzoeken omdat CQ in diverse landen is opgenomen in de behandelrichtlijn, er theoretische overwegingen zijn waarom HCQ beter en veiliger is en sommige ziekenhuizen in NL CQ prefereren, andere HCQ en andere geen van beide middelen willen gebruiken. De DSMB monitored de uitkomsten, om bij een eventueel significant verschil, één van de armen te kunnen staken.</p> <p>Treatment for COVID-19 is urgently needed but safety and efficacy of novel candidate therapeutics need to be assessed first before phase 1 clinical trials start. Therefore, appropriate in vitro and in vivo assays need to be included in a pre-clinical development workflow. These assays need to be carefully selected, optimized and streamlined in order to provide the appropriate data for rapid response and treatment development. The knowledge on COVID-19 intervention strategies and potential side effects of those is now accumulating, and a pre-clinical safety and efficacy assessment workflow needs to be able to easily and rapidly accommodate additional assays. One of the promising treatment options for COVID-19 includes the use of virus-neutralizing antibodies that block virus entry into the cell and thus are considered powerful means to block viral infection. However, several studies suggest that low level (non)-neutralizing antibodies may pose a risk for severe lung disease on virus re-exposure. The latter should be included in the safety assessment of candidate antibodies as early as possible in order to prioritize Abs that are not going to fail in the later stage of the (pre-) clinical development. The current proposed project aims at contributing to the rapid international public health response against SARS-CoV-2 by (i) testing the efficacy and safety of lead candidate SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies (e.g. the antibody 49D11 and others identified by Erasmus MC and AMC) using in vitro assays and in vivo animal models; and by (ii) developing, validating and sharing with the research community a workflow of protocols for rapid testing of the efficacy and safety of recently identified candidate antiviral antibodies and plasma preparations for (a) efficacy and safety in in vitro systems; and (b) efficacy and safety in in vivo animal models. Altogether, we aim to bring a candidate Ab to a phase 1 clinical trial and to provide the research and development community with a streamlined workflow for the rapid efficacy and safety assessment of novel Ab-based therapeutics against COVID-19.</p> | <p>Gestopt per 9 juni 2020</p> |