

To: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @minvws.nl]
Cc: 5.1.2e 5.1.2e @cellsus.com]; 5.1.2e 5.1.2e @cellsus.com]; 5.1.2e 5.1.2e @chello.nl]
From: 5.1.2e
Sent: Fri 1/13/2023 1:02:20 PM
Subject: Re: Update IGJ - Ontwikkeling Transmucosale/sublinguale Lidocaine als anti-inflammatoire behandeling voor patiënten met Long-Covid
Received: Fri 1/13/2023 1:02:37 PM

Beste 5.1.2e

Hoop alles goed met je. Hou inderdaad graag contact over de voortgang van de Transmucosale Lidocaine behandeling aan onze kant en het door jou genoemde voornemen aan jullie kant om - zoals je schrijft - met specifieke kennisvragen aan de slag te gaan tbv meer inzicht in het ziektebeeld, en - op basis daarvan - te kijken welke behandelingen nu al kunnen worden ingezet.

Vraag: Hoe kunnen we ervoor zorgen dat ons NL initiatief compleet met onderliggende hypothese, een concrete, eenvoudig toepasbare behandeling obv bestaand medicament en opvallende klinische resultaten / observaties juist bij deze enorme Unmet Medical Need hierbij niet (door zonMw) over het hoofd wordt gezien?

Zou je ons bij de hiervoor verantwoordelijkheden bij ZonW kunnen introduceren? Andere suggesties?

Veel dank alvast voor de te nemen moeite. Voor nu goed weekend

Hartelijke groet,

5.1.2e

On Tue, 20 Dec 2022 at 16:08, 5.1.2e <5.1.2e @minvws.nl> wrote:

Beste 5.1.2e

Dank voor je mail, fijn dat je ons op de hoogte houdt van jullie vorderingen. Het voornemen om de data binnenkort te publiceren is natuurlijk heel mooi, dat genereert vanzelf aandacht voor jullie onderzoek.

Zoals je misschien hebt gezien in communicatie richting de Tweede Kamer zet de minister zich ook in voor post Covid. Er is inmiddels een inventarisatie gaande vanuit ZonMw om gericht met kennisvragen aan de slag te gaan om zowel meer inzicht te krijgen in het ziektebeeld en de onderliggende biologie, maar ook om te kijken welke behandelingen nu al ingezet kunnen worden. Mogelijk kunnen jullie te zijner tijd ook participeren in dit programma.

Ik begrijp uit je verhaal dat jullie ook de benodigde stappen zetten richting klinisch onderzoek. Ons advies daarbij is natuurlijk om naast met de CCMO ook contact op te nemen met het CBG.

Je vraag aan ons lijkt zich toe te spitsen op de behandeling van patiënten nu al mogelijk te maken door middel van off label gebruik. Zoals je weet laat het ministerie zich niet uit over de inzet van behandelingen, dat is echt aan de beroepsgroep. Wat betreft het mogelijk maken van off label gebruik, dit is aan de IGJ, maar uit onderstaande mail maak ik op dat jullie ook daar al je weg hebben gevonden.

Ik lees je mail dus vooral in de zin van ons op de hoogte houden, de vragen die je stelt liggen bij andere instanties. Mocht je toch een concrete vraag aan ons hebben dan hoor ik dat natuurlijk graag.

Met vriendelijke groet, en vast fijne feestdagen gewenst,

5.1.2e



5.1.2e

Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie | Innovatie en Leveringszekerheid

[Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport](#) |

Parnassusplein 5 | 2511 VX | Den Haag | Postbus 20350 | 2500 EJ | Den Haag |

↑ 06 5.1.2e 5.1.2e @minvws.nl

5.1.2e

06

5.1.2e

5.1.2e

@minvws.nl |

Van: 5.1.2e <5.1.2e @cellsus.com>

Verzonden: vrijdag 16 december 2022 15:05

Aan: 5.1.2e <5.1.2e @minvws.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e @minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @minvws.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @chello.nl> 5.1.2e 5.1.2e @cellsus.com> 5.1.2e <5.1.2e @cellsus.com>

Onderwerp: Fwd: Update IGJ - Ontwikkeling Transmucosale/sublinguale Lidocaine als anti-inflammatoire behandeling voor patiënten met Long-Covid

Beste 5.1.2e

Zie onder voor de eerder dit jaar toegezegde update voor de Inspectie / IGJ mbt de ontwikkeling van Lidocaine Transmucosaal/ Sublinguaal (*lymphatic targeting*) als behandeling van Long-Covid. In de bijlage van deze update tref je het *Frontiers in Immunology* manuscript (submitted) aan wat we in ons laatste gesprek aankondigden. Intussen wordt met een groeiend team gewerkt aan voorbereiding confirmatory trial(s) in Long Covid in 2023 en zijn er meer data uit de case serie beschikbaar. Onze eerste prioriteit is om zsm te starten met dit bevestigende klinisch onderzoek bijvoorkeur door het ontwikkelde doseringsschema direct in een RCT te brengen na afstemming met Scientific advisors en CBG/EMA.

Het is tevens het voornemen om het CCMO protocol wat reeds klaar lag, en waarin meerdere ziekenhuis als clinical site wilden participeren - indien de Omicron wave afgelopen jaar tot veel ziekenhuisopnames zou leiden - ook bij de METC in te dienen. Dit om in het geval dat een volgende variant wel / alsnog tot ernstige morbiditeit leidt klaar te staan en geen kostbare tijd te verliezen.

Het zal niet verbazen dat we nog immer de ontwikkeling bij voorkeur persoonlijk toelichten bij het ministerie en het panel. Op basis van de voortgang, de actualiteit en impact van het onderwerp en de klinische observaties, lijkt een uitnodiging hiertoe op zijn plaats en de tijd hiervoor rijp. Aub derhalve nog niet doorsturen.

Dank alvast voor jullie moeite om hiervan kennis te nemen.

Hoor graag weer,

5.1.2e

Met vriendelijke groet,

Begin doorgestuurd bericht:

Van: 5.1.2e <5.1.2e@cellsus.com>

Onderwerp: Update IGJ - Ontwikkeling Transmucosale/sublinguale Lidocaine als anti-inflammatoire behandeling voor patiënten met Long-Covid

Datum: 13 december 2022 om 19:16:35 CET

Aan: 5.1.2e @igj.nl

Kopie: 5.1.2e <5.1.2e@chello.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@cellsus.com>, 5.1.2e @gmail.com, 5.1.2e @erasmusmc.nl

Geachte 5.1.2e

Naar aanleiding van het recente contact van uw 5.1.2e met 5.1.2e over de repurposing van Lidocaïne als anti-inflammatoire therapie obv de Nederlandse farmacologische vinding van Hasan et al., berichten wij u hierbij over de voortgang. Per separaat bericht worden ook de minister en het ministerie van VWS, inclusief het Panel Innovatieve Behandelingen Covid-19, geïnformeerd.

5.1.2e zijn in 2019 een samenwerking aangegaan op basis van de hypothese dat P2X7-receptor gemedieerde systemische en weefselspecifieke (hyper)inflammatie een onderschatte rol speelt bij meerdere acute en chronische (immunologische) aandoeningen [1], en dat het wereldwijd toegepaste lokale anestheticum Lidocaïne deze pathologische immuunreactie zou kunnen remmen.

Essentie van het project was de ontwikkeling van een toedieningsmethode voor Lidocaïne waarmee de beruchte toxiciteit bij systemische toediening voorkomen zou kunnen worden. Het is de toxiciteit van het middel die (brede) inzet tot dan toe voor dit doel verhinderde. Hiertoe zijn achtereenvolgens subcutane (2019), transdermale (2020) en transmucosale/sublinguale (v.a. 2021) formuleringen off-label ingezet. Het oogmerk is therapeutische concentraties in het immuunsysteem/de lymfeklieren te realiseren terwijl de plasmaspiegel laag blijft (*lymphatic targeting*).

Begin mei 2022 zijn de opvallende eerste observaties met sublinguale Lidocaïne therapie bij patiënten met ernstige Long-Covid onder de aandacht van IGJ en het ministerie gebracht. Eerder hadden wij al onze resultaten [2] bij patiënten met ernstige acute Covid gemeld.

Guidance is gevraagd hoe om te gaan met het toenemende aantal verzoeken om off-label behandeling van zowel patiënten als artsen. Het advies bevestigde de mogelijkheid om volgens de regelgeving patiënten off-label te behandelen en benadrukte het belang om zo snel als mogelijk te starten met de voorbereiding van bevestigend klinisch onderzoek. Bijgaand doen wij u het manuscript [3] toekomen over de eerste resultaten/observaties bij long Covid en de onderliggende hypothese als verklaring voor de waarnemingen. Het manuscript is ingestuurd naar *Frontiers in Immunology*, uiteraard met versnelde publicatie als doel. Ondanks de enorme *unmet medical need* op globale schaal zal dit nog tijd nemen. Parallel werken we aan het CCMO protocol voor een bevestigend onderzoek.

Belangrijk is er nogmaals op te wijzen dat het aantal verzoeken van patiënten voor behandeling verder toeneemt. Tot heden zijn de ervaringen van de patiënten uit de case serie mede door ons uitdrukkelijke verzoek deze niet te delen, buiten de social- en andere media gebleven. Vanwege de media aandacht voor het onderwerp en de aanstaande publicatie zal het evenwel een kwestie van tijd zijn dat de ontwikkeling breed bekend raakt. Intussen is ook met enkele zorginstellingen contact naar aanleiding van vragen van patiënten en artsen over mogelijkheden om de therapie zoals die door Cellus wordt ontwikkeld off-label in te kunnen zetten voor ernstige patiënten bij een eventuele toestroom.

Vanuit Cellus Immunology, primair opgericht voor de financiering en uitvoering van formeel klinisch onderzoek t.b.v.. registratie van lidocaïne als ontstekingsremmer, overwegen we deze instellingen te ondersteunen met onze inzichten en kennis van de Nederlandse regelgeving. Wij kunnen de instellingen hiertoe de documenten om de voortgang op gestructureerde wijze te monitoren ter beschikking stellen. Een en ander zoals dit ook in de case serie is gedaan met een *informed- en questionnaire consent* procedure. Dit zou naast de data uit de RCTs belangrijke *supportive data* kunnen opleveren tbv de ontwikkeling en beoogde registratie.

De IGJ heeft zich nog niet uitgesproken over het off-label toepassen in een grotere groep patiënten met dringende hulpvraag, in de tijd dat het tijdrovende klinisch registratieonderzoek wordt voorbereid en uitgevoerd. Graag zouden wij daarom de guidance van de IGJ vernemen alvorens hier een definitieve positie over in te nemen.

Eerder was het ministerie nog niet niet zover om ons in de gelegenheid te stellen de eerste resultaten persoonlijk toe te komen lichten. Naar verwachting zal dit met het ter publicatie aangeboden manuscript en de toenemende roep vanuit de maatschappij anders zijn.

Mochten er vragen of onduidelijkheden zijn of behoefte aan aanvullende informatie, dan horen wij dat graag direct.

Wij zijn voornemens u op de hoogte te houden van de diverse ontwikkelingen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e 5.1.2e

5.1.2e 5.1.2e

[1] [The Potential of Purinergic Signaling to Thwart Viruses Including SARS-CoV-2](#)

[2] <https://link.springer.com/article/10.1007/s11302-021-09814-6>

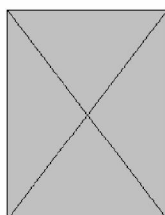
[3] Zie bijlagen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

T : 06 - 5.1.2e

M : 5.1.2e [@cellsus.com](mailto:5.1.2e@cellsus.com)



Met vriendelijke groet,

With kind regards,

5.1.2e

+31 5.1.2e
5.1.2e @cellsius.com
www.cellsius.com

