

## Horizonscan COVID-19

**De COVID-19-pandemie, veroorzaakt door SARS-CoV-2, heeft door snelle wereldwijde verspreiding ingrijpende gevolgen voor de samenleving. Dit brengt een grote urgentie met zich mee voor ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccins.**

Vanuit de Horizonscan Geneesmiddelen willen wij vroegtijdig inzicht geven in welke geneesmiddelen op de markt komen en wat de mogelijke effecten hiervan zijn. De scan is gebaseerd op informatie van AIHTA, AdisInsight en de EMA. Ook zijn meer algemene bronnen geraadpleegd zoals de Europese Commissie en het RIVM.

Vaccins vallen in principe buiten de scope van de Horizonscan Geneesmiddelen, omdat vaccins normaal gesproken gefinancierd worden vanuit het rijksvaccinatieprogramma en de Horizonscan tot doel heeft een hulpmiddel te zijn bij de betaalbaarheid en toegankelijkheid van nieuwe geneesmiddelen. Om die reden spitst de scan voor COVID-19 zich toe op medicijnen en dan in het specifiek medicijnen die het verst zijn in hun ontwikkeling. Vaccins zijn, zeker met betrekking tot COVID-19, wel van groot publiek belang. Daarom is in dit overzicht wel achtergrondinformatie opgenomen en is zoveel mogelijk verwezen naar meer informatiebronnen.

## Nieuws over de ontwikkelingen van medicijnen en vaccins

***De EMA meldt de volgende ontwikkelingen t.a.v. nieuwe medicijnen:***

- De "European Medicines Agency" (EMA) is gestart met een 'rolling review' van de data over het gebruik van het medicijn remdesivir bij de behandeling van COVID-19. Een 'rolling review' is een versneld proces waarbij de data elke keer wanneer meer data beschikbaar komt wordt geanalyseerd. De keuze voor remdesivir is gebaseerd op de [ACTT study](#) waarbij de eerste resultaten hoopvol zijn. Ook is er voor remdesivir een [compassionate use programma](#) ingesteld zodat het alvast beschikbaar is voor Covid-19 patiënten. Inmiddels is de EMA begonnen met het [beoordelen van remdesivir](#).
- EMA is in gesprek met fabrikanten over 125 potentiële medicijnen tegen COVID-19 (stand van zaken 26 mei 2020). EMA kan de tijdslijnen voor het registreren van nieuwe geneesmiddelen tegen COVID-19 nog niet goed inschatten, wel zal dit door de aangepaste procedure sneller gaan dan normaal.
- EMA is in gesprek met fabrikanten over 33 potentiële vaccins tegen COVID-19 (stand van zaken 26 mei 2020). Op basis van ervaringen uit het verleden schat het EMA dat het minstens een jaar kan duren voordat een vaccin tegen COVID-19 gereed is voor goedkeuring en in voldoende mate beschikbaar is om wijdverspreid gebruik mogelijk te maken.
- [Onlangs heeft EMA](#) ook aandacht gevraagd voor het risico van ernstige bijwerkingen met chloroquine en hydroxychloroquine omdat recente studies ernstige, in sommige gevallen fatale, hartritme problemen met chloroquine of hydroxychloroquine hebben gemeld, vooral bij hoge doses of in combinatie met het antibioticum azithromycine. Zoals het EMA opmerkte, gebruiken sommige klinische onderzoeken die momenteel de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine onderzoeken bij de behandeling van COVID-19 hogere doses dan die worden aanbevolen voor de geautoriseerde indicaties. Hoewel bij de aanbevolen doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, kunnen hogere doses het risico op deze bijwerkingen verhogen.
- EMA heeft contact gezocht met de Universiteit van Utrecht om onderzoek te doen naar databronnen en methoden die gebruikt kunnen worden om de veiligheid en effectiviteit van COVID-19 vaccins in de klinische praktijk te monitoren. Dit is bedoeld om ervoor te zorgen dat een infrastructuur voor het monitoren van COVID-19-vaccins aanwezig is wanneer deze vaccins de Europese markt bereiken. Het [ACCESS-project](#) (vACCine Covid-19 monitoring readinESS) onder leiding van de Universiteit van Utrecht identificeert en onderzoekt het nut van een Europees netwerk van gegevensbronnen. Het gaat onder meer om ziektekostenverzekeringen en medische gegevens van huisartsen en

ziekenhuizen. Het project identificeert ook mogelijke bijwerkingen die extra aandacht vereisen. De definitieve oplevering van het project is gepland voor eind 2020.

**Het RIVM meldt de volgende ontwikkelingen t.a.v. nieuwe behandelingen:**

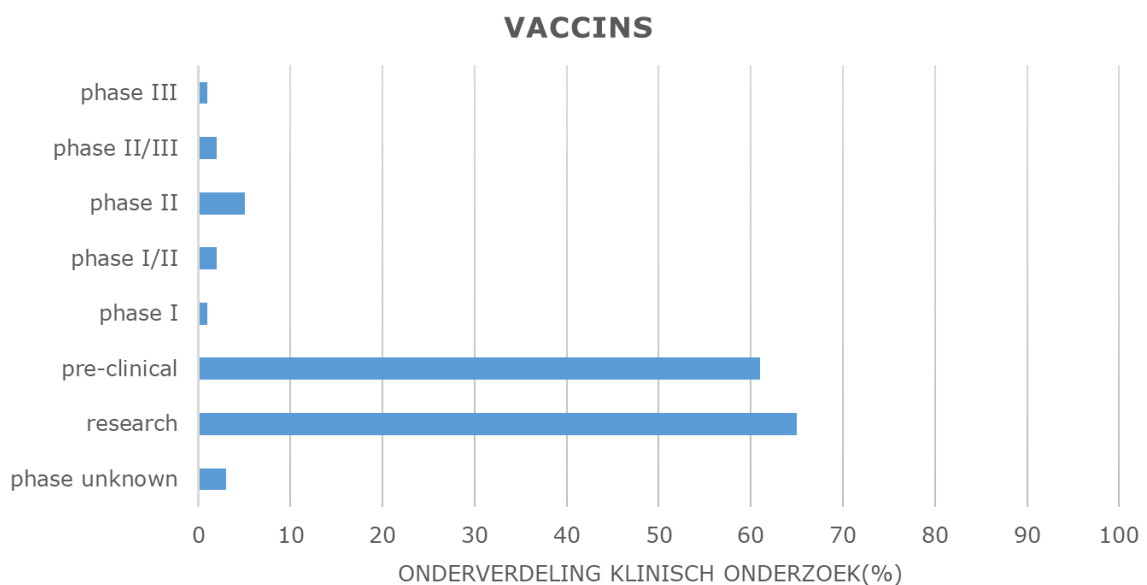
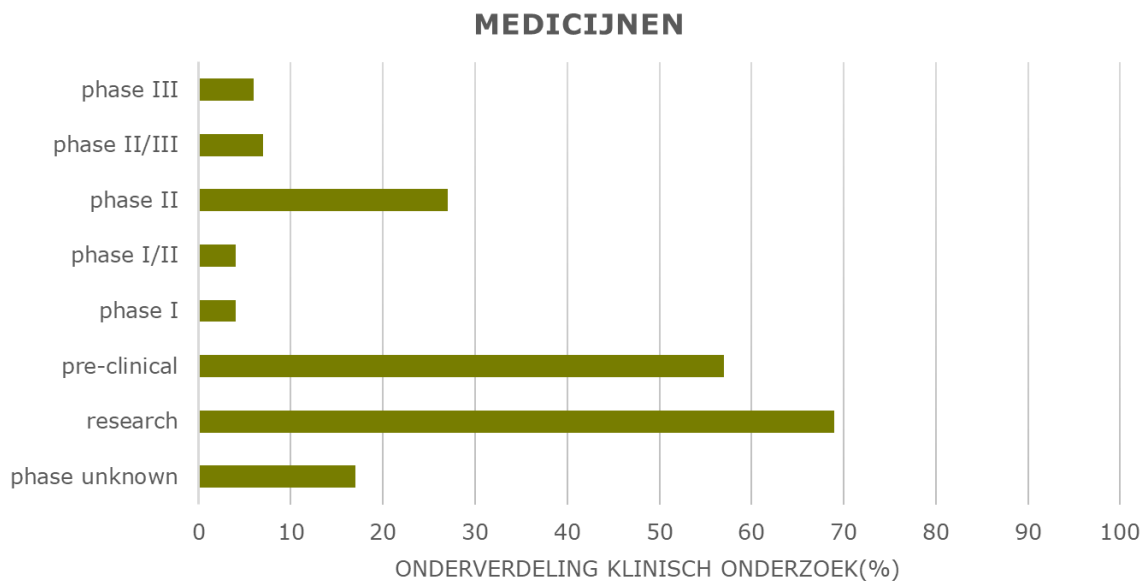
- Er lopen op dit moment verschillende klinische onderzoeken naar het effect van verschillende medicijnen, zoals chloroquine, een medicijn dat onder andere gebruikt wordt tegen malaria, en hydroxychloroquine. Het is niet zeker of deze middelen wel helpen bij de behandeling van COVID-19. Dat lijkt niet of maar beperkt het geval in de onderzoeken die nu verschenen zijn, waarin patiënten dit kregen toegediend. [Wel blijkt dat er risico's op ernstige bijwerkingen zijn.](#)
- Er is een onderzoek gepubliceerd dat suggereert dat de antistoffen die opgewekt worden door het BMR-vaccin (vooral tegen de rodehond) mogelijk ook zou werken tegen het nieuwe coronavirus. Deze zogenaamde kruisreagerende antistoffen zijn echter niet aangetoond in het laboratorium.
- Volgens Zuid-Koreaanse artsen zijn twee ernstig zieke mensen met het nieuwe coronavirus genezen nadat zij bloedplasma van herstelde coronapatiënten toegediend kregen. Dit is mogelijk doordat je vaak beschermende antistoffen in je bloed krijgt als je geneest van een infectie. Mogelijk kunnen we die antistoffen gebruiken als geneesmiddel voor andere patiënten. Het is nog niet zeker hoe effectief deze methode is. De eerste resultaten worden over enkele maanden verwacht. In dit kader is het nieuwsbericht over de [subsidie aan Sanquin over de ontwikkeling van een medicijn uit bloedplasma](#) ook interessant.

**De Europese Commissie meldt de volgende ontwikkelingen t.a.v. nieuwe behandelingen:**

- In januari 2020 lanceerde de Europese Commissie een noodoproep, waarmee € 48,2 miljoen werd toegekend aan 18 onderzoeksprojecten. Daarvan ontvangen 7 projecten € 17 miljoen om effectieve geneesmiddelen tegen COVID-19 te ontwikkelen. Ook ontvangen 2 projecten € 5,7 miljoen om voor de ontwikkeling van een effectief vaccin.
- In maart 2020 lanceerde het "Innovative Medicines Initiative" (IMI) een speciale versnelde oproep voor de ontwikkeling van medicijnen en diagnostiek ter bestrijding van COVID-19 met een EU-bijdrage van € 45 miljoen, dat vervolgens werd verhoogd tot € 72 miljoen. In mei 2020 werd [aangekondigd](#) dat 8 projecten op de shortlist voor financiering staan.
- Er is € 75 miljoen aan financiering aangeboden aan CureVac met een potentieel op mRNA gebaseerd vaccin tegen COVID-19. De financiering is afkomstig van de Europese Investeringsbank (EIB) die in samenwerking met de Europese Commissie werkt, via het [InnovFin-financieringsmechanisme](#), om de ontwikkeling van een vaccin te helpen versnellen.

## Algemeen overzicht medicatie en vaccins

Onderstaand overzicht is samengesteld op basis van de studies die zijn opgenomen bij [AdisInsight](#) (stand van zaken 8 juni 2020) de verschillende fases waarin deze onderzoeken zich bevinden.<sup>1</sup> AdisInsight geeft aan dat zij nu 191 medicijnen en 140 vaccins monitoren die zich bevinden in (pre-)klinisch onderzoek.



<sup>1</sup> AdisInsight houdt (COVID-19) geneesmiddelen en klinische onderzoeken bij die door farmaceutische bedrijven worden gesponsord. De informatie is gebaseerd op openbare bronnen.

## **Scan nieuwe medicijnen en indicatie-uitbreidingen**

Deze Horizonscan Covi-19 wordt maandelijks voorzien van een update. Zodra producten zich bevinden in een vergevorderd stadium van klinisch onderzoek en vallen binnen de scope van de brede Horizonscan Geneesmiddelen worden deze ook zo snel mogelijk in de brede scan opgenomen en voorzien van extra informatie (zie bijvoorbeeld remdesivir).

Onderstaand overzicht geeft de nieuwe medicijnen en indicatie-uitbreidingen voor COVID-19 weer die het meest vergevorderd zijn in hun ontwikkeling / klinisch onderzoek. De selectie van middelen heeft plaatsgevonden op basis van informatie van de [EMA](#), [AIHTA](#) en [AdisInsight](#). De klinische studies worden door het Zorginstituut gemonitord middels <https://clinicaltrials.gov/>.

*Nieuwe medicijnen, zie tabel 1 onder deze pagina*

*Indicatie-uitbreidingen van bestaande medicijnen, zie tabel 2 onder deze pagina*

Tabel 1. Nieuwe medicijnen

Stofnaam	Werkingsmechanisme	Belangrijke studie identifiers van m.n. fase (II)/III studies die worden gevolgd	Verst gevorderde fase van de studies	Eerste bevindingen m.b.t. effectiviteit	Primaire einddatum studie	Opmerkingen t.a.v. studie of vergelijkende behandeling
<b>Remdesivir</b>	RNA-replicaseremmer	1. NCT04280705 / ACTT <sup>a</sup> 2. NCT04292899 3. NCT04292730 4. NCT04321616 <sup>aa</sup> 5. NCT04315948 <sup>aaa</sup> 6. NCT04252664 7. NCT04257656 8. NCT04409262 <sup>aaaa</sup> 9. NCT04401579 <sup>aaaaa</sup>	Fase III – ingediend bij EMA	De ACTT-studie suggereert een gunstig effect van remdesivir bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met milde tot matige of ernstige COVID-19 (Bron: EMA). DEze initiële resultaten laten o.a. een overlevingsvoordeel zien met een mortaliteitspercentage van 8,0% voor de remdesivir-groep versus 11,6 % voor de placebogroep (Bron: AdisInsight).  Op 6 mei 2020 hebben Wang Y et al. resultaten van de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie gepubliceerd (NCT04257656). Hierbij is het effect onderzocht van IV remdesivir bij volwassenen opgenomen in het ziekenhuis met ernstige COVID-19. De studie was beëindigd voordat de vooraf gespecificeerde steekproefomvang was bereikt omdat de uitbraak van COVID-19 in China onder controle werd gebracht. Patiënten werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 2: 1 tot intraveneuze remdesivir (200 mg op dag 1 gevolgd door 100 mg op dag 2–10 in een enkele dag infusies) of hetzelfde volume placebo-infusies gedurende 10 dagen. Remdesivir was niet geassocieerd met een statistisch significant verschil in tijd tot klinische verbetering (primaire uitkomst). Bijwerkingen werden gemeld bij 66% remdesivir-ontvangers versus 64% van de placebo-ontvangers. Op 1 juni heeft Gilead in een persbericht de eerste resultaten van de fase 3 SIMPLE trial gedeeld waarin het effect van remdesivir is onderzocht bij ziekenhuispatiënten met een matige COVID-19-longontsteking. De studie toonde aan dat patiënten in de 5-daagse remdesivir-behandelingsgroep 65 procent meer kans hadden op klinische verbetering op dag 11 vergeleken met die in de standaardzorggroep. De kans op verbetering in klinische status met de 10-daagse behandelingskuur van remdesivir versus standaardzorg was ook gunstig maar bereikte geen statistische significantie. Bij remdesivir werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd in beide behandelingsgroepen. Gilead is van plan de volledige gegevens de komende weken in te dienen voor publicatie.	1. april 2023 – maar al eerder in beoordeling voor registratie (“rolling review”) 2. mei 2020 3. mei 2020 4. augustus 2020 5. maart 2023 6. april 2020 7. maart 2020 8. juli 2020 9. augustus 2023	<sup>a</sup> op basis van deze studie ingediend bij EMA <sup>aa</sup> hydroxychloroquine vergeleken met remdesivir <sup>aaa</sup> in verschillende studiearmen remdesivir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken <sup>aaaa</sup> combinatie remdesivir plus tocilizumab onderzocht <sup>aaaaa</sup> combinatie baricitinib plus remdesivir onderzocht  Fase III studie gepland waarbij remdesivir en Leronlimab worden vergeleken en in combinatie worden gegeven
<b>Vazegepant</b>	CGRP receptor antagonist	1. NCT04346615	Fase II / III	-	1. juli 2020	
<b>Leronlimab</b>	CCR5 receptor antagonist	1. NCT04343651 2. NCT04347239	Fase IIB/III	-	1. december 2020 2. december 2020	Fase III studie gepland waarbij remdesivir en Leronlimab worden vergeleken en in combinatie worden gegeven
<b>CD24Fc</b>	Interleukin 1 β inhibitor Interleukin 6 inhibitor	1. NCT04317040	Fase III	-	1. mei 2021	
<b>APN01</b>	ACE stimulant. Het kan COVID-19 in de cellen blokkeren en ontstekingsreacties in de longen verminderen. APN01 (rhACE2) bevat de receptor ACE2, die essentieel is voor de besmettingsweg die door de eerste SARS-epidemie in 2003 werd geactiveerd.	1. NCT04335136	Fase II	-	1. september 2020	

<b>Convalescent plasma</b>	Convalescent of herstellend plasma is plasma dat is verzameld van patiënten die zijn hersteld van een infectieziekte en dat kan worden gegeven aan patiënten om een infectie te bestrijden of voor het vervaardigen van immunoglobulineconcentraten (plasma-afgeleide geneesmiddelen). Mogelijke verklaringen voor de werkzaamheid zijn dat de antilichamen uit herstellend plasma het virus kunnen onderdrukken en het complementsysteem kunnen activeren, waardoor de virale eliminatie wordt bevordert.	1. NCT04372979 2. NCT04348656 3. NCT04391101 4. NCT04381858 5. NCT04362176 6. NCT04388410 7. NCT04342182 8. NCT04374526 9. NCT04395170 10. NCT04384588 11. NCT04332835 12. NCT04376034 13. NCT04385043 14. NCT04380935 15. NCT04361253 16. NCT04345289 <sup>b</sup> 17. NCT04381936 <sup>bb</sup> 18. NCT04418518	Fase III en observationeel onderzoek	Antilichamen zijn het meest effectief wanneer kort na de start van symptomen toegediend en er moet voldoende worden toegediend. Plasmatransfusies kunnen geassocieerd zijn met transfusiële reacties zoals allergische reacties, transfusiegerelateerde acute longbeschadiging en circulatie-overbelasting. Zowel klinische studies als observationele studies worden momenteel uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van passieve antilichaamtherapieën voor COVID-19-infectie te onderzoeken. Herstellend plasma werd eerder gebruikt voor de behandeling van ernstig acuut respiratoir syndroom (SARS), pandemie 2009 influenza A (H1N1), aviaire influenza A (H5N1), verschillende hemorrhagische koorts zoals ebola en andere virale infecties. Het is niet bekend welke doses therapeutisch effectief zouden zijn voor COVID-19. Zoals Casadevall en Pirofski in maart 2020 publiceerden, moet aan zes voorwaarden worden voldaan om een herstellende plasmabehandeling voor COVID-19 in te zetten: beschikbaarheid van een populatie van donoren die zijn hersteld van de ziekte en herstellend serum kunnen doneren; bloedbankfaciliteiten om de serumdonaties te verwerken; beschikbaarheid van assays, waaronder serologische assays om SARS-CoV-2 in serum te detecteren en virologische assays om virale neutralisatie te meten; virologische laboratoriumondersteuning om deze assays uit te voeren; profylaxe en therapeutische protocollen, die idealiter gerandomiseerde klinische onderzoeken moeten omvatten om de werkzaamheid van elke interventie te beoordelen en de immunoreacties te meten; en naleving van wet- en regelgeving, inclusief goedkeuring door de institutionele beoordelingsraad, die kan variëren afhankelijk van de locatie. Er zijn nog geen voltooid klinische onderzoeken gepubliceerd naar de veiligheid en werkzaamheid van herstellend plasma bij COVID-19-patiënten.	1. oktober 2020 2. oktober 2020 3. juni 2021 4. augustus 2020 5. april 2021 6. oktober 2020 7. juli 2020 8. september 2020 9. december 2020 10. april 2021 11. augustus 2020 12. maart 2021 13. oktober 2020 14. augustus 2020 15. juni 2021 16. juni 2021 17. december 2020 18. juni 2021	<sup>b</sup> vergelijking met sarilumab, baricitinib, hydroxychloroquine <sup>bb</sup> lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticosteroiden, azithromycine, convalescent plasma en tocilizumab met elkaar vergeleken
<b>Favipiravir</b> (niet geregistreerd in Europa, wel in Japan en China tegen influenza)	RNA-replicaseremmer	1. NCT04336904 2. NCT04402203 3. NCT04358549 4. NCT04387760 5. NCT04349241 6. NCT04303299 <sup>c</sup> 7. NCT04351295 8. NCT04373733 <sup>cc</sup> 9. NCT04346628 10. NCT04345419 <sup>ccc</sup> 11. NCT04356495 <sup>cccc</sup> 12. NCT04411433 <sup>ccccc</sup>	Fase III en observationeel onderzoek	-	1. juli 2020 2. juli 2020 3. augustus 2020 4. juli 2020 5. oktober 2020 6. oktober 2020 7. december 2030 8. maart 2021 9. april 2021 10. december 2029 11. juli 2020 12. juli 2020	<sup>c</sup> in verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht <sup>cc</sup> favipiravir, hydroxychloroquine, azithromycin en zinc sulfates met elkaar vergeleken <sup>ccc</sup> chloroquine, favipiravir, nitazoxanide, ivermectin, niclosamide en overige medicatie met elkaar vergeleken <sup>cccc</sup> vitamine, hydroxychloroquine, imatinib, favipiravir en telmisartan met elkaar vergeleken <sup>ccccc</sup> in vergelijking en combinatie met hydroxychloroquine en azithromycin
<b>Camostat Mesilate</b> (niet geregistreerd in Europa, wel in Japan tegen o.a. alveolierontsteking)	serine proteaseremmer	1. NCT04355052 <sup>d</sup> 2. NCT04374019 <sup>dd</sup> 3. NCT04353284 4. NCT04321096	Fase III en observationeel onderzoek	-	1. oktober 2020 2. mei 2021 3. mei 2021 4. december 2020	<sup>d</sup> hydroxychloroquine in combinatie met camostat mesilate vergeleken met hydroxychloroquine in combinatie met azithromycin <sup>dd</sup> hydroxychloroquine, hydroxychloroquine en azithromycin, hydroxychloroquine en ivermectin en camostat mesilate met elkaar vergeleken

Bron t.a.v. studie: Wang, Y.; Zhang, D.; Du, G.; Du, R.; Zhao, J.; Jin, Y.; Fu, S.; Gao, L.; Cheng, Z.; Lu, Q.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020, in press.

Tabel 2. Indicatie-uitbreidingen van bestaande medicijnen

Stofnaam	Huidig geregistreerde indicatiegebied	Werkingsmechanisme	Belangrijke studie identifiers van m.n. fase (II)/III studies die worden gevolgd	Verst gevorderde fase van de studies	Eerste bevindingen m.b.t. effectiviteit	Primaire einddatum studie	Opmerkingen t.a.v. studie of vergelijkende behandeling
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	HIV-infectie	proteaseremmers	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCT04328285</li> <li>2. NCT04403100</li> <li>3. NCT04321174</li> <li>4. NCT04364022</li> <li>5. NCT04359095<sup>a</sup></li> <li>6. NCT04365582<sup>aa</sup></li> <li>7. NCT04328012<sup>aaa</sup></li> <li>8. NCT04315948<sup>aaaa</sup></li> <li>9. NCT04386070</li> <li>10. NCT04351724<sup>aaaaa</sup></li> <li>11. NCT04381936<sup>aaaaaa</sup></li> <li>12. NCT04303299<sup>aaaaaaa</sup></li> <li>13. NCT04409483</li> </ol>	Fase III en observationeel onderzoek	<p>Eerste resultaten naar de effectiviteit laten het volgende zien. In de publicatie van Cao et al. 2020 ging de behandeling met lopinavir/ritonavir, t.o.v. standaardzorg, niet gepaard met een statistisch significant verschil in de tijd tot klinische verbetering en de 28-daagse mortaliteit. Wat betreft alle bijwerkingen die optraden tijdens de follow-up van 28 dagen, kwamen gastro-intestinale voorvallen vaker voor in de lopinavir/ritonavir-groep, maar ernstige bijwerkingen werden vaker gemeld in de standaardtherapiegroep. Hung et al. 2020 hebben onderzoek gedaan naar de triple combinatietherapie van interferon bèta-1b, lopinavir-ritonavir en ribavirine, in vergelijking met lopinavir-ritonavir. De triple combinatietherapie ging gepaard met een significante vermindering van de duur van virale uitscheiding, symptoomverlichting en opnameduur. In geen van beide groepen was er sterfte. De triple combinatietherapie onderdrukte ook IL-6-levels. Bijwerkingen waren over het algemeen misselijkheid en diarree zonder verschil tussen de twee groepen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. november 2020</li> <li>2. augustus 2020</li> <li>3. maart 2021</li> <li>4. oktober 2020</li> <li>5. oktober 2020</li> <li>6. juli 2020</li> <li>7. januari 2021</li> <li>8. maart 2023</li> <li>9. mei 2021</li> <li>10. december 2020</li> <li>11. december 2020</li> <li>12. oktober 2020</li> <li>13. december 2020</li> </ol>	<p><sup>a</sup>vergelijking met hydroxychloroquine en azithromycin  <sup>aa</sup>vergelijking met hydroxychloroquine en azithromycin  <sup>aaa</sup>vergelijking met hydroxychloroquine en losartan  <sup>aaaa</sup>vergelijking met Interferon β-1A, hydroxychloroquine en remdesivir  <sup>aaaaa</sup>verschillende sub-studies  <sup>aaaaaa</sup>vergelijking met hydroxychloroquine, corticosteroids, azithromycin en tocilizumab  <sup>aaaaaaa</sup>In verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht</p>
<b>Darunavir (in combinatie met ritonavir of cobicistat)</b>	HIV-infectie	proteaseremmers	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCT04252274</li> <li>2. NCT04303299<sup>b</sup></li> </ol>	fase III	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. augustus 2020</li> <li>2. oktober 2020</li> </ol>	<sup>b</sup> In verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en favipiravir onderzocht
<b>Chloroquine</b>	malaria en ziektes zoals Reumatoïde artritis	Niet duidelijk, verandert de pH van endosomen en voorkomt virale intrede, transport en post-intrede gebeurtenissen.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCT04333732</li> <li>2. NCT04333628</li> <li>3. NCT04353336</li> <li>4. NCT04351347<sup>c</sup></li> <li>5. NCT04403555<sup>cc</sup></li> <li>6. NCT04345419<sup>ccc</sup></li> <li>7. NCT04351724<sup>cccc</sup></li> <li>8. NCT04324463<sup>ccccc</sup></li> <li>9. NCT04341727<sup>ccccc</sup></li> </ol>	Fase III en observationeel onderzoek	<p>Huang et al. (2020) hebben het effect onderzocht van chloroquine (n=10) bij in het ziekenhuis opgenomen COVID-19-patiënten in vergelijking met lopinavir/ritonavir (n = 12). Het percentage patiënten dat SARS-CoV-2-negatief werd waren iets hoger op dag 7, dag 10 en dag 14 bij de groep patiënten die chloroquine kreeg. Ook was het aandeel van CT-scan verbetering van de chloroquine-interventiegroep in vergelijking met de lopinavir/ritonavir-vergelijkingsgroep hoger op dag 10 en dag 14. Bovendien werden patiënten die met chloroquine werden behandeld eerder uit het ziekenhuis ontslagen. Ernstige bijwerkingen werden niet gemeld.</p> <p>Borba et al. 2020 (NCT04323527) presenteerde voorlopige veiligheidsresultaten van de fase IIb klinische studie met 81 volwassen patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met een ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectie. Patiënten werden toegewezen om chloroquine met hoge dosering of lage dosering chloroquine te ontvangen. Het primaire resultaat was een vermindering van de letaliteit met ten minste 50% in de groep met hoge dosering. De auteurs concluderen echter dat de voorlopige bevindingen van hun studie suggereren dat de hogere dosering niet wordt aanbevolen voor ernstig zieke patiënten met COVID-19 vanwege de mogelijke veiligheidsrisico's, vooral wanneer ze gelijktijdig worden ingenomen met azithromycine en oseltamivir. De auteurs wijzen erop dat deze bevindingen niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met niet-ernstige COVID-19.</p> <p>Onlangs heeft EMA ook aandacht gevraagd voor het risico van ernstige bijwerkingen met chloroquine en hydroxychloroquine omdat recente studies ernstige, in sommige gevallen fatale, hartritme problemen met chloroquine of hydroxychloroquine hebben gemeld, vooral bij hoge doses of in combinatie met het antibioticum azithromycine. Zoals het EMA opmerkte, gebruiken sommige klinische onderzoeken die momenteel de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. februari 2021</li> <li>2. april 2021</li> <li>3. december 2030</li> <li>4. december 2030</li> <li>5. december 2030</li> <li>6. december 2029</li> <li>7. december 2020</li> <li>8. september 2020</li> <li>9. april 2021</li> </ol>	<p><sup>c</sup>in vergelijking en combinatie met ivermectin and nitazoxanide  <sup>cc</sup>vergelijking met Ivermectin and doxycycline  <sup>ccc</sup>chloroquine, favipiravir, nitazoxanide, ivermectin, niclosamide en overige medicatie met elkaar vergeleken  <sup>cccc</sup>verschillende sub-studies  <sup>ccccc</sup>vergelijking azithromycine, hydroxychloroquine of chloroquine, interferon-β  <sup>ccccc</sup>vergelijking hydroxychloroquine, azithromycine, chloroquine</p>

onderzoeken bij de behandeling van COVID-19 hogere doses dan die worden aanbevolen voor de geautoriseerde indicaties. Hoewel bij de aanbevolen doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, kunnen hogere doses het risico op deze bijwerkingen verhogen.

<p><b>Hydroxychloroquine</b></p>	<p>malaria en autoimmuunziektes zoals Reumatoïde artritis</p>	<p>Niet duidelijk, verandert de pH van endosomen en voorkomt virale intrede, transport en post-intrede gebeurtenissen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NCT04364815</li> <li>2. NCT04345692</li> <li>3. NCT04340544</li> <li>4. NCT04329611</li> <li>5. NCT04334382</li> <li>6. NCT04342221</li> <li>7. NCT04261517</li> <li>8. NCT04331834</li> <li>9. NCT04365231</li> <li>10. NCT04315896</li> <li>11. NCT04405921</li> <li>12. NCT04372017</li> <li>13. NCT04347512</li> <li>14. NCT04371406</li> <li>15. NCT04318015</li> <li>16. NCT04391127<sup>d</sup></li> <li>17. NCT04397328</li> <li>18. NCT04328272</li> <li>19. NCT04359953<sup>dd</sup></li> <li>20. NCT04330144</li> <li>21. NCT04347980<sup>ddd</sup></li> <li>22. NCT04377646</li> <li>23. NCT04334148</li> <li>24. NCT04363450</li> <li>25. NCT04390594</li> <li>26. NCT04361461</li> <li>27. NCT04332991</li> <li>28. NCT04360759</li> <li>29. NCT04372082</li> <li>30. NCT04341441</li> <li>31. NCT04342156</li> <li>32. NCT04328285<sup>dddd</sup></li> <li>33. NCT04352933</li> <li>34. NCT04349228</li> <li>35. NCT04352946</li> <li>36. NCT04321278</li> <li>37. NCT04403100<sup>dddd</sup></li> <li>38. NCT04322123</li> <li>39. NCT04371523</li> <li>40. NCT04344379</li> <li>41. NCT04325893</li> <li>42. NCT04363203</li> <li>43. NCT04374942</li> <li>44. NCT04358081</li> <li>45. NCT04338698<sup>dddd</sup></li> <li>46. NCT04336748</li> <li>47. NCT04344444</li> <li>48. NCT04334928<sup>dddd</sup></li> <li>49. NCT04346329</li> <li>50. NCT04303299<sup>dddd</sup></li> <li>51. NCT04386070<sup>dddd</sup></li> <li>52. NCT04355052<sup>dddd</sup></li> <li>53. NCT04364022<sup>dddd</sup></li> <li>54. NCT04341727<sup>dddd</sup></li> <li>55. NCT04373733<sup>dddd</sup></li> <li>56. NCT04370262</li> <li>57. NCT04339816</li> <li>58. NCT04383717<sup>dddd</sup></li> </ol>	<p>Fase III en observationeel onderzoek</p>	<p>In een niet-gerandomiseerde studie gepubliceerd door Gautret et al. 2020 werden 36 gehospitaliseerde COVID-19-patiënten toegewezen aan hydroxychloroquine of standaardtherapieën. Het vergelijken van het aantal patiënten met negatieve PCR-resultaten in nasofaryngeale monsters toonde een significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep op de dagen 3-4-5 en 6 na opname. Het aantal patiënten met negatieve PCR-resultaten in nasofarynxmonsters die werden behandeld met hydroxychloroquine in combinatie met azithromycine in vergelijking met de patiënt die werd behandeld met hydroxychloroquine of de controlegroep, was significant verschillend op dag 3-4-5 en 6 na opname.</p> <p>Chen J et al. 2020 presenteerde resultaten van een kleine RCT met 30 patiënten. Het primaire eindpunt was een negatief conversiepercentage van COVID-19-nucleïnezuur in respiratoir faryngeaal uitstrijkje. Op dag 7 was COVID-19-nucleïnezuur van keeluitstrijkjes negatief in 13 (86,7%) gevallen in de hydroxychloroquine-groep en 14 (93,3%) gevallen in de controlegroep (P&gt; 0,05). Vier gevallen (26,7%) van de hydroxychloroquine-groep en 3 gevallen (20%) van de controlegroep hadden voorbijgaande diarree en abnormale leverfunctie (P&gt; 0,05).</p> <p>Mahevas M et al.2020 hebben aangetoond dat 20,2% van de patiënten in de hydroxychloroquine-groep overgebracht zijn naar de intensive care of stierven binnen 7 dagen versus 22,1% in de niet-hydroxychloroquine-groep. In de hydroxychloroquine-groep stierf 2,8% van de patiënten binnen 7 dagen versus 4,6% in de niet-hydroxychloroquine-groep. 27,4% en 24,1% ontwikkelden respectievelijk acute respiratory distress syndrome binnen 7 dagen. Acht patiënten die hydroxychloroquine kregen, ondervonden veranderingen in het electrocardiogram die stopzetting van de hydroxychloroquine vereisten.</p> <p>Een recent onderzoek van Lane et al. (2020) meldde ernstige hartritme problemen met hydroxychloroquine, in combinatie met het antibioticum azithromycine.</p> <p>Recente nieuwsberichten geven aan dat de grootste studie die tot nu toe met hydroxychloroquine heeft plaatsgevonden, genaamd RECOVERY, heeft geconcludeerd dat er geen gunstig effect is gevonden wanneer het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19. In deze studie werden 1542 patiënten behandeld met hydroxychloroquine en vergeleken met meer dan 3000 patiënten die standaardzorg kregen. Er was geen verschil tussen de groepen in sterfte na 28 dagen - dat kwam uit op 25,7% met het medicijn en 23,5% voor standaardzorg.</p> <p>Onlangs heeft EMA ook aandacht gevraagd voor het risico van ernstige bijwerkingen met chloroquine en hydroxychloroquine omdat recente studies ernstige, in sommige gevallen fatale, hartritme problemen met chloroquine of hydroxychloroquine hebben gemeld, vooral bij hoge doses of in combinatie met het antibioticum azithromycine. Zoals het EMA opmerkte, gebruiken sommige klinische onderzoeken die momenteel de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. mei 2021</li> <li>2. december 2021</li> <li>3. november 2021</li> <li>4. augustus 2020</li> <li>5. december 2020</li> <li>6. maart 2021</li> <li>7. februari 2020</li> <li>8. oktober 2020</li> <li>9. juni 2020</li> <li>10. oktober 2020</li> <li>11. december 20</li> <li>12. april 2022</li> <li>13. augustus 2021</li> <li>14. augustus 2020</li> <li>15. december 2020</li> <li>16. augustus 2020</li> <li>17. april 2021</li> <li>18. mei 2020</li> <li>19. juni 2021</li> <li>20. maart 2021</li> <li>21. juni 2020</li> <li>22. mei 2020</li> <li>23. juli 2020</li> <li>24. juli 2020</li> <li>25. december 2020</li> <li>26. november 2020</li> <li>27. april 2021</li> <li>28. mei 2021</li> <li>29. mei 2023</li> <li>30. juni 2020</li> <li>31. augustus 2020</li> <li>32. november 2020</li> <li>33. oktober 2020</li> <li>34. juli 2020</li> <li>35. juni 2020</li> <li>36. augustus 2020</li> <li>37. augustus 2020</li> <li>38. augustus 2020</li> <li>39. juli 2020</li> <li>40. juli 2020</li> <li>41. september 2020</li> <li>42. maart 2021</li> <li>43. augustus 2020</li> <li>44. juni 2020</li> <li>45. september 2020</li> <li>46. juli 2020</li> <li>47. april 2021</li> <li>48. juni 2020</li> <li>49. juni 2020</li> <li>50. oktober 2020</li> <li>51. mei 2021</li> <li>52. oktober 2020</li> <li>53. oktober 2020</li> <li>54. april 2021</li> <li>55. maart 2021</li> <li>56. september 2020</li> <li>57. december 2021</li> <li>58. augustus 2020</li> </ol>	<p><sup>d</sup>vergelijking met ivermectin</p> <p><sup>dd</sup>vergelijking met azithromycine en telmisartan</p> <p><sup>ddd</sup>in combinatie met dexamethasone</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking en in combinatie met lopinavir/ritonavir</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met oseltamivir en azithromycine</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking emtricitabine/tenofovir disoproxil, hydroxychloroquine, emtricitabine/tenofovir disoproxil</p> <p><sup>dddd</sup>in verschillende studie armen worden combinatie van oseltamivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en Favipiravir onderzocht</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking hydroxychloroquine in combinatie met camostat mesylate, hydroxychloroquine in combinatie met azithromycine</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met lopinavir/ritonavir</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met azithromycine en chloroquine</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking favipiravir, hydroxychloroquine, azithromycine, zinc sulfate</p> <p><sup>dddd</sup>levamisole en isopinosine in vergelijking met azithromycine en hydroxychloroquine</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma, sarilumab, baricitinib, hydroxychloroquine</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met imatinib, favipiravir, telmisartan</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking azithromycine, hydroxychloroquine of chloroquine en interferon-β</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met remdesivir, lopinavir/ritonavir en interferon β-1a)</p> <p><sup>dddd</sup>vergelijking met azithromycine, lopinavir/ritonavir</p> <p><sup>dddd</sup>in vergelijking en combinatie met hydroxychloroquine en azithromycine</p>
----------------------------------	---	--	---	---	---	---	--



			59. NCT04328467 60. NCT04345289 <sup>dd</sup> 61. NCT04356495 <sup>dd</sup> 62. NCT04324463 <sup>dd</sup> 63. NCT04315948 <sup>dd</sup> 64. NCT04365582 <sup>dd</sup> 65. NCT04308668 66. NCT04411433 <sup>dd</sup> 67. NCT04408456 68. NCT04414241 69. NCT04421664		onderzoeken bij de behandeling van COVID-19 hogere doses dan die worden aanbevolen voor de geautoriseerde indicaties. Hoewel bij de aanbevolen doses ernstige bijwerkingen kunnen optreden, kunnen hogere doses het risico op deze bijwerkingen verhogen.	59. augustus 2020 60. juni 2021 61. juli 2020 62. september 2020 63. maart 2023 64. juli 2020 65. mei 2020 66. juli 2020 67. juni 2020 68. september 2020 69. juli 2020	
<b>Interferon β-1a</b>	multiple sclerose	Immunostimulants; Interferon β stimulants	1. NCT04350671 <sup>e</sup> 2. NCT04350684 <sup>ee</sup> 3. NCT02735707 <sup>eee</sup> 4. NCT04315948 <sup>eeee</sup>	Fase III en observatieel onderzoek	Nog geen gepubliceerde resultaten gevonden. Wel is recent een onderzoek in de Lancet gepubliceerd van Hung et al. (2020) naar het effect van Interferon β-1b in combinatie met lopinavir/ritonavir en ribavirin. Deze studie laat zien dat deze combinatietherapie veilig is en effectiever is dan de behandeling lopinavir/ritonavir bij het verlichten van symptomen en het verkorten van de duur van virale uitscheiding en ziekenhuisopname. Dit onderzoek heeft plaatsgevonden bij patiënten met milde tot matige COVID-19. De studie onderstreept het belang van het doen van meer onderzoek naar deze combinatie.	1. april 2020 2. april 2020 3. december 2021 4. maart 2023	<sup>e</sup> in verschillende studiearmen interferon β-1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken <sup>ee</sup> in verschillende studiearmen umifenovir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken <sup>eee</sup> vele verschillende behandelingen vergeleken <sup>eeee</sup> in verschillende studiearmen remdesivir, interferon-β 1a, lopinavir/ritonavir en hydroxychloroquine vergeleken
<b>Tocilizumab</b>	reumatoïde arthritis juvenile reumatoïde arthritis	Immunosuppressant Interleukin 6 receptor antagonist	1. NCT04345445 2. NCT04372186 3. NCT04320615 4. NCT04356937 5. NCT04361032 6. NCT04403685 7. NCT04361552 8. NCT04330638 <sup>f</sup> 9. NCT04381936 <sup>ff</sup> 10. NCT04409262 <sup>fff</sup> 11. NCT04412772 12. NCT04423042 13. NCT04424056 <sup>fff</sup>	Fase III en observatieel onderzoek	Een retrospectieve analyse van Xu et al. (2020) laat zien dat 15 patiënten (75%) hun zuurstofopname hadden verlaagd en dat één patiënt geen zuurstoftherapie nodig had. CT-scans lieten doorzichtigheid van de longlaesie zien bij 19 patiënten (90,5%). Het percentage lymfocyten in perifere bloed, werd op de vijfde dag na behandeling weer normaal bij 52,6% (10/19). Abnormaal verhoogde CRP nam significant af bij 84,2% van de patiënten (16/19). Er werden geen bijwerkingen waargenomen. Luo et al. 2020 analyseerde retrospectief de effectiviteit van de behandeling met tocilizumab bij 15 COVID-19-patiënten (bij 8 patiënten in combinatie met methylprednisolon). De auteurs concludeerden dat tocilizumab een effectieve behandelingsoptie lijkt te zijn bij COVID-19-patiënten met een risico op cytokine-stormen.	1. oktober 2020 2. augustus 2020 3. augustus 2020 4. juni 2020 5. september 2020 6. juli 2020 7. mei 2022 8. september 2020 9. december 2020 10. juli 2020 11. december 2021 12. juni 2021 13. september 2022	<sup>f</sup> vergelijking anakinra, siltuximab tocilizumab, anakinra + tocilizumab, anakinra + siltuximab <sup>ff</sup> vergelijking lopinavir/ritonavir, corticosteroid, hydroxychloroquine, azithromycin en tocilizumab <sup>fff</sup> combinatie remdesivir plus tocilizumab onderzocht <sup>ffff</sup> vergelijking anakinra en tocilizumab als monotherapie of ieder in combinatie met ruxolitinib.
<b>Sarilumab</b>	reumatoïde arthritis	Interleukin 6 receptor antagonist	1. NCT04315298 2. NCT04327388 3. NCT04324073 4. NCT04345289 <sup>9</sup>	Fase III en observatieel onderzoek	Eerste resultaten m.b.t NCT04315298 op basis van het fase II onderdeel van de studie zijn te vinden via: <a href="https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive/">https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive/</a>	1. maart 2021 2. juli 2020 3. maart 2021 4. juni 2021	<sup>9</sup> vergelijking convalescent anti-SARS-CoV-2 plasma, sarilumab, baricitinib en hydroxychloroquine
<b>Anakinra</b>	Reumatoïde arthritis CAPS Ziekte van Still	Immunomodulator Interleukin 1 receptor antagonist	1. NCT04364009 2. NCT04362111 3. NCT04324021 <sup>h</sup> 4. NCT04330638 <sup>hh</sup> 5. NCT04424056 <sup>hhh</sup>	Fase III en observatieel onderzoek	-	1. september 2020 2. juli 2020 3. juli 2020 4. september 2020 5. september 2022	<sup>h</sup> vergelijking met e+I6mapalumab <sup>hh</sup> vergelijking anakinra, siltuximab tocilizumab, anakinra + tocilizumab, anakinra + siltuximab <sup>hhh</sup> vergelijking anakinra en tocilizumab als monotherapie of ieder in combinatie met ruxolitinib.

Bronnen t.a.v. studies:

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu D, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *NEJM*. 2020;13.  
Hung I, Lung K, Tso E, Liu R, Chung T, Chu M, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020.  
Xu X, Han M, Li T, Sun W, Dongsheng W, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab 2020. [www.chinaxiv.org/user/download.htm?id=30387&filetype=pdf](http://www.chinaxiv.org/user/download.htm?id=30387&filetype=pdf).  
Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*. 2020.  
Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2020.  
Borba M, Val F, Sampaio V, Alexandre M, Melo G, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e208857-e.  
Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. Epub 2020/03/25.  
Chen J, Liu D. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. 2020;49(1):0-.  
Mahevas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. 2020:2020.04.10.20060699.  
Lane J, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abraham M, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. 2020:2020.04.08.20054551.  
Hung, Ivan Fan-Ngai et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10238, 1695 – 1704.