

a. 12 juni jl. kondigden de Rotterdamse onderzoekers in een met ons georganiseerde TC aan dat hun CONCOVID trial on hold en wellicht zelfs gestopt zou worden. De voornaamste reden hiervoor was dat de plasma donors vaak niet de reeds hoge virusneutraliserende antistoffen titers hadden die in patiënten voorkomen. Daar dit reeds langer bekend was mn. in de ziekere patient, was dit binnen onze COV-PLAS trial de reden om alleen patiënten zo vroeg mogelijk na opname in het ziekenhuis te includeren en om niet alleen naar mortaliteit te bekijken. Mortaliteit - het primaire eindpunt van de rotterdamse trial dat in de 85 geïncludeerde patiënten nog niet door plasma werd beïnvloed- wordt nl. in onze COV-PLAS trial aangevuld met andere eindpunten in een zgn. ordinaal eindpunt. In overleg met onze DSMB waren de rotterdamse bevindingen derhalve nog geen reden om COV-PLAS on hold te zetten en opnieuw contact met u te zoeken. De volgende redenen zijn dat echter wel.

b. De samenwerking met het internationale onderzoekconsortium REMAP-CAP waarbinnen wij onze trial reeds aangaven te willen onderbrengen blijkt minder kritisch afhankelijk van de door ons gevraagde ZonMW/ VWS steun. Zeer belangrijk is dat de REMAP-CAP echter zo systematisch superieur is dat zowel onze als de rotterdamse trial hier eigenlijk niet aan voorbij kunnen gaan. Dit is vanwege het feit dat door de REMAP-CAP systematiek en het grote aantal in vele landen participerende patiënten dat centra iedere patient met meerdere behandelingsmodaliteiten (ook wel domeinen genoemd) tegelijkertijd kunnen randomiseren. Dit maakt dat centra niet meer hoeven te kiezen voor 1 trial maar aan meerdere domeinen binnen de REMAP-CAP kunnen meedoen. Door de dynamische outcome analyses van alle data over alle centra wordt zodra een behandelmodaliteit superieur of futiel blijkt het onderzoek naar deze modaliteit gestopt. M.a.w. binnen REMAP-CAP wordt duurzamer onderzoek met veel snellere resultaten mogelijk. Het echt vervangen van COV-PLAS door het REMAP-CAP plasma domein ipv modifieren van onze trial blijkt voor dit hogere doel en de ook door u gewenste internationale aansluiting het meest efficiënt

c. Het aantal COVID opnames in onze centra is zoals bekend inmiddels tot een minimum gedaald. Dit geeft ons insziens echter de kans om convalescent plasma nog eerder in het ziektebeloop te onderzoeken. Immers, de toenemende testcapaciteit in ieder geval tav de virus PCR maar wellicht ook antistoffen assays, maakt dat steeds meer COVID positieve patiënten zonder ziekenhuis indicatie extramuraal geïdentificeerd gaan worden. Juist deze patiënten met de minste en wellicht ook nog afzonderlijke antistoffen zijn de patiënten die - in lijn met de reeds lang bekende data - het meest baat zouden kunnen hebben van de in vivo effectievelijk gebleken antistoffen in het door Sanquin geleverde convalescent plasma; mits met bevestigd hoge titers. Belangrijk in het kader van REMAP-CAP: REMAP-CAP kan niet de extramuraal patiënten includeren en het onderzoek van de extramuraal patient moet dus op een andere manier ondersteund worden.

d. omdat de meeste van deze extramuraal patiënten gelukkig ook spontaan weer beter worden. zullen wel veel patiënten in zo'n trial geïncludeerd moeten worden. Alleen dan kan een hopelijk positief effect van convalescent plasma gedetecteerd worden. Een (lees 1) landelijke trial is hiervoor essentieel en tevens moet deze zich en juist in lijn met de initiele wens van VWS, zich wel richten op de hogere risico patient bv. de oudere extramuraal (= lees buiten het ziekenhuis) patient.

Kortom:

Wij overwegen te besluiten onze COV-PLAS trial (= voor intramuraal patiënten) te vervangen door het REMAP-CAP convalescent plasma domein. Daarvoor in de plaats zouden we graag uw toestemming krijgen om de door u in totaal gereserveerde sponsoring samen met de rotterdamse onderzoekers te kunnen aanwenden niet voor 2 maar voor 1 echt nieuwe trial. Hiermee komt er automatisch 1 DSMB en 1 analyseplan. Omdat REMAP-CAP de in het ziekenhuis opgenomen patient beter en efficiënter bedoet, moet deze trial zich wat ons betreft juist richten op de extramuraal geïdentificeerde COVID patient en dan het liefst op de patient waar ernstiger pathologie en dus opname indicaties het meest te verwachten zijn. Het ligt voor de hand dat dit inderdaad de oudere geïnfecteerde patient zou kunnen betreffen. Het door zo'n trial en convalescent plasma aantoonbaar kunnen voorkomen van COVID opnames is niet alleen van groot belang voor die patiënten maar ook essentieel voor het weer kunnen opbouwen en in stand houden van ook de niet COVID zorg.

Wij hopen op uw spoedige akkoord zodat wij - ik verwacht dat dit binnen 2 weken mogelijk moet zijn- tot een nieuw gezamenlijk project voorstel kunnen komen die de poliklinische behandeling van een groot aantal patiënten met plasma of placebo en hun follow up mogelijk gaat maken. Natuurlijk blijft Sanquin voor ons niet alleen de partner voor hoge antistof titer convalescent plasma maar ook om de landelijke immunomonitoring gestandaardiseerd mogelijk te maken.

Met vriendelijke groet

(10)(2e)

Van: (10)(2e)
Verzonden: donderdag 11 juni 2020 22:42
Aan: (10)(2e)
CC: (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e)

Onderwerp: RE: Samenwerking Covid-19 plasma onderzoek

Mijne heren

Aansluitend op mijn vorige mail van 7 juni en het schrijven van (10)(2e) afgelopen dinsdag:

- a. zullen wij z.s.m. met ons team van methodologen/ epidemiologen in overleg treden met het dito team van Rotterdam om tot gezamenlijke eindpunten en een afgestemd monitoringplan te komen: o.i. zou dit binnen 3 weken te effectueren zijn.
- b. zodra gereed, nemen wij de door de NFU vertegenwoordiger (10)(2e) geformeerde gezamenlijke DSMB met de daartoe geschreven charter, over voor onze studie.
- c. gaan wij akkoord met het feit dat de gezamenlijk verzamelde eindpunten en de adviezen van de gezamenlijke DSMB kunnen leiden tot het stoppen van 1 of beide studies, als sprake is van superioriteit of onveiligheid van een studiearm of futiliteit van een studieopzet. Uiteraard is in zo'n geval gezamenlijk publiceren essentieel.
- d. zullen wij waar nodig en z.s.m. onze studie amenderen opdat deze opgenomen kan worden in het REMAP-CAP consortium en dat alle geïncludeerde patiënten bijdragen tot de REMAP-CAP behandelmodaliteitsdomeinen.
- e. zullen wij subanalyses uitvoeren op het effect van convalescent plasma juist bij de oudere patient; zoals gezegd wordt dit door de dataclustering van beide studies maar ook door de inbedding in REMAP-CAP beter mogelijk.

Twee onderwerpen vergen wat ons betreft echter nog uw aansturing cq besluitvorming:

- f. wij zijn het met u eens dat afstemming van diagnostische panels cruciaal is om datasets en eindpunten van de studies te kunnen combineren en door de DSMB te laten beoordelen. Daar alle serologie van onze trial (zowel van het donorplasma als sequentieel in de geïncludeerde patiënten) door Sanquin verricht wordt, dringen wij aan op een gezamenlijke plan tussen Sanquin en Rotterdam om tot een 1-vormige serologische (zowel antistof titers als functie specifieke) diagnostiek voor beider studies te komen.
- g. door verschillende startpunten van de 2 projectaanvragen was de 'cap' op ons aanvraagbaar budget (10)(1c) en daarmee het verschil met het Rotterdamse budget (10)(2b) enorm. In dit opzicht wordt onze serologie en alle mankracht daarvoor t.n.t. nog door Sanquin betaald en was er niet zoals ook in het rotterdamse budget de mogelijkheid om virusPCR kosten te includeren. Uw schrijven geeft ons gelukkig de mogelijkheid om m.n. voor deze PCRs extra budget optevoeren. Leidend tot een iets evenwichtiger verdeling van het door u beschikbaar gestelde budget (10)(2b) vragen wij voor onze studie nu (10)(1c). Het in casu aangepaste budgetverzoek is bijgevoegd.

Voor eventuele vragen zijn wij uiteraard beschikbaar.

Met vriendelijke groet

(10)(2e)

Van: (10)(2e)
Verzonden: zondag 7 juni 2020 16:48
Aan: (10)(2e); (10)(2e) @erasmusmc.nl
CC: (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e)

Onderwerp: RE: Samenwerking Covid-19 plasma onderzoek

Mijne heren

Allereerst onze dank voor uw bijdrage aan de belangrijke synergie die nu tussen beide studies tot stand kan komen.

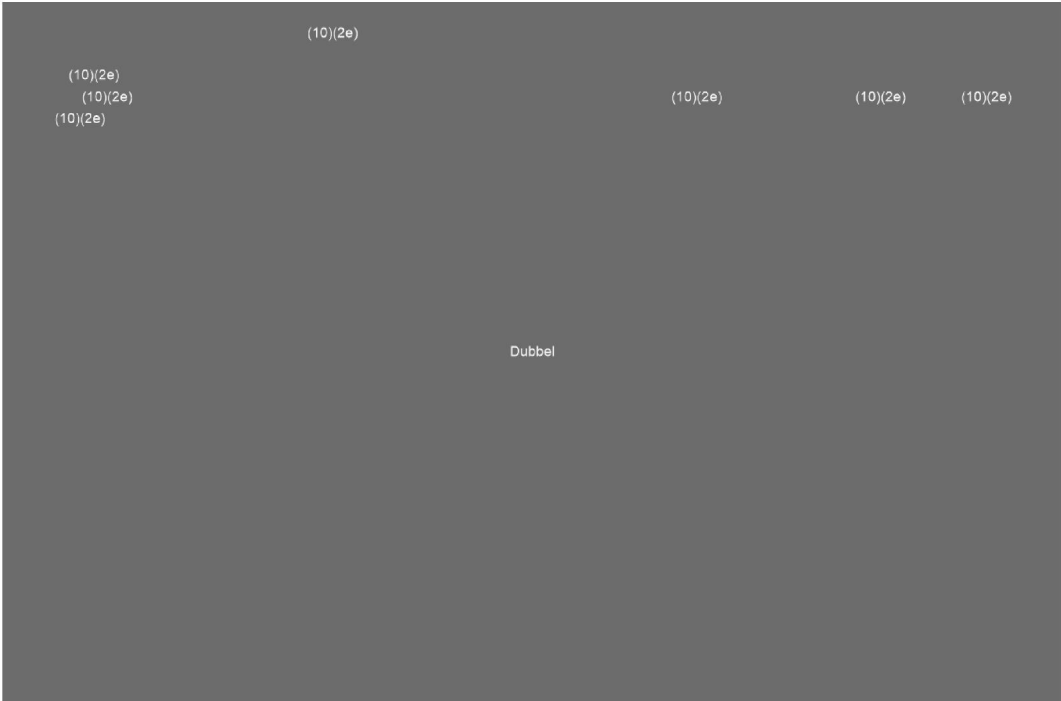
Wij zijn het ip eens met al uw punten: nl. afgestemde analyseplannen met in beide studies het bijhouden van elkaars eindpunten, frequente interimanalyses en op basis daarvan beoordeling van superioriteit, veiligheid en futiliteit van de studies door 1 DSMB, en als laatste het integreren van de gecombineerde studieresultaten in internationale datasets in dit geval REMAP-CAP.

Tav. de gezamenlijke DSMB stuurden wij de namen en charter van onze eigen DSMB naar (10)(2e) als mogelijke input. Het aansluiten van onze trial bij het REMAP-CAP consortium lag verder reeds besloten in onze projectaanvraag. Hierbij zijn wat ons betreft (1c (10)(2e) en zijn team aangewezen om ook de REMAP-CAP verbinding tussen beide studies tot stand te brengen. Hierdoor worden tevens de belangrijke en ook door u aangehaalde subanalyses voor het effect van convalescent plasma juist bij de oudere patient haalbaarder.

Wij zullen met onze collegas uit Rotterdam op korte termijn u een gezamenlijk plan van aanpak op bovenstaande punten en een voorstel tot budgetverdeling doen toekomen.

Met vriendelijke groet

(10)(2e)



De volgende pagina is verwijderd i.v.m. dubbel.