

## Innovatieve Behandelingen COVID-19

### **Kernboodschap:**

We hopen allemaal dat er snel een vaccin wordt gevonden dat voorkomt dat we ziek worden. Dat kan echter nog wel enige tijd duren.

In de tussentijd doen we er alles aan om behandelingen te vinden waarmee (vooral) onze kwetsbare mensen beter en sneller herstellen van een COVID-19 besmetting.

Onze strategie daarbij is

1. het mogelijk maken van onderzoek (inmiddels € 72,5 miljoen COVID-19 breed)
2. het identificeren van innovatieve behandelingen door een onafhankelijk Adviespanel (met experts),
3. dergelijke behandelingen verder helpen waar mogelijk (bijv. € 10 miljoen inzamelen plasma) en
4. zorgen dat behandelingen zo snel mogelijk beschikbaar komen voor patiënten (bijv. Remdesivir donatie en inkoop via EU voor Nederland)

### **Doel van het project:**

Proactief stimuleren van innovatieve behandelingen in de strijd tegen het Coronavirus, deze inventariseren en de meest kansrijke behandelingen actief ondersteunen op de meest geëigende wijze.

Het gaat hierbij om een 2-ledige doelstelling:

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

### **Wat verstaan we onder kansrijke innovatieve behandelingen?**

Deze behandelingen hebben betrekking op:

- Het bevorderen dan wel versnellen van de genezing van de patiënt (bijv. antivirale behandelingen). Behandelingen die aangrijpen op het virus en de infectie zelf.
- Het tegengaan van (neven)schade en (bij)effecten bij de patiënt (bijv. symptomatische behandelingen).

Het gaat **niet** gaat over oefentherapieën e.d.

### **Stand van zaken lopende trajecten**

<p><b>Trajecten in de media, die aandacht vragen</b></p>	<p><b>Remdesivir:</b> In de media is gesproken over mogelijke tekorten omdat Trump een grote voorraad heeft opgekocht. Op dit moment speelt dit niet voor NL. We hebben een voorraad bij het RIVM door donaties van Gilead, 5.1.1c</p> <p>5.1.1c</p> <p><b>Dexamethason/corticosteroiden:</b> Met dit middel zijn in studies in UK en Limburg goede resultaten geboekt. Dexamethason is opgenomen in de behandelrichtlijn van de SWAB. Voorraad is gecheckt en er is geen melding van mogelijke tekorten in NL.</p> <p><b>Plasma:</b> Een 5.1.2e heeft publiekelijk aandacht gevraagd voor het feit dat hij geen plasma kon doneren omdat hij enkele jaren terug seks met een man heeft gehad. In Nederland geldt een wachtermijn van 4 maanden voor bloeddonthaties. Van plasma worden echter medicijnen gemaakt voor de internationale markt, en deze is conservatiever dan Nederland. Helaas moeten we ons in Nederland aan de internationale regels houden en mag je als je seks hebt gehad met een man geen plasma doneren.</p>
<p><b>Remdesivir</b></p>	<p><b>Wat is Remdesivir?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remdesivir is het eerste geregistreerde antivirale middel dat voor ernstig zieke COVID-19-patiënten ingezet kan worden. Uit onderzoek blijkt dat toediening van remdesivir bij ernstig zieke patiënten leidt tot een sneller herstel dan bij patiënten die het middel niet toegediend krijgen.</li> </ul> <p><b>Hoe werkt het?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In één van de klinische studies herstelden patiënten die remdesivir kregen 4 dagen eerder dan patiënten die een placebo kregen (11 tegenover 15 dagen). Herstel werd gedefinieerd als ontslag uit het ziekenhuis óf</li> </ul>

	<p>hospitalisatie voor alleen infectie-controle.</p> <p><i>Voor welke patiëntengroep werkt Remdesivir?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Remdesivir werkt voor ernstig zieke COVID-19 patiënten die in het ziekenhuis liggen en erg ziek zijn. Dit betreft zowel patiënten die aan de beademing liggen als patiënten die zuurstof toegediend krijgen. Het SWAB heeft een specifieke behandelrichtlijn voor patiënten in NL opgesteld.</li> </ul> <p><i>Hoeveel patiënten worden nu al behandeld met Remdesivir?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Het aantal uitgiften loopt op dit moment op, tot meer dan 10 aanvragen per dag. Dit staat in relatie tot het stijgende aantal vastgestelde besmettingen en daarmee ook het aantal ziekenhuisopnamen.</li> </ul> <p><i>Status voorraad Remdesivir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er wordt een voorraad aangehouden bij het RIVM, vanwaar het op aanvraag wordt geleverd aan ziekenhuizen in NL.</li> <li>Op dit moment is er nog genoeg voorraad om de periode tot de levering vanuit de EU-aankoop te overbruggen, dit is natuurlijk wel afhankelijk van het aantal besmettingen.</li> <li>[REDACTED] 5.1.1c</li> <li>5.1.1c [REDACTED]</li> </ul> <p><i>Wat heeft VWS gedaan om Remdesivir beschikbaar te krijgen?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VWS is al enige tijd in gesprek met de firma Gilead Sciences Nederland om remdesivir voor Nederlandse patiënten beschikbaar te maken. Dit heeft geresulteerd in twee donaties van een voorraad behandelingen door Gilead.</li> <li>Via de EU doet NL mee met inkoop Remdesivir (Veklury). Dit gaat via twee procedures, de ESI en de EU Joint Procurement. [REDACTED] 5.1.1c</li> <li>5.1.1c [REDACTED]</li> <li>5.1.1c [REDACTED]</li> <li>VWS zorgt ervoor dat de behandelingen bij RIVM komen. RIVM beheert de voorraad en registreert de uitgifte.</li> </ul> <p><i>Wat heeft u toegezegd aan de Kamer?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De Kamer wordt nader geïnformeerd wanneer er meer informatie over remdesivir beschikbaar komt.</li> </ul>
<p><b>Convalescent plasma - Sanquin</b></p>	<p><i>Wat is convalescent plasma?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Convalescent plasma is bloedplasma van herstelde patiënten en bevat neutraliserende antistoffen. Deze antistoffen kunnen uit dit plasma worden gewonnen waardoor het een geneesmiddel wordt. Een alliantie van internationale plasmageneesmiddelfabrikanten onderzoekt of een dergelijk geneesmiddel werkzaam en veilig bij de behandeling en preventie van COVID-19.</li> </ul> <p><i>Hoe werkt het?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Het werkingsprincipe is dat het de rol van het eigen afweersysteem overneemt. Doel is om antistof preparaten te gaan maken, als het blijkt dat dit nuttig is. Op dit moment zijn die data er nog niet.</li> </ul> <p><i>Hoeveel Nederlandse patiënten kunnen hier baat bij hebben?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als het plasma met antistoffen (convalescent plasma) direct aan de patiënt toegediend worden dan kunnen 50.000 patiënten behandeld worden. Of convalescent plasma direct werkzaam (en veilig) is wordt op dit moment onderzocht (studie in Rotterdam en Leiden). Er vindt nu een aanpassing van deze studie plaats.</li> <li>Als van de antistoffen uit plasma een geneesmiddel wordt gemaakt (met veel hogere concentratie antistoffen ten opzichte van convalescent plasma dat direct aan de patiënt wordt toegediend) dan kunnen 40.000 flacons worden gemaakt. Hoeveel patiënten hiermee behandeld kunnen worden is nog niet bekend omdat het klinisch onderzoek nog niet is afgerond.</li> </ul>

	<p><i>Welke acties heeft VWS verricht?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VWS heeft aan Stichting Sanquin Bloedvoorziening de opdracht verstrekt om plasma van herstelde coronapatiënten (zogenoemde convalescent plasma) grootschalig in te zamelen. Hier draagt VWS €10 miljoen aan bij.</li> <li>• Eind juli heeft Sanquin een extra oproep gedaan aan ex-corona patiënten om plasma te doneren.</li> <li>• Mocht uit klinisch onderzoek blijken dat de antistoffen werkzaam zijn, dan zal de dochteronderneming van Sanquin, Sanquin Plasma Products BV (SPP), de productie van dit geneesmiddel ter hand nemen. SPP is aangesloten bij de genoemde (internationale) alliantie.</li> </ul> <p><i>Hoe ver is het onderzoek nu?</i></p> <p>Er lopen momenteel wereldwijd meer dan 100 plasma studies. In geen enkele wordt er vóóraf gekeken naar antistoffen bij de patiënt. Nederland loopt voorop en heeft als eerste kunnen aantonen dat de meeste patiënten in het ziekenhuis al zelf antistoffen aanmaken. Dat betekent een nieuwe wetenschappelijke uitdaging en voor de wetenschappers een redesign/bijsturing van de studie naar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) specifiek richten op mensen die zelf geen antistoffen aanmaken</li> <li>b) toedienen van plasma op een eerder tijdstip in de ziekte. Denk daarbij aan patiënten die na een aantal dagen ziekte niet vanzelf lijken te genezen, maar nog niet zijn opgenomen in een ziekenhuis. Ook mensen die al kwetsbaarder zijn en dus een grotere kans hebben om alsnog opgenomen te worden, zouden daarvoor in aanmerking kunnen komen.</li> </ol> <p>Onderzoek is mede mogelijk door ZonMw COVID-19 programma. Tijdpad: Nederland loopt inhoudelijk voorop, maar de switch naar het includeren van andere type patiënten naar 1-10 dgn ziek betekent voor de resultaten van de studie 3 maanden terug in de tijd.</p> <p><i>Wat betekent dit voor de Sanquin plasma inzameling:</i></p> <p>De opdracht die we aan Sanquin hebben gegeven om plasma van COVID-19 patiënten in te zamelen (ook om er later mogelijk een geneesmiddel uit te kunnen bewerken) loopt gewoon door. Ook al is het alleen maar voor patiënten die zelf slecht antistoffen aanmaken.</p> <p><i>Hoeveel dosis medicijnen kunnen we ermee maken?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convalescent plasma: 100.000 eenheden (en daarmee 50.000 behandelingen) of: Geneesmiddel met antistoffen (H-Ig): 40.000 flacon</li> <li>• Als uit onderzoek blijkt dat neutraliserende antistoffen werkzaam zijn, dan is de verwachting dat van het ingezamelde convalescent plasma zoveel mogelijk geneesmiddelen wordt geproduceerd, omdat de concentratie aan antistoffen in geneesmiddelen veel hoger is (7x hoger) dan convalescent plasma direct aan de patiënt toedienen.</li> </ul> <p><i>Moet het voor toediening ook nog langs de EMA?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De conceptaanvraag van de Alliantie voor Europa wordt afgestemd met de EMA. De fabrikanten aangesloten bij deze Alliantie, waaronder SPP, zullen bij registratie van dit geneesmiddel moeten voldoen aan de afspraken die zijn gemaakt tussen de Alliantie en EMA.</li> <li>• EMA is er nog niet over uit of de landen daarna nog apart moeten melden bij de EMA. Wel moet SPP voor het CBG nog aantonen dat zijn product niet anders is dan die van de Alliantie.</li> </ul> <p><i>Wanneer zou dat medicijnen gereed kunnen zijn?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij positieve klinische data en ontbreken van een vaccin is de verwachting dat de registratieautoriteiten overgaan tot een versnelde procedure. Dan zou dat tot een registratie in Q2/3 2021 kunnen leiden.</li> </ul>
<b>BCG-vaccin</b>	<p><i>Wat is het BCG Vaccin?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het BCG-vaccin wordt primair ingezet tegen tuberculose.</li> </ul>

	<p><i>Hoe werkt het?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Het vaccin beschermt niet direct tegen het Coronavirus, maar kan bijdragen aan een milder verloop van de ziekte en/of minder ernstige infectie. Achterliggend idee is dat het vaccin het immuunsysteem 'activeert' waardoor het beter werkt tegen het Coronavirus.</li> </ul> <p><i>Welke acties van VWS lopen?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>We hebben de Gezondheidsraad (GR) gevraagd te adviseren over het aanbieden van BCG-vaccinatie bij COVID-19. De GR heeft op 16 juli een rapport uitgebracht waarin zij aangeeft hier nu nog geen uitspraak over te kunnen doen. De GR adviseert lopend onderzoek af te wachten en nader onderzoek te doen naar de veiligheid en de toepassing bij kwetsbare ouderen.</li> <li>VWS heeft in juli de onderzoekers van het Radboudumc en UMC Utrecht gevraagd om dit extra urgente onderzoek zsm te starten, op basis van de resultaten van eerdere studies. Hiervoor hebben we zojuist 8,5 miljoen euro beschikbaar gesteld - via ZonMw.</li> <li>Het onderzoek wordt door een unieke samenwerking van RadboudUMC en UMC Utrecht uitgevoerd met 7 UMCs, en 7 SANTEON-ziekenhuizen en trombosediensten, waarbij wordt gekeken of het BCG-vaccin kwetsbare ouderen beter beschermt tegen een ernstige infectie met het Coronavirus.</li> <li>Voor de 1<sup>e</sup> fase van het onderzoek heeft VWS 5 miljoen beschikbaar gesteld. De 1e fase loopt van augustus tot eind 2020. De tweede fase wordt afhankelijk van de uitkomsten van fase 1 wel/niet gefinancierd (3,5 miljoen)</li> <li>VWS heeft dit voorjaar een voorraad BCG-vaccins uit Denemarken ingekocht. Een dergelijke aankoop draagt risico omdat er nog onderzoek wordt gedaan naar de werking van het vaccin tegen de effecten van Covid-19, maar het verschaft Nederland de mogelijkheid om bij te dragen aan een betere bescherming van zorgverleners en ouderen. Deze voorraad wordt nu ingezet voor het onderzoek dat zojuist is beschreven.</li> </ul> <p><i>Wat heeft u toegezegd aan de Kamer?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De Kamer wordt op korte termijn geïnformeerd over het vervolg</li> </ul>
<p><b>Dexamethason/ corticosteroiden</b></p>	<p><i>Wat is dexamethason?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethason is een ontstekingsremmer (bijnierschorshormoon - corticosteroid) die wordt gebruikt bij patiënten met bijvoorbeeld ernstige astma of kanker.</li> </ul> <p><i>Hoe werkt het?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bijnierschorshormonen remmen ontstekingen en overgevoeligheidsreacties. Ze zijn ook nodig om energie, mineralen en zouten vrij te maken en op te slaan. De werking van dexamethason is divers. Het verbetert ook de eetlust en vermindert vermoeidheid.</li> <li>Onderzoekers van de universiteit van Oxford claimen dat ook ernstig zieke coronapatiënten baat hebben bij het geneesmiddel. Het medicijn zou hun overlijdenskans terugdringen.</li> <li>Ook in het Zuyderland Ziekenhuis (Sittard-Geleen) zijn goede studieresultaten geboekt met corticosteroiden (in dit geval: methylprednisolon) bij COVID-19. Dit zijn echter resultaten van niet-gerandomiseerd onderzoek en resultaten zijn dan ook moeilijker te interpreteren (ook volgens analyse van expert 5.1.2e). Er lopen wereldwijd meerdere studies dus de bewijsvoering zal naar verwachting steeds sterker worden.</li> <li>In het onderzoek van Zuyderland werd ook gekeken naar de (aanvullende) werking van tocilizumab, een antiviraal middel. Er lopen momenteel ook nog andere – wel gerandomiseerde – studies naar tocilizumab, daarover zal binnenkort meer duidelijkheid komen.</li> </ul> <p><i>Welke acties heeft VWS verricht?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VWS heeft de voorraad van Dexamethason gecheckt (gemeld bij radar tekorten monitor geneesmiddelen). De voorraad in Nederland is op orde.</li> <li>VWS heeft het voorgelegd aan Adviespanel Innovatieve Behandelingen. Het</li> </ul>

	<p>adviespanel vindt de resultaten tot nu toe zeer overtuigend en geeft aan dat veel klinische studies een vergelijking met dexamethason moeten gaan maken. Duidelijke richtlijnen bij het gebruik zijn van belang.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De WHO gaat haar klinische richtlijnen voor de behandeling van covidpatiënten aanpassen na hoopvolle resultaten van een proef met dexamethason. De klinische richtlijnen zijn gericht op artsen en andere medici om hen te informeren over de beste aanpak van een ziekte.</li> <li>• In Nederland heeft de SWAB het gebruik van dexamethason opgenomen in haar behandelrichtlijn COVID-19.</li> </ul> <p><i>Wat heeft u toegezegd aan de Kamer?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U heeft hier (nog) niets op toegezegd.</li> </ul>
<b>SWAB</b>	<p>De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), vertegenwoordigd door een werkgroep van experts, stelt een advies op dat leidend is in de medicamenteuze behandeling van COVID-19. De SWAB onderzoekt permanent of er nieuwe (internationale) wetenschappelijke inzichten zijn die het advies moeten veranderen. Op basis van dit advies kan een ranking gemaakt worden van behandelingen die ontsloten moeten worden voor de Nederlandse patiënt.</p>

#### Adviespanel Innovatieve Behandelingen:

- Op 26 juni is het Adviespanel gestart, onder voorzitterschap van 5.1.2e 5.1.2e, met vertegenwoordigers van de NFU, de FMS, en de CCMO, ondersteund door ZonMw. Ton de Boer van het CBG heeft tijdens de vergadering op 4 augustus laten weten dat hij zich terugtrekt uit het Adviespanel omdat hij moeite heeft met de dubbelrol die hij voelt door deelname aan panel: enerzijds mede adviseren over 'kansrijkheid' en anderszins de onafhankelijkheid van het CBG en het feit dat ze de handen vrij moeten houden voor latere beoordeling. Er wordt nog met het CBG gesproken wie hun plek in het panel eventueel zou kunnen innemen.  
Het panel is inmiddels 3x samengekomen. De vergaderfrequentie is afhankelijk van het aantal vraagstukken ingebracht door VWS en/of leden.
- Het panel stelt geen formele adviezen op, maar formuleert standpunt en advies in beknopte verslagen. Het Adviespanel wordt bij beoordeling en advies verzocht rekening te houden met kwetsbare groepen waaronder ouderen en het tijdspad om een innovatieve behandeling naar deze patiënten te krijgen.
- Op de onderwerpen cytokines, dexamethason, remdesevir en First Health Pharmaceuticals (FHP) houdt het panel een vinger aan de pols. FHP ontwikkelt geen vaccins, maar antivirale middelen. Ze richten zich op menselijke enzymen die door virussen gebruikt worden voor hun replicatie. Bij een snelle doorontwikkeling hoopt FHP over een aantal maanden een medicijn te hebben dat behalve het virus ook de Covid-19 gerelateerde problemen behandelt. Vanuit het Adviespanel is geadviseerd om contact te leggen met het CBG voor wetenschappelijk advies. Dit is gebeurd. Gebruik van vitamine C (op IC's) is besproken: geen actie vanuit VWS nodig, er loopt een studie.