

Subsidieprogramma / Subsidy programme	:	Infectieziektebestrijding 3 2019-2023
Dossiernummer / Dossier number	:	50-55700-98-902
Aanvrager / applicant	:	5.1.2e 5.1.2e
Projecttitel / Project title	:	ANAKinra voor de behandeling van CORonavirus infectious disease 2019 op de Intensive Care (ANACOR-IC)
Beoordelingscode / Assessment code	:	B.2020.00992

1. Randvoorwaarden

Legenda: ZG (Zeer goed), G (Goed), V (Voldoende), O (Onvoldoende)

1.1 Korte termijn impact op het beloop van de pandemie

ZG	G	V	O
X			

Denk daarbij aan:

- In hoeverre leidt het voorstel tot het verkrijgen van inzicht in en handelingsperspectief op hoe transmissie kan worden voorkomen, of hoe diagnostiek, medicatie of vaccinatie op korte termijn kan worden verbeterd (het gaat hier niet om langer lopend vaccinatie-onderzoek; daarvoor is het budget en looptijd te beperkt)?
- In hoeverre kan het voorgesteld onderzoek alleen uitgevoerd worden tijdens deze uitbraak en/of is veel efficiënter tijdens deze uitbraak?
- In hoeverre leidt voorgesteld onderzoek tot kennis die kan helpen ernstige gevallen beter te behandelen en mortaliteit te voorkomen.
- In hoeverre beschrijven de onderzoekers FAIR datamanagement?

Dit onderzoek is een deelonderzoek als onderdeel van een onderzoeksplatform genaamd REMAP-CAP dat onderzoek doet bij IC patiënten en momenteel wordt uitgerold onder de aangesloten ICs die zich in Europa, Australië, Nieuw Zeeland en Canada bevinden. Het heeft tot doel inzicht te krijgen in het remmen van de overmatige immuunresponse d.m.v. Anakinra. Deze response kan ten grondslag liggen aan het ontstaan van ARDS ten gevolge van de COVID-19 infectie en daarmee het bewerkstelligen van klinische verbetering, gepaard gaande met afname dagen met beademing, duur van opname in IC en sterfte op dag 90. Het kan alleen uitgevoerd worden tijdens de crisis wanneer er voldoende patiënten opgenomen zijn met een dergelijke infectie. In dit opzicht voldoet het zeker aan de randvoorwaarden.

Het betreft multicenter onderzoek, er wordt geen antwoord verkregen op de vraag of de onderzoekers voldoen aan het criterium van de FAIR datamanagement.

1.2 Toegevoegde waarde van de uitvoering in Nederland

ZG	G	V	O
X			

Denk daarbij aan:

- In hoeverre wordt uit het voorstel duidelijk dat Nederland een unieke positie heeft om dit onderzoek te doen? Ofwel, is dit een onderzoek waarbij we vanuit Nederland een toegevoegde waarde leveren op dat wat al internationaal is uitgezet?
- In hoeverre is in het voorstel aannemelijk gemaakt dat het onderzoek van toegevoegde waarde is naast al eerder of elders gehonoreerd onderzoek.
- Vindt het onderzoek niet al elders plaats?

Het betreft hier een multicenter onderzoek waarbij de penvoerder werkt in het UMCU en vanuit NL een belangrijke stimulans gegeven wordt tot internationale samenwerking. Indien dit als randvoorwaarde geldt is het oordeel zeer goed (ter discussie)

2. Criteria

Legenda: ZG (Zeer goed), G (Goed), V (Voldoende), O (Onvoldoende)

2.1 Doelstelling en vraag- taakstelling

ZG	G	V	O
X			

Denk daarbij aan:

- helderheid, concreetheid doelstelling;
- helderheid en toetsbaarheid vraag-/taakstelling en mate van aansluiting bij de doelstelling;
- toegevoegde waarde aan bestaande kennis of praktijk;
- theoretische of empirische onderbouwing van de vraag-/taakstelling;
- overlap met al lopend of gefinancierd onderzoek.

De aanvraag is wollig en kost veel tijd om te doorgronden, zeker voor iemand die niet bekend is met het REMAP-CAP platform. De ZonMw aanvraag bevat algemeenheden en een concrete aanpak ontbreekt. Wanneer

alle bijlages zijn doorgewerkt (de meest concrete bevindt zich op p. 263) begint duidelijk te worden waar het om gaat. Vraagstelling en doelstelling sluiten in ieder geval wel bij elkaar aan en het onderzoek zou belangrijke informatie kunnen opleveren als er voldoende patiënten kunnen worden ingesloten. De vraagstelling is voldoende onderbouwd. Eerder onderzoek met Anakinra bij sepsis leverde geen positief resultaat op, maar nu is voor een hogere dosis gekozen.

2.2 Plan van aanpak

Z	G	V	O
	X		

Denk daarbij aan:

- helderheid;
- adequaatheid voor de vraag- taakstelling;
- geschiktheid van de gekozen methoden en analyses;
- adequaatheid van de powerberekening;
- indien er sprake is van een doelgroep:
 - mate waarin doelgroepen zijn benoemd;
 - de wijze waarop in het plan van aanpak uitwerking wordt gegeven aan de factoren geslacht, leeftijd, etnische achtergrond en/of andere relevante kenmerken die van belang zijn voor de doelstelling;
 - mate van samenwerking met de intermediaire en/of uiteindelijke doelgroep (het patiënten/ consumentenperspectief)

Positief: in grote lijn het design (i.e. randomisatie, controle arm met standaard of care, inclusie en exclusie criteria) en dat het binnen een groter initiatief valt met een tot op zekere hoogte gestandaardiseerd protocol. De REMAP/CAP studie loopt al in verschillende landen en het onderzoek lijkt op korte termijn uitvoerbaar. Al deze aspecten maken het waarschijnlijker dat de studie ook daadwerkelijk een antwoord zal geven op de vraag.

Wat betreft de analyse is gekozen voor een adaptieve, Bayesian model wat te begrijpen valt. Daarmee wordt de randomisatie verhouding continu aangepast en worden de meeste patiënten gerandomiseerd voor de meest veelbelovende interventie (Response Adaptive Randomization). De vraag blijft wel wanneer gekozen wordt voor de behandeling met Anakinra en niet voor andere strategieën die in andere domeinen bevinden of zelfs in hetzelfde domein, waarbij interferon ook een optie is. Nu is er wel de mogelijkheid om aan meerdere domeinen mee te doen maar het is onduidelijk of dit ook in de praktijk zal gebeuren en b.v. of ook patiënten die antivirale therapie en/of corticosteroiden krijgen worden ingesloten. Bovendien staat het op gespannen voet met de keuze voor interferon.

Een andere vraag is of het primaire eindpunt van 90 dagen niet te laat is en beter gekozen kan worden voor 28 dagen, zoals regulator vaak gehanteerd wordt bij onderzoek dat er op gericht is om ARDS te voorkomen, eventueel gecombineerd met ventilatie-vrije dagen. Samenvattend zijn er toch wel vragen over de zeggingskracht van deze studie.

Verdere kenmerken van de doelgroep en mate van samenwerking worden niet benoemd.

2.3 Kennisbenutting en implementatie

Let op: Dit criterium is niet expliciet genoemd in de uitnodiging aan de indieners, daarom is geen score nodig.

Indien van toepassing: Welke aanbevelingen zou u hiervoor geven?

Denk daarbij aan:

- goede mix van implementatieactiviteiten;
- uitzicht op structurele inbedding.

Er is zeker uitzicht op implementatie en structurele inbedding gezien de autoriteit van de onderzoekers, maar benoemd wordt het niet.

2.4 Haalbaarheid

Z	G	V	O
	X		

Denk daarbij aan:

- kan met deze aanpak de doelstelling(en) worden gehaald?;
- is de rekruteringsstrategie realistisch?;
- beschikbaarheid faciliteiten/mensen;
- realistische fasering en tijdplanning.

Zie hierboven onder plan van aanpak. Faciliteiten/mensen lijken geen probleem mits medewerking volmondig wordt toegezegd.

2.5 Samenvattend Kwaliteitsoordeel

Z	G	V	O
	X		

- **Zeer goed**
 - Het voorstel adresseert de desbetreffende criteria zeer goed, en ik heb eventueel een aantal suggesties voor kleine verbeteringen.
- **Goed**
 - Het voorstel adresseert de desbetreffende criteria goed, maar een aantal verbeteringen zijn noodzakelijk.
- **Voldoende**
 - In het algemeen zijn de criteria geadresseerd, maar er zijn significante tekortkomingen die gecorrigeerd dienen te worden.
- **Onvoldoende**
 - Het voorstel vertoont ernstige tekortkomingen met betrekking tot de desbetreffende criteria

Moeilijk te beoordelen aanvraag. Plan van aanpak in algemeenheden samengevat en bijlages onvoldoende toegelicht.

Positief: in grote lijn het design (i.e. randomisatie, controle arm standard of care, inclusie en exclusie criteria) en dat het binnen een groter initiatief valt met een tot op zekere hoogte gestandaardiseerd protocol. De REMAP/CAP studie loopt al in verschillende landen. Al deze aspecten maken het waarschijnlijker dat de studie ook daadwerkelijk een antwoord zal geven op de vraag en kan worden uitgevoerd. Verder onderzoek naar immunologische profilering en ontstekingsparameters zal zeker kunnen bijdragen tot verder begrip van onderliggende mechanismen en mogelijk tot nieuwe therapieën leiden.

Negatief: De vraag blijft of dit onderzoek binnen de bestaande domeinen van het platform niet ondersneeuwt en er voldoende patiënten worden ingesloten tijdens de huidige pandemie met COVID-19. De vraag blijft wanneer gekozen wordt voor Anakinra en niet voor andere strategieën die in andere domeinen of zelfs hetzelfde domein, waarbij interferon ook een optie is. Nu is er wel de mogelijkheid om aan meerdere domeinen mee te doen maar het is onduidelijk of dit ook in de praktijk zal gebeuren en b.v. ook patiënten die antivirale therapie en/of corticosteroiden krijgen worden ingesloten. Bovendien staat het op gespannen voet met de keuze voor interferon binnen het eigen domein.

Een andere vraag is, zelfs met de huidige Bayesiaanse benadering, of het eindpunt van sterfte na 90 dagen wel gehaald kan worden. De vraag is of dit niet beter eerder vastgesteld kan worden, eventueel in combinatie met andere eindpunt(en).

3. Begroting

Legenda: TH (Te hoog), R (reëel), TL (te laag)

3.1 Begroting

TH	R	TL
X		

In hoeverre is het budget realistisch gezien de geplande activiteiten? Is de toelichting op de begroting voldoende?

Er zijn twee kostenposten die toelichting verdienen, nl. 1 de patiënt fee van 180.000 euro en 2. de Anakinra kosten. Wat betreft het laatste, wat is de rol van de firma die dit maakt hierin?