

met vriendelijke groeten,
5.1.2e

Centrum voor Immunologie van Infectieziekten en Vaccins (IIV)
Centrum voor Infectieziektebestrijding (Cib)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
 A. van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven | Kamer 5.1.2e Postbak 5.1.2e
 Postbus 1 | 3720 BA | Bilthoven

T + 5.1.2e
 E 5.1.2e @rivm.nl
 I www.rivm.nl

From: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Sent: maandag 21 december 2020 07:12
To: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Subject: FW: primair eindpunt

Hi 5.1.2e
 Ivm de harmonisatie van de COVID-19 vaccintiestudies VOICE en RECOVAC (en Target2B) moeten de consortia hun primaire serologische eindpunten nu 'geharmoniseerd' inrichten en formuleren in de protocollen. Zonmw heeft via 5.1.2e (CBG) (en ons) onderstaande (rood) informatie doorgegeven. 5.1.2e zei dat eigenlijk alle genoemde dataweergaven zo bij de registratietrials gevraagd worden.

5.1.2e mailt 5.1.2e en mij nu hierover, met name over een internationale serologische standaard. Is er inmiddels al zo'n (WHO) standaard aan te komen? Wat kunnen ze daarover, tbv de harmonisatie, in de protocollen zetten?

Groet, 5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e @umcg.nl>
Sent: maandag 21 december 2020 00:05
To: 5.1.2e <5.1.2e @umcg.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e @umcg.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @erasmusmc.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @erasmusmc.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @umcg.nl>
Subject: primair eindpunt

Beste 5.1.2e en 5.1.2e

Van ZonMW en van de METc hebben we vragen gekregen over het primaire eindpunt. We zouden nu heel graag een definitieve definitie opnemen, we moeten de aangepaste documenten woensdag weer indienen bij de METc.

In de aanwijzingen van ZonMW staat:

- Harmonisatie primaire (serologische) eindpunten in
 - o Voor SARS-CoV-2 antistoffen zouden de data op de volgende manier weergegeven moeten worden, in overeenstemming met de data die de registratie autoriteiten van fabrikanten vragen.
 - Seroconversie (in de regel gedefinieerd als zijnde $\geq 4x$ toename in titer tov baseline)
 - Antibody geometric mean titers (GMTs) of geometric mean concentrations (GMCs)
 - GMFR (geometric mean fold-rise, post-baseline vs. baseline titers);

- Proportions seropositive/seronegatives (met positief zijnde >LOD of LOQ)
- Reverse Cumulative Distribution Curves,

o Waarbij primair toch de aandacht uitgaat naar seroconversie, hoewel GMT's en GMFR of ratio's tussen GMT's ook vaak primair gerapporteerd worden.

Meer achtergrond is hier te vinden, rubriek 4.3:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf

De informatie van EMA waar naar verwezen wordt is niet specifiek voor SARS-CoV-2. Maar op de EMA website staat:

If there is a relevant ICP (immune correlate of protection) or threshold value the usual primary endpoint is the post-vaccination (i.e. after a single dose or after the last dose of a primary series) seroprotection rate or the percentage with an immune response at or above the threshold value. If there is no ICP or threshold value the primary endpoint is usually the seroconversion rate. The post-vaccination seropositivity rate may also be informative as a secondary endpoint. The post-vaccination GMC or GMT and the pre- to post-vaccination ratio (GMR) are not usually appropriate primary endpoints after primary vaccination but should be included in secondary endpoints. Exceptions in which the GMC or GMT may be the primary endpoint include, but may not be limited to, lot-to-lot consistency trials.

Wij dachten dat het referentie serum wat voor de WHO ontwikkeld wordt het "relevant ICP" is en dat dat het meest wenselijke is, en anders het referentie serum van het RIVM, voordeel dezelfde assay maar internationaal gezien misschien niet zo handig. En alleen als beide niet kan de seroconversion rate.

Kunnen jullie aangeven of het referentie serum voor de WHO nu bekend is en wat de threshold is voor een responder?
Of vinden jullie dat we voor het referentie serum van het RIVM moeten gaan, zo ja hoe is die definitie voor een responder?
Of zijn beide nog niet bekend en moeten we terugvallen op seroconversie rate?

Overleggen jullie dat het primaire eindpunt voor RECOVAC en T2B hetzelfde is?

Dit staat voor morgenavond op de agenda.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e | 5.1.2e | Universitair Medisch Centrum Groningen | Huispostcode 5.1.2e | Kamer
5.1.2e | Hanzeplein 1, 9713 GZ GRONINGEN | Postbus 30.001, 9700 RB GRONINGEN |
Tel: 5.1.2e (pieper 5.1.2e) | Fax: 5.1.2e

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. Het UMCG kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. The UMCG cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.