

## Harmonisatie overleg SARS-CoV-2 vaccinatiestudies met alle consortia van ZonMw-ronde. Overleg: 26jan2021, 21.00

**Aanwezig:** 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e  
 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e  
**Genodigd:** 5.1.2e, 5.1.2e, 5.1.2e

### **Vaccins:**

Allen zullen door het RIVM-beschikbaar gestelde vaccins gebruiken (wsh. Moderna of Pfizer of AZ). Studie bij Down; de meesten krijgen wsh. Moderna, sommigen mogelijk Pfizer; doet mee aan Rijksvaccinatieschema.

**ZonMW:** "Voor de commissie is het niet duidelijk wie momenteel toezicht zal houden op de harmonisatie/standaardisatie van de sample afname en de analyses. De commissie doet een dringend verzoek om hiervoor centraal iemand aan te stellen voor alle zes vaccinstudies. Dit kan eventueel samen met het RIVM worden afgestemd."

Sinds vorming van het harmonisatie-overleg begin December 2020 dragen de leden van de harmonisatie-werkgroep in goed overleg gezamenlijk zorg voor het harmoniseren van de studies en uitwisseling van plannen en het samenwerken naar de toekomst toe. De leden van de huidige harmonisatie-werkgroep (onderzoekers vanuit de 6 ZONMW-projecten) stemmen toe lid te blijven van deze harmonisatie-werkgroep of een goede vervanger te regelen indien nodig. We spreken tevens af op regelmatige basis bij elkaar te blijven komen. De huidige frequentie is 1 keer per twee weken maar is vaker indien nodig ad hoc. Qua centrale organisatie waren we in de veronderstelling dat 5.1.2e (RIVM) dit zou doen, maar die heeft hier helaas (maar begrijpelijkerwijze) geen tijd voor. We zullen verkennen of het mogelijk en nuttig is toch een centraal iemand aan te stellen om toezicht te houden. We menen dat deze persoon dan een duidelijk inhoudelijk profiel zou dienen te hebben en bij voorkeur aan het RIVM gelieerd zou zijn.

**Update;** inmiddels sluiten voor het volgende overleg ook aan:

- 5.1.2e en 5.1.2e
- 5.1.2e vanuit VACOPID
- 5.1.2e vanuit de geplande ZonMW-gesteunde vaccinatiestudie hematologie

**ZonMW:** "Er moet specifiek aandacht komen voor karakterisering van bloedafname. Er moet zoveel mogelijk afstemming zijn met de andere vijf studies. "

We hebben besproken dat het belangrijkste tijds punt voor harmonisatie het uitleesmoment van het primaire eindpunt is. Voor de aanvullende (secundaire en exploratieve) assays is harmonisatie minder belangrijk, maar we kunnen en willen wel van elkaar leren. We zien het als een kans om in de loop van de studie meer assays te harmoniseren.

### **Harmonisatie tijdstippen:**

Dag 28 na boost voor serologisch primair eindpunt; is reeds geharmoniseerd voor alle 6 de projecten. Nav. het extra Verzoek van ZonMW om ook een extra serologische afname na primaire vaccinatie toe te voegen, hebben we afgesproken dat we ook harmoniseren op dag 28 na eerste dosis, dus een serum afname doen voor het zetten van de tweede dosis, of, indien de tweede dosis eerder wordt gegeven, op dat moment.

ZonMW: “De commissie wil graag beschreven zien hoe het analyseren van de samples geregeld is en hoe er voorkomen gaat worden dat er variabiliteit ontstaat (bijvoorbeeld door verschillend gebruik van buizen en serum). De commissie adviseert om de analyses zoveel mogelijk gezamenlijk te doen, indien dat haalbaar is.”

**Harmonisatie serologie:**

Ieder centrum heeft eigen logistiek. Type afname (verschillende buizen of gebruik van vingerprik voor het afnemen van serum ipv venipuncture) maakt niet uit voor de antistof bepalingen. Dit is reeds getest en behoeft geen verdere harmonisatie.

We zullen wel de assays vergelijken (op dit moment wordt in 3 projecten de RIVM MIA, in 2 projecten ELISA en PRNT uit Rotterdam en in 1 project de 5.1.2e gebruikt), en dit is al ingezet. We gaan dit doen door bridging studies waarbij een rondzending wordt gedaan met een panel SARS CoV-2 convalescente sera uit het Erasmus MC (5.1.2e). Deze samples worden zo representatief mogelijk geselecteerd uit verschillende serologische studies, waarbij rekening wordt gehouden met een brede range aan concentraties, inclusief neutralisatie titers die reeds voor deze selectie werd uitgevoerd bij het ErasmusMC. Het serum panel is ook reeds getest op de S en RBD ELISAs van Sanquin. We kunnen een vergelijking maken en ondergrenzen voor de gevoeligheid van detectie bespreken.

In alle assays zal ook een referentiesample worden meegenomen. Er is afgesproken dat dit de NIBSC-standaard (= WHO standaard) zal worden.

De commerciële Wantai Ig totaal ELISA en wsh. de kwantitatieve Wantai IgG ELISA zullen worden meegenomen in de harmonisatie omdat deze assays in diverse Nederlandse laboratoria gebruikt worden en dus mogelijk zullen worden ingezet bij andere (toekomstige) studies in Nederland. We anticiperen op een aparte publicatie over deze bridging/harmonisatie, waarmee we dan ook informatie verschaffen voor algemene diagnostiek labs die Wantai diagnostiek gebruiken.

ZonMW: “Analyse van de virus neutraliserende antilichamen: De neutraliserende effecten worden bij voorkeur met dezelfde test uitgevoerd. Indien dat niet mogelijk is dan beschrijft het gezamenlijke plan hoe dit onderdeel goed vergelijkbaar is.

Neutraliserende antistoffen worden bij het Erasmus MC bepaald door middel van een plaque reductie neutralisatie assay met wild type SARS CoV-2 en diverse mutanten. Het AMC zal voor enkele studies aanvullend pseudovirus neutralisaties uitvoeren. **Update:** Er is inmiddels overlegd (d.d 2feb2021) tussen het Erasmus MC (5.1.2e, 5.1.2e) en AMC (5.1.2e) en Sanquin (5.1.2e) om ook deze assays te harmoniseren. Dit kan bijvoorbeeld door middel van het gebruik van een NIBSC standaard om de neutralisatie assays te ijken. De standaard is op 1000 IU/ml gesteld, ook voor neutralisatie en daarmee kunnen de reeds bekende neutralisatie titers van de sera – bijv die van het harmonisatie panel - worden vertaald naar een concentratie (UNITAGE).

ZonMW: “Er moet specifiek aandacht komen voor karakterisering van bloedafname. Er moet zoveel mogelijk afstemming zijn met de andere vijf studies

Standaard labwaarden (oa bloedbeeld) worden in alle studies bepaald.

**ZonMw: “U wordt verzocht in het plan een voorstel op te nemen hoe de sequencing van eventuele doorbraak covid infecties plaatsvindt. Dit wordt bij voorkeur gedaan in samenwerking met lopende ZonMw projecten op dit gebied.**

Alle studies zullen bij doorbraak infectie-materiaal voor sequencing sturen naar de referentielabs die in ons harmonisatieoverleg zitten en ZonMw financiering hebben ontvangen voor het sequencen (projectnummer 10150062010008: Safety and efficacy of SARS-CoV-2 antibodies, projectnummer: 10150062010005: Monitoring the evolution, spread and transmission of SARS-CoV-2 through whole genome sequencing to enable fast genotype to phenotype prediction). Als het gebeurt zullen we proberen materiaal te verzamelen volgens advies van referentielabs en in te sturen. Als nodig gebeurt dit onder effort van diagnostiek.

**ZonMw: “De commissie vraagt aandacht voor het tijdstip van toediening van de vaccinaties en het harmoniseren hiervan (rekening houdend met het circadiaans ritme). Dit geldt ook voor het tijdstip van bloedafname. U wordt geadviseerd het moment van vaccinatie en bloedafname te registreren.**

Alle studies zullen dit noteren.

**ZonMw: “Mucosale bescherming (IgA): De commissie geeft het dringende advies om ook de mucosale bescherming te onderzoeken. Dit wordt momenteel niet beschreven in uw aanvraag. Het bepalen van IgA in mucosa kan mogelijk zeer waardevolle informatie opleveren.**

RIVM heeft een vergelijkend onderzoek gedaan naar de detectie van SARS-Cov-2 specifieke IgG en IgA antistoffen in bloed en speeksel, en zien vergelijkbare trends tussen beiden, maar de gevoeligheid in speeksel is beduidend minder (niet gepubliceerde data). Neus strips zouden een optie zijn, waarmee non-invasief neusvocht kan worden afgenomen, ook wel ‘mucosal lining fluid’ (MLF) genoemd. De methode is eerder gepubliceerd. Uit een kleine pilot blijkt dat MLF een hogere concentratie IgA bevat dan klassiek afgenomen mond-speeksel met een spons. Op basis daarvan denken we dat SARS-CoV-2 specifieke antistoffen ook beter detecteerbaar moeten zijn in MLF dan in speeksel, maar dat zal onderzoek moeten uitwijzen. Publicaties over methode: 1. Jochems SP *et al.*, Novel Analysis of Immune Cells from Nasal Microbiopsy Demonstrates Reliable, Reproducible Data for Immune Populations, and Superior Cytokine Detection Compared to Nasal Wash. *PLoS One*. 2017;12:e0169805 en 2. Ryan S. *et al.*, Nasosorption as a Minimally Invasive Sampling Procedure: Mucosal Viral Load and Inflammation in Primary RSV Bronchiolitis, *J. Inf. Dis.*, 2017; 215:1240–1244). Binnen de VOICE/RECOVAC studie wordt dit al voorzien (het Radboud ziekenhuis heeft hier al geruime ervaring mee) en de RIVM vaccinstudie bij gezonden gaat dit ook doen. De vraag rijst in hoeverre het meerwaarde heeft dat alle studies dit onderzoeken als sommige studies het al includeren. De verschillende consortia zullen verkennen of het meerwaarde heeft om dit ook te includeren in een kleine groep alleen op dag 28 na boost op voorwaarde dat neusstrip assays goed lopen en het qua logistiek haalbaar zijn. Tevens in het vaak nu niet in het budget opgenomen. De neusstrip kost 8 euro per kitje, waarna de antistof titer nog gemeten moet worden (15-20 euro) dus extra budget is mogelijk nodig. Tot slot: Het zou een amendement voor de METC betreffen, dus het is niet met zekerheid toe te zeggen dat alle studies dit kunnen gaan doen ivm de tijdslijnen.

- Acties allen: overleg over eventuele inclusie EN zo ja, overleg voeren met 5.1.2e om gezamenlijk in te kopen bij Nijmegen.

ZonMW: "B- en T- cel responses/differentiaties: De commissie vindt niet altijd duidelijk welke analyses wanneer gedaan worden en wilt dit beter beschreven zien. De commissie doet een verzoek om niet alleen oppervlakkig de immuun responses te onderzoeken, maar ook dieper in te gaan op de de B- en T- cell responses/differentiaties. De karakterisatie van de cel analyses moet beter beschreven worden. Dit moet afgestemd worden met de andere vaccinstudies."

Alle studies zullen uitgebreide B- en T cel karakterisaties doen. Vervolg-overleggen zijn gepland om inzichten en kennis te delen.

Volgend overleg dinsdag 9 21.00 uur. 5.1.2e nodig uit. Emails van mensen die nog extra aansluiten worden doorgegeven aan 5.1.2e

Focus van volgende meeting: Whole Blood Assays en als er tijd is; B/T cel analyses. Whole Blood Assays eerst, daar die analyses op vers materiaal moeten en dus al relatief snel in de planningen moeten.