

To: [redacted] [redacted]@rivm.nl
Cc: [redacted] [redacted]@rivm.nl; [redacted]@lumc.nl [redacted]@lumc.nl
From: [redacted]@lumc.nl
Sent: Tue 2/9/2021 8:32:41 PM
Subject: Re: IDSCOVA
Received: Tue 2/9/2021 8:34:31 PM

Beste [redacted]

Dank voor je uitgebreide mail. Alvast een korte reactie

PRNT80 - keuze was gebaseerd op de data van Moderna. Misschien heb dat verkeerd gelezen. Kijk ik na.

D43 - inderdaad ingegeven om zo dicht mogelijk tegen de tijdstippen van de studies van Moderna te blijven. Titers op D43 naar verwachting hoger dan op dag D57. Wij nemen ook serum af op D29 en op 6 en 12 maanden na tweede vaccinatie. Bij afweerstoornissen kun je je voorstellen dat de antistofresponse trager op gang komt dan is juist D57 een goede keuze.

MIA versus PRNT - ik heb een afkappunt nodig om te beslissen of de immunogeniciteit van de fractionele dosis voldoende is om door te gaan naar de grotere non-inferiority studie. Nu hebben we ons gebaseerd op de ondergrens van de PRNT bij 25 µg IM op D43.

IGA en aviditeit zou ik toevoegen aan het protocol.

Mvg [redacted]

Sent from my iPad, my apologies for the brief reply

On 9 Feb 2021, at 16:20, [redacted] <[redacted]@rivm.nl> wrote:

Beste [redacted]

Goed dat je ons betreft bij dit studie protocol, ik heb vanochtend al even met [redacted] gespard, ik wil je graag volgende info meegeven.

Wellicht helpt het jullie het studieprotocol te verbeteren, ik zie een aantal omissies, maar het kunnen ook bewuste keuzes zijn, want ik heb het protocol niet helemaal doorgeploegd, alleen even beperkt tot background/summary en objectives/endpoints, in relatie tot jouw vragen in de mail:

Primaire endpoint virus neutralisatie.

Dit is een logische en ook de mooiste serologische keuze, maar ik lees uit het protocol een adaptatie van de methode die Moderna zelf publiceert, de PRNT80 methode, dwz die verdunning van het te testen serum (titer) welke 80% reductie aan virale plaques geeft op cellen. Publicaties die ik heb gezien, niet allemaal bestudeerd overigens, gebruiken ook 50% of 90% reductie danwel endpoint, dat levert beslist niet dezelfde kwantitatieve waarden op en daar komt nog bij, virus stam variatie, cel variatie, kweektijd etc. Met een eigen gebakken PRNT80 test zul je ook niet exact de uitkomsten krijgen wat Moderna nu voorschoteld denk ik, dus de vraag is of je hier aan dit format wilt, of moet conformeren. Binnen de studie kun je relatief gezien PRNTs wel enigszins onderling vergelijken per dosis of schema, maar dan nog.

Standaardisatie/harmonisatie (EIA/MIA) serologie en neutralisatie

PRNT zul je een keer moeten standaardiseren tegen een afgesproken/internationale standaard, en die is er nu. Meerdere zelfs. Wij (RIVM) hebben gekozen voor die van NIBSC zoals we dat voor het hele RVP al heel lang doen, en Sanquin en ErasmusMC gaan hier nu ook in mee. De 3 centra doen hierbij mee in verschillende aankomende vaccinatie studies om de respons op vaccinatie te monitoren. De primaire endpoint hierbij is meest een op EIA-gebaseerde IgG seroconversie cq titer, neutralisatie is hier meestal een secondary endpoint, daar werd ook vanuit ZonMW ook op aangestuurd. Dat we hem secundair opvoeren is meest praktisch, omdat we sneller zijn met de gestandaardiseerde EIA/MIA testen nu. Neutralisatie zal meer tijd en werk in beslag nemen, en voor hele grote cohort studies gaan we ook niet alles testen op neutralisatie, maar op een subset, en dit bridgen aan de EIA/MIA. Om dit alles goed te harmoniseren wordt behalve een standaard ook een harmonisatie panel gedeeld. Dit is een representatief panel van positieve sera, die de 3 genoemde centra zullen opnemen in al hun immunoassays, dus zowel de op EIA gebaseerde immunoassays (wo ook onze multiplex MIA), die moet overigens wel op S1 of RBD

gebaseerd zijn, alsook de virus neutralisatie.

EIA(MIA) versus PRNT

Om op je vraag terug te komen hoe onze multiplex MIA correleert aan een PRNT80, daar kan ik dus nog geen exact antwoord op geven, zoals ze nu binnen de Moderna studie worden opgehoest en niet zijn te correleren aan andere assays of aan serum standaarden, dus wordt een beetje schatten op basis van deze respons output. Ik kan wel een voorzichtige inschatting maken op basis van onze uitkomsten, maar dat doe ik dan liever als het harmonisatie panel is getest in neutralisatie en onze MIA, in een week of 1-2 moet ik dat wel bij elkaar hebben. De vraag is of je deze informatie echt zo relevant is om op te sturen nu, omdat je uiteindelijk toch je eigen onderzoek moet opzetten met de intradermale route en doses afgezet tegen de norm binnen dezelfde studie. Maar ik snap ook wel dat er eerste een soort van try-out fase is om te zien of personen op een intradermale lagere dosis voldoende kwantitatief/kwalitatief seroconverteren en je dat wilt afzetten tegen (nu) externe respons data na vaccinatie, of infectie. 5.1.2e gaf aan dat het dan nog om kleine aantallen ging, dus daar kunnen we ook wel wat breder naar kijken met verschillende assays in de hand,

Wat betreft timepoints van de studie, specifiek d43 (= 2 weken na booster vaccinatie):

Alle tot nu toe op hande zijnde vaccinatie studies die mij nu bekend zijn en waar we op enigerlei wijze in worden betrokken vanuit RIVM, (gezonde geboortecohorten, ouderen, specifieke risicogroepen), hebben zich geconformeerd aan een primaire endpoint op 4 weken na de 2^e(booster) vaccinatie, dus niet 2 weken (d43) wat in het Moderna paper staat, en waar jullie je nu ook aan conformeren, wellicht met reden. In het paper worden pseudoneutralisatie data afgegeven op 4 weken (d57), de klassieke neutralisatie is ingeperkt tot dag 43, vanwege workload etc. maar dat lijkt me niet allemaal even valide. Tevens is er een duidelijk titerverval op 4 weken na de booster, op 2 weken na de booster komt deze (geflatteerd) hoger uit, verder er ook enige dosis-afhankelijkheid hier tov de timing. Dit meetmoment is dus best cruciaal, en ik zie nu maar 1 endpoint terug op d43 in het protocol, dat is best karig. Tweede is, ook op indicatie/verzoek van de ZonMW reviewers van de op hande zijnde studies, dat zij een serologisch meetmoment na 1 vaccinatie heel belangrijk vinden ijk van de immunogeniteit van vaccins dus hebben alle studies ook een bloedafname ingelast 4 weken na de 1^e vaccinatie, dus op de dag van de 2^e vaccinatie, of eerder wanneer de 2^e shot eerder wordt gegeven.

Wat betreft overige (immunologische) endpoints, als IgA, en (IgG) avidity, dat kunnen we uitstekend meten met onze MIA en er zijn ook 2 manuscripten van ons in de maak waarin we de ontwikkeling van IgA beschrijven in relatie tot de respons op infectie, en de hoogte en duur, alsmede ontwikkeling van IgG aviditeit tegen RBD en S1, 1 manuscript al in de rebuttal fase. Dat is zeker informatief /exploratory tav de werking en route van vaccins, dus zou ik zeker meenemen. Hebben we zelf ook opgenomen in ons studieprotocol, kun je desgewenst inkijken als daar behoefte aan is.

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 | 5.1.2e Postbak 41

Postbus 1 | 3720 BA | Bilthoven

5.1.2e

E 5.1.2e @rivm.nl

I www.rivm.nl

From: 5.1.2e @lumc.nl <5.1.2e @lumc.nl>

Sent: dinsdag 9 februari 2021 10:13

To: 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e @rivm.nl>

Cc: 5.1.2e @lumc.nl

Subject: IDSCOVA

Beste 5.1.2e

Dank voor het stimulerende overleg.

Hierbij het protocol dat ik deze week wil afronden voor indiening bij METC.

Graag jouw specifieke aandacht voor de serologische eindpunten (primair, secundair en exploratory) (IgA naast IgG en aviditeit)
We gebruikten nu een afkappunt van PRNT80 >128 - het zou fijn zijn als weten met welke luminex waarden dit overeenkomt.
Ter informatie stuur ik ook de data van Moderna voor de dosering 25 microgram IM.

Mvg 5.1.2e

5.1.2e Leiden University Medical Center | Department of Infectious Diseases 5.1.2e Mail: Postbox
9600, 2300 RC Leiden | Visitors: Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden | Netherlands | 5.1.2e
Email: 5.1.2e @lumc.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl *De zorg voor morgen begint vandaag*

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.
www.rivm.nl/en Committed to *health and sustainability*