



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

Min MZS  
(ter info aan MinVWS)

Deadline: zsm

Directie Geneesmiddelen  
en Medische Technologie

Ontworpen door

5.1.2e 5.1.2e (5.1.2e)  
5.1.2e

T  
M 06 5.1.2e

5.1.2e @minvws.nl

*Aunond* 5.1.2e 9/2

Datum Document

## nota

(ter beslissing)

Nanogam met anti-covid antistoffen

Kenmerk  
1824617-218118-GMT

Bijlage(n)

OGCZ  
dig.  
akb

### 1 Aanleiding voor deze nota

Er is een aantal batches Nanogam geproduceerd waarin Covid-antilichamen aanwezig zijn. U wordt verzocht akkoord te gaan om de route van een ontheffing in gang te zetten zodat de al beschikbare batches zo snel mogelijk formeel kunnen worden ingezet bij patiënten die daarvoor in aanmerking komen.

### 2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

#### Status Product

Nanogam is een bestaand geregistreerd geneesmiddel, dat wordt bereid uit donorplasma. Nanogam bevat immunoglobulinen ('antilichamen' (afweerstoffen) genoemd; dit zijn normale bestanddelen van het menselijk bloed). Antilichamen helpen het lichaam infecties te bestrijden. Nanogam wordt gebruikt om de hoeveelheid antilichamen in het bloed te verhogen als een patiënt te weinig antilichamen heeft, of als de patiënt extra antilichamen nodig heeft voor de behandeling van bepaalde ziekten.

Sanquin Plasma Products (SPP) is de fabrikant en handelsvergunninghouder van Nanogam. Op verzoek van VWS heeft SPP Nanogam geproduceerd van plasma van patiënten die een Covid infectie hadden doorgemaakt (de aanwezigheid van Covid antilichamen was aangetoond in het plasma). Deze batches Nanogam worden eigenlijk geproduceerd uit een subset van de normale donoren, middels het normale geregistreerde productie- en controleproces. In deze batches Nanogam zitten naast het gewone spectrum aan antilichamen in ieder geval ook zeker antilichamen tegen COVID-19. Deze batches zouden dan als off-label gebruik kunnen worden ingezet ter behandeling van COVID-19 bij kwetsbare patiënten die zelf niet voldoende



antilichamen aanmaken.

In tegenstelling tot eerdere informele signalen, is het College Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) van mening dat deze batches een ander product zijn dan Nanogam. Het is daarom in juridische zin volgens het CBG niet mogelijk om te spreken van een off-label toepassing van een geregistreerd product (Nanogam). Deze batches worden in deze nota verder aangeduid met 'Nanogam-COVIg'. Nanogam-COVIg is daarmee volgens het CBG een niet-geregistreerd geneesmiddel. SPP heeft al 2 batches Nanogam-COVIg geproduceerd (~8000 eenheden), deze liggen klaar om gebruikt te worden.

Het oorspronkelijk plan was om Nanogam-COVIg (als een off-label toepassing van Nanogam) toe te passen in lijn met een advies van de onafhankelijke werkgroep van behandelaren (onder voorzitterschap van Peter te Boekhorst, internist-hematoloog/transfusiespecialist Erasmus MC). De minister van VWS is begin november hiervoor ook op werkbezoek geweest bij Sanquin. Vanwege de stelling van het CBG moet daarvoor nu een andere route worden gekozen.

#### Advies Indiciestelling: voor welke patiënten?

De werkgroep van deskundigen onder leiding van 5.1.2e heeft een onderbouwing geleverd voor welke patiënten Nanogam-COVIg mogelijk een uitkomst biedt. Toen dit advies naar buiten kwam heeft de Federatie Medische Specialisten (FMS) hier in de media negatief op gereageerd. Naast inhoudelijke verschillen van inzicht met de werkgroep vonden zij dat zij ook geconsulteerd hadden moeten worden. Vervolgens is een traject gestart om te proberen de werkgroep van deskundigen en de FMS op één lijn te krijgen zodanig dat er een breed gesteunde lijn voor inzet van de middelen zou komen. Op deze manier zou inzet van een schaars middel goed geborgd worden. Dit bleek zeer stroperig te verlopen. VWS heeft hier ook het initiatief genomen om de voorzitter van het ZonMW-COVID onderzoeksprogramma hierin te laten bemiddelen. Helaas zonder klinkend resultaat. Situatie is nu dat de FMS zich niet achter het advies van de werkgroep van deskundigen schaart maar dat de leden van de werkgroep wel ondersteund worden door hun wetenschappelijke verenigingen. Daarom is de conclusie van VWS dat we op basis van het huidige aangepaste advies van de werkgroep van deskundigen moeten voortbouwen. Dit hele proces heeft helaas wel voor de nodige vertraging gezorgd.

De door de werkgroep voorlopig voorgestelde indicatie is "profylaxe na hoog-risico contact (post-expositie profylaxe)". De volledige voorlopige indicatie staat in bijlage. Deze indicatie wil men nog laten autoriseren door de relevante beroepsverenigingen.

#### Hoe verder

Het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel is toegestaan in een klinisch onderzoek, maar het hierboven beschrevene is geen klinisch onderzoek in de zin van de WMO. Daarvoor zou het hierboven beschrevene verder geprotocolleerd moeten worden. Dit kost tijd (o.a. klinische studieprotocol opstellen, goedkeuring van ethische commissie).

Een andere optie is om Nanogam-COVIg via ministeriële ontheffing (art. 40 lid 3 onder g Geneesmiddelenwet) aan SPP toe te laten in Nederland. Hiermee

**Directie** Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1824617-218118-GMT



wordt een ontheffing verleend aan een rechtspersoon om een geneesmiddel op de markt te brengen dat de verspreiding van een ziekteverwekker kan tegengaan voor een bepaalde periode (zo'n ontheffing wordt nu bijv. ingezet voor het op voorraad houden van ongeregistreerde producten voor incidenteel gebruik, zoals antigif voor slangenbeten, door het RIVM).

De voorgestelde voorlopige indicatie draagt naar verwachting bij aan het tegengaan van de verspreiding van de ziekteverwekker. Zo'n ontheffing zou dan aan SPP worden verleend voor een beperkte tijd, en alleen voor Nanogam-COVig. Nanogam-COVig zou dan wel middels het advies van de werkgroep toegepast kunnen worden. Een arts kan dan het product bij SPP opvragen en toepassen voor specifieke patiëntengroepen. Voorwaarde is dan wel dat het gebruik en de medische resultaten worden gevolgd in de praktijk. Daarmee wordt een vorm van observationeel onderzoek ingericht. Het geheel wordt begeleid door een onafhankelijke commissie vanuit ZonMW.

Het zou de eerste keer zijn dat zo'n ontheffing wordt verleend aan een andere partij dan het RIVM. Eerder zijn er verzoeken ontvangen van firma's of groothandels om in aanmerking te komen voor een dergelijke ontheffing, maar die zijn altijd afgewezen met het argument dat deze ontheffing alleen bedoeld is voor het RIVM in het kader van publieke gezondheid. Redenen om voor dit product nu te kiezen voor SPP en de distributie niet via het RIVM te laten verlopen zijn:

- Het product is in Nederland gemaakt, ligt bij de Nederlandse fabrikant en wordt alleen in Nederland toegepast.
- Als het vanuit SPP naar het RIVM moet, dan loopt dit extra vertraging op. RIVM moet een proces van distributie richting ziekenhuizen inrichten, dat kost tijd.
- SPP heeft dit product op verzoek van VWS gemaakt, VWS wil dat het nu zo snel mogelijk wordt ingezet.

We moeten er rekening mee houden dat een 3<sup>e</sup> partij bezwaar maakt tegen de ontheffing aan SPP. De hierboven genoemde redenen (toepassing alleen in kader pandemie, snelheid van distributie) is dan het antwoord. Dat is juridisch niet waterdicht, maar vanuit het belang van de patiënt wel te rechtvaardigen.

Een andere verkende route om een niet-geregistreerd geneesmiddel toe te kunnen passen is levering op artsenverklaring (artikel 3.17 of 3.17a van de Regeling Geneesmiddelenwet. Voor de eerste optie (art 3.17) is per patiënt toestemming van IGJ nodig. Dit is een tijdrovend en arbeidsintensief proces en alleen geschikt voor kleine patiënten aantallen. Deze route heeft niet de voorkeur van IGJ. De tweede optie (3.17a, generieke toestemming voor artsenverklaring) is ingericht als een oplossing om een tekort op te vangen ("als er op de Nederlandse markt geen geschikt alternatief voorhanden is"). In deze situatie is geen sprake van een tekort, patiënten kunnen wel behandeld worden. Maar we willen een extra mogelijkheid bieden om patiënten te behandelen.

U wordt verzocht akkoord te gaan om de route van noodontheffing (d.w.z. ministeriele ontheffing aan SPP) in gang te zetten zodat de al beschikbare batches zo snel mogelijk formeel kunnen worden ingezet in lijn met het advies van de werkgroep.

Dit betreft dan batches die gebruikt kunnen worden in bepaalde klinische onderzoeken en batches die voor individuele patiënten kunnen worden ingezet.

**Directie** Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1824617-218118-GMT





Nota bene: inmiddels is er al wel 7 maal een uitgifte van het middel gedaan op dringend verzoek van een behandelend arts. Als u akkoord gaat, dan wordt de ontheffing opgesteld en ontvangt u deze vanuit WJZ.

**Directie** Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1824617-218118-GMT

### 3 Samenvatting en conclusies

Zie punt 2.

### 4 Draagvlak politiek

Er is breed politiek draagvlak om alles op alles te zetten om bewezen veilige en effectieve therapieën tegen COVID-19 beschikbaar te maken. Met dit advies kiest u ervoor om die beschikbaarheid te waarborgen. Deze batches liggen al klaar in Nederland, u wilt ze zo snel mogelijk inzetten.

### 5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie

Er is breed politiek draagvlak om alles op alles te zetten om bewezen veilige en effectieve therapieën tegen COVID-19 beschikbaar te maken. Met dit advies kiest u ervoor om die beschikbaarheid te waarborgen.

### 6 Financiële en personele gevolgen

Voor het inzamelen van het bloedplasma, en het produceren van de eerste batch Nanogam-COVIg heeft VWS een bijdrage geleverd van € 5.1.2b. Er wordt nu een aanvullende opdracht verleend voor het produceren van een volgende batches ter waarde van € 5.1.2b. Daarnaast wordt een opdracht verstrekt voor het inrichten en het uitvoeren van de distributie, ter waarde van € 5.1.2b.

### 7 Juridische aspecten en haalbaarheid

Bij het verlenen van een ontheffing aan Sanquin verschuift op grond van artikel 41 van de Geneesmiddelenwet de aansprakelijkheid voor schade aan de gezondheid van personen naar de Staat. Andere fabrikanten of groothandelaren kunnen zich in de toekomst beroepen op het gelijkheidsbeginsel als zij ook een ontheffing wensen. Het is afhankelijk van de omstandigheden dan of dat zal slagen. Deze ontheffing kan verantwoord worden in het kader van de pandemie.

### 8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)

Met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is besproken dat we deze route van noodtoelating overwegen. WJZ heeft meegelezen op deze nota.

### 9 Gevolgen administratieve lasten

N.v.t.

### 10. Toezeggingen

Er worden geen nieuwe toezeggingen gedaan of oude toezeggingen afgedaan.

### 11. Fraudetoets

N.v.t.

5.1.2e, 5.1.2e, (5.1.2e)

5.1.2e



**Directie** Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1824617-218118-GMT



### **Volledige voorlopige indicatie van de werkgroep:**

#### **Profylaxe na hoog-risico contact (post-expositie profylaxe)**

- Definitie hoog-risico contact:
  1. Verblijf in ruimte met een persoon die in besmettelijke fase is en geen adequate beschermingsmiddelen toepast; langer dan 15 minuten op afstand minder dan 1,5 meter.
  2. Direct contact (zoals zoenen, in gezicht hoesten) met persoon in besmettelijke fase, ook korter dan 15 minuten.
- Toediening van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 dient binnen 1 week na het hoog-risico contact te hebben plaatsgevonden. Op het moment van toedienen dienen er geen ziekteverschijnselen aanwezig te zijn. De periode van 1 week is arbitrair maar lijkt praktisch gezien het meest logisch (expert opinion).
- Het bewijs op effectiviteit van Nanogam met antistoffen tegen COVID-19 in deze setting is voorsnog niet voor handen en rechtvaardigt een observationele studie. De haalbaarheid van een dergelijke studie wordt ge-exploreerd.
- Gezien de effectiviteit van specifieke immunoglobulinen en IVIG bij andere virale infecties in deze setting, is het belangrijk om naast het verkrijgen van een definitief bewijs in een klinische studie om de mate van effectiviteit exact te bepalen, in parallel de bestaande risicogroepen vooronderstelde bescherming te bieden uit beginselen van veiligheid van het product, huidige beschikbaarheid en huidig besmettingsrisico in de populatie voor de door de werkgroep vooraf gedefinieerde patiëntencategorieën.

**Directie** Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1824617-218118-GMT