

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Deadline:

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Geneesmiddelen en Med.
Technologie
Team A

Ontworpen door

(10)(2a)

(10)(2a)

(10)(2a) @minvws.nl

Datum

25 oktober 2020

Kenmerk

Zaaknummer

nota

(ter beslissing)

Paraaf directeur

1 Aanleiding voor deze nota

Onderzoekers van het Amsterdam UMC hebben een onderzoeksvoorstel gedaan om de effectiviteit van de immunoglobulines (gemaakt door Sanquin, eigendom VWS) te toetsen in een populatie van kwetsbare ouderen in het verpleeghuis (zie bijlage). Het gaat dan zowel om vroege behandeling, als bescherming bij mogelijke blootstelling aan het virus, (10)(2a) (10)(2a) (10)(2a) (van Sanquin) maakt deel uit van het studieteam. De verwachting is dat de studie een jaar duurt (nov 2020 – nov 2021). Kosten zijn (10)(2b) euro.

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Beslispunt:

Wil VWS onderzoek naar de effectiviteit van immunoglobulines aanmerken als 'beleidsprioritair' en ondersteunen? Zo ja, voor welke route wordt vervolgens gekozen:

- Directe (financiële) steun – via gesloten route ZonMw – aan het Amsterdam UMC onderzoeksvoorstel, waarbij zij de door Sanquin ingezamelde immunoglobulines voor het onderzoek mogen gebruiken.
- ZonMw de opdracht geven zsm een gerichte open uitvraag te doen naar onderzoek immunoglobulines, waarbij een keuze kan worden gemaakt uit verschillende ingediende onderzoeksvorstellen en de kwalitatief beste optie vervolgens wordt gefinancierd en de ingezamelde immunoglobulines voor het onderzoek mag gebruiken.
- Advies van de door Sanquin ingestelde werkgroep van artsen, Sanquin en RIVM afwachten – en de te volgen route kiezen op basis van op hun advies.

Achtergrond en opties

VWS heeft aan Stichting Sanquin Bloedvoorziening de opdracht verstrekt om plasma van herstelde coronapatiënten in te zamelen. Hier draagt VWS (10)(2b) aan bij. Uit het door Sanquin verzamelde plasma wordt immunoglobuline (een eiwit) gewonnen. Immunoglobulinen spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen infectieziekten.

Directoraat Generaal
Curatieve zorg
Directie Geneesmiddelen en Med.
Technologie
Team A

Kenmerk

Nu is er een onderzoeksvoorstel bij VWS binnengekomen van het Amsterdam UMC om de effectiviteit van de immunoglobulines te toetsen in een populatie van kwetsbare ouderen in het verpleeghuis. Vraag is of VWS dit specifieke onderzoeksvoorstel nu wil steunen of dat er breder gekeken moet worden wat er met de immunoglobulines gedaan kan worden. Hiervoor schetsen wij de volgende opties:

A. VWS merkt het onderzoeksvoorstel van Amsterdam UMC aan als beleidsprioritair en ondersteunt het voorstel

Dit betekent dat

- VWS financiering vrijmaakt (ong. 600.000 euro) voor dit specifieke onderzoeksvoorstel en
 - de immunoglobulines (verzameld door Sanquin) beschikbaar stelt aan de onderzoekers van het Amsterdam UMC,
 - voor de doelgroep "kwetsbare ouderen in het verpleeghuis".
- Het zou hierbij gaan om een gesloten route; ZonMw laat het voorstel beoordelen op kwaliteit en als de aanvraag aan de kwaliteitseisen voldoet, wordt het onderzoek door VWS gefinancierd - via ZonMw. Deze route is eerder dit jaar ook gehanteerd bij de studie rondom BCG-vaccins van het UMC Utrecht en RadboudUMC. De gesloten route gaat dus buiten de reguliere routes om. Het voordeel van deze route is dat de onderzoekers snel kunnen starten en dat de resultaten najaar 2021 gereed zouden kunnen zijn.

B. VWS verzoekt ZonMw om een specifiek onderzoek op het terrein van immunoglobulines uit te zetten, via een gerichte uitvraag

De keuze bij welke onderzoeksgroep en welke ziekenhuizen, laten we bij de experts van ZonMw. Randvoorwaarde is dat het onderzoek snel kan starten en uiterlijk in het najaar 2021 tot resultaten leidt. Dit betekent een open - gerichte - inschrijving en geeft andere partijen met relevante expertise ook de mogelijkheid mee te doen.

C. VWS verwijst de onderzoekers door naar het reguliere ZonMw onderzoeksprogramma voor COVID-19

Er is op dit moment echter geen open call, deze wordt weer in 2021 verwacht. Dit betekent sowieso dat de onderzoekers pas medio 2021 zouden kunnen starten en we de resultaten pas medio 2022 kunnen verwachten.

D. Beslissing uitstellen tot moment dat werkgroep met advies komt

Een beslissing over wel/niet financieren van het onderzoeksvoorstel van Amsterdam UMC pas nemen zodra de werkgroep van Sanquin, RIVM en artsen een advies uitbrengt over de inzet van de immunoglobulines (dit wordt begin november verwacht). Daarna, afhankelijk van dat advies, een keuze maken uit de eerder geformuleerde opties.

Proces tot nu toe:

- Het onderzoeksvoorstel van het Amsterdam UMC is voorgelegd aan het Adviespanel Innovatieve Behandelingen COVID19, in 1^e instantie voor schriftelijk advies.
- Op verzoek van het Adviespanel is aanvullende informatie opgevraagd bij de onderzoekers. Dit is aangeleverd en gedeeld met het Adviespanel.
- Het Adviespanel heeft een uitgebreide schriftelijke reactie gegeven, het advies was gemengd. De doelgroep is unaniem beoordeeld als belangrijk. Er wordt erkend dat dit onderzoek een kans biedt, tegelijkertijd zijn er ook praktische bezwaren geuit over de veiligheid (ivm de kwetsbare doelgroep hoog risico op complicaties) en uitvoerbaarheid. Met name de vele samples die moeten worden genomen (waarvan sommige invasief) zijn wellicht niet te verenigen met doelgroep van kwetsbare ouderen.
- In het overleg van het Adviespanel van 27 oktober is het voorstel mondeling besproken. Conclusie is dat het onderwerp als relevant wordt gezien, maar het voorstel kent kanttekeningen op haalbaarheid. Een aantal zorgen is met de aanvullende informatie geadresseerd en men is in zijn algemeenheid positief over het studievoorstel. De mate waarin het middel een kansrijke behandeling voor COVID19 zou kunnen zijn, is nog niet te beoordelen en zou dus onderzocht moeten worden. Het panel geeft echter aan dat de urgentie voor het onderzoek niet persé de gesloten route via ZonMw (optie A) rechtvaardigt. Het panel adviseert de reguliere routes voor financiering te stimuleren.

Directoraat Generaal
Curatieve zorg
Directie Geneesmiddelen en Med.
Technologie
Team A

Kenmerk

Stand van zaken immunoglobulines:

- Inmiddels heeft SPP/Sanquin de eerste immunoglobulines geproduceerd uit plasma en worden de kwaliteit- en veiligheidstesten afgerond.
- Het is nog niet duidelijk of immunoglobulines als geneesmiddel werkzaam zijn en leiden tot een sneller herstel of bescherming van coronapatiënten. NB: eerdere studies met convalescent plasma zijn niet effectief gebleken (immunoglobulines worden gemaakt uit convalescent plasma). Om de werkzaamheid te toetsen is klinisch onderzoek nodig. Dat is ook bevestigd door het Adviespanel.
- De beschikbare voorraad van immunoglobulines is eindig. Er zijn nu ongeveer 100(10) doses beschikbaar. Naar verwachting biedt 1 dosis 1 maand bescherming aan 1 persoon. SPP/Sanquin is wel bezig om meer te maken en spreekt de hoop uit in januari 100(10) doses te hebben.
- In algemene zin kunnen de immunoglobulines nu worden vrijgegeven voor gebruik bij behandeling van COVID-19. Er zijn op dit moment in principe twee opties voor de inzet van immunoglobulines :
 - i) Het product wordt als niet-geregistreerd geneesmiddel ingezet (kan alleen op artsenverklaring voor een patiënt op naam).
 - ii) SPP/Sanquin doorloopt het registratietraject en daarbij helpen de gegevens van klinische studies, zoals bijvoorbeeld ook de klinische studie van de internationale alliantie waar SPP/Sanquin bij is aangesloten.
- Er is momenteel een werkgroep met RIVM, Sanquin en artsen bezig om te bepalen hoe de immunoglobulines het beste ingezet kunnen worden. Deze werkgroep geeft binnenkort (verwachting is begin november) een advies of het product in studieverband in te zetten (tbv registratie) of als niet-geregistreerd geneesmiddel in te zetten. Daarnaast adviseren zij welke doelgroep het meest gebaat zou zijn bij het middel.
- Uiteindelijk is de keuze voor de inzet van de immunoglobulines aan VWS, als 'eigenaar' van de immunoglobulines.

Advies:

Het onderzoeksvoorstel past bij de ambities van MVWS, en het onderwerp is als relevant aangemerkt door het Adviespanel. Het Adviespanel geeft evenwel ook aan dat zij het onderzoek niet kwalificeren als urgent (het rechtvaardigt volgens het panel geen specifieke uitzonderingspositie, zoals de gesloten route). Uiteraard kan VWS hier vervolgens een eigen afweging in maken. Het advies van de projectgroep Innovatieve Behandelingen COVID-19 is om op korte termijn een onderzoek uit te zetten naar de inzet van immunoglobulines bij kwetsbare ouderen, waarbij we voor de aanpak drie routes voorleggen.

Directoraat Generaal
Curatieve zorg
 Directie Geneesmiddelen en Med.
 Technologie
 Team A

Kenmerk

Route 1:

VWS kwalificeert het onderzoek als zeer beleidsurgent. Het onderzoek kan daarmee snel(er) van start gaan. Het onderzoek is relevant, urgent, vereist een relatief laag budget, en MVWS heeft eerder aangegeven dit type onderzoek voor deze doelgroep van groot belang te vinden.

VWS zal dan:

- De aandachtspunten vanuit het Adviespanel aan de onderzoekers meegeven
- Daarbij tevens het verzoek neerleggen om toe te lichten waarom de onderzoekers van het Amsterdam UMC de aangewezen partij zijn voor de uitvoering van deze studie

De onderzoekers passen vervolgens hun voorstel aan en dienen het aangepaste voorstel in bij ZonMw voor inhoudelijke toetsing door de experts van ZonMw.

Subsidiecriteria zullen o.m. zijn: praktische uitvoerbaarheid en het openstellen van het onderzoek voor verpleeghuizen buiten hun eigen netwerk opdat deze mee kunnen doen aan de studie.

Route 2:

VWS kwalificeert dit specifieke onderzoeksvoorstel niet als zeer beleidsurgent, maar geeft ZonMw wel een opdracht, met bijbehorend budget, om z.s.m. een onderzoek uit te zetten naar de inzet van immunoglobulines bij kwetsbare ouderen. Hiermee wordt voldaan aan de wens van MVWS om actief therapieën te ontwikkelen voor kwetsbare ouderen. De onderzoekers van Amsterdam UMC worden aangemoedigd om een voorstel in te dienen, ook ontvangen zij uitgebreide feedback op hun voorstel.

Met deze route, die waarschijnlijk iets langzamer zal verlopen dan optie 1, volgen we de gebruikelijke financieringsroute van onderzoek. Omdat het gaat om een open – maar gerichte – oproep kunnen alle Nederlandse onderzoekers en verpleeghuizen participeren, en ontvangt het beste onderzoeksvoorstel de financiering en toegang tot de voorraad immunoglobulines.

Route 3:

Alternatief is om het advies van de door Sanquin – op ons verzoek – ingestelde werkgroep van artsen, Sanquin en RIVM af te wachten en daarna te kiezen voor de meest gewenste route op basis van hun advies. Dit levert t.o.v. route 1 waarschijnlijk een 'vertraging' op van 2-4 weken.

Vervolgproces

Na besluitvorming door MT-GMT en PDC19, zetten wij de z.s.m. acties uit. De strategie van het project is immers al akkoord bevonden door MVWS en dit is een klein onderzoek. De minister wordt geïnformeerd.

3 Samenvatting en conclusies

Het advies is om op korte termijn een onderzoek uit te zetten naar de inzet van immunoglobulines bij kwetsbare ouderen. Het onderzoek past goed binnen de beleidslijn van de MVWS op dit onderwerp (innovatieve behandelingen beschikbaar maken voor kwetsbare ouderen). Omdat het Adviespanel evenwel niet overtuigd is van de urgentie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel, schetsen we drie routes die allen recht doen aan de vereiste urgentie om actief te zijn op dit onderwerp.

Route 1: VWS kwalificeert het onderzoeksvoorstel van Amsterdam UMC als beleidsurgent en laat de onderzoekers van Amsterdam UMC in een gesloten oproep een verbeterd voorstel voorleggen aan de experts van ZonMw.

Route 2: VWS maakt onderzoek naar dit onderwerp mogelijk door ZonMw opdracht te geven een onderzoek uit te zetten. In een open – maar gerichte – call kunnen zowel de onderzoekers van Amsterdam UMC, als alle geïnteresseerden, een voorstel indienen.

Route 3: VWS wacht advies werkgroep af (wordt begin november verwacht) en kiest daarna op basis van het advies voor route 1 of 2.

Overwegingen bij de keuze voor de route:

- Route 1 is sneller; inschatting is 2-3 maanden sneller dan route 2.
- Route 2 is grondiger en kan kwalitatief betere resultaten opleveren
- Route 3 levert t.o.v. route 1 een 'vertraging' van 2-4 weken op, maar is wel grondiger via een kwalitatief en onafhankelijk proces.

Advies is om te kiezen voor route 3, en tegelijkertijd wel alvast de onderzoekers van Amsterdam UMC feedback te geven obv aandachtspunten vanuit het Adviespanel en tevens het verzoek neer te leggen om toe te lichten waarom zij de aangewezen partij zijn voor de uitvoering van deze studie. Na advies van de werkgroep kunnen we dan snel een keuze maken uit route 1 of 2. Dit doet ook recht aan het advies van het Adviespanel.

4 Draagvlak politiek

MVWS heeft eerder aangegeven dat hij zich stevig wil inzetten om snel innovatieve behandelingen te bieden tegen COVID-19, specifiek voor kwetsbare ouderen. Het onderzoeksvoorstel voldoet aan deze wens. Vanuit de TK is meerdere malen een signaal afgegeven om naast vaccins ook vol in te zetten op innovatieve behandelingen, dit is ook altijd de lijn van MVWS geweest.

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie

Er is veel maatschappelijk draagvlak om Innovatieve Behandelingen voor COVID-19 te ontwikkelen, met name als hiermee kwetsbare ouderen en risicogroepen kunnen worden beschermd.

Het is niet duidelijk of er breed draagvlak is om kwetsbare ouderen in een verpleeghuis te laten deelnemen aan een klinisch onderzoek waarbij meerdere, herhaalde, invasieve procedures worden verricht (denk aan bloed afnemen, neussamples en rectale samples). Er is een gerede kans dat hier (ook) negatieve berichtgeving over zal verschijnen.

Advies is om communicatie via de onderzoekers zelf te laten verlopen, VWS faciliteert onderzoek op basis van advies van Adviespanel en experts ZonMw.

Directoraat Generaal
Curatieve zorg
Directie Geneesmiddelen en Med.
Technologie
Team A

Kenmerk

Wel moet VWS nadenken hoe het wil omgaan met een roep om meer toegang tot de studie als de situatie in verpleeghuizen verder verslechterd. Daarnaast gaat het om een beperkte voorraad immunoglobulines, hier moet helder over worden gecommuniceerd, vanuit een doordachte strategie. Er is reeds communicatie vanuit Sanquin geweest in media ("alles staat klaar" – Nieuwsuur 22 oktober). Dit voert de druk op om in actie te komen.

Directoraat Generaal
Curatieve zorg
Directie Geneesmiddelen Med.
Technologie
Team A

Kenmerk

6 Financiële en personele gevolgen

Het gevraagde budget voor de studie is (10)(2b). Dit is exclusief de immunoglobulines; deze kan VWS doneren, ze zijn immers eigendom van VWS. Dat neemt niet weg dat ze wel een significante waarde vertegenwoordigen. Het studiebudget kan worden gedragen door het beschikbare budget voor de impuls Innovatieve Behandelingen (begroting 2021).

Er bestaat de mogelijkheid dat het budget verandert op basis van de suggesties van de reviewers. Omdat de haalbaarheid van de huidige studieopzet betwijfeld werd (Adviespanel Innovatieve Behandelingen), bestaat de kans dat het formaat van de studie wordt afgeschaald of opgeschaald, met navenante gevolgen voor het budget. Afhankelijk van de gekozen route, kan het budget nog worden verhoogd of verlaagd.

7 Juridische aspecten haalbaarheid

Nvt.

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)

Afstemming vindt plaats tussen de directies PDC-19 en GMT. Deze nota wordt aan de MT's van beide directies voorgelegd. Omdat de financiering en de directe verantwoordelijkheid bij PDC-19 ligt, zal dit verder worden afgehandeld binnen de DGV kolom.

9 Gevolgen administratieve lasten

Mocht de subsidie worden verstrekt, dan zal dit via ZonMw lopen. Administratieve lasten voor VWS beperken zich tot het verstrekken van de opdracht aan ZonMw.

10 Toezeggingen

Nvt.

11 Fraudetoets

Nvt.

(10)(2e)

(10)(2e)

namens projectgroep Innovatieve Behandelingen