

Wederhoor bij dossiernummer 50-56300-98-234

Titel: BTK inhibitie als therapie voor hyper-inflammatoir syndroom in COVID-19 patiënten

Reactie op review rapport B2020.016E6

Antwoord opmerkingen:

De antwoorden weerspiegelen de snelle ontwikkelingen in het COVID-19 onderzoek. De voorgestelde studie is nu een substudie geworden van een internationale fase 3 studie.

Daarnaast kunnen we mogelijk gebruik maken van samples die worden verzameld in de fase II trial (CALAVI), die nu loopt. Dit zal het project verder kunnen versnellen.

Kwaliteit:

Er zijn inmiddels, uit verschillende bronnen, voldoende aanwijzingen dat de BTK-remmer acalabrutinib het klinisch beloop van COVID-19 infecties verbetert. In een internationale fase 3 studie wordt dit verder geïmplementeerd. Daarbij is het van belang het mechanisme van de remming door acalabrutinib op te helderen/beter in kaart te brengen. Dit project beoogt deze belangrijke kennislacune op te vullen.

Uit de eerste klinische data (off-label studie in 11 ziekenhuis en 8 IC patiënten) blijkt dat acalabrutinib bij een groot deel van de patiënten een sterke verbetering geeft, maar bij een aantal niet. Het ophelderen van het werkingsmechanisme van BTK-remming is essentieel om te voorspellen wie baat zal hebben bij de therapie en om patiënten zo doelgericht te kunnen behandelen.

Relevantie:

Een klein deel van de COVID-19 patiënten ontwikkelt een acuut respiratoir stress syndroom waarvan een hyper-inflammatie de oorzaak lijkt te zijn. De BTK-remmer acalabrutinib lijkt het ziektebeeld aanzienlijk te mitigeren. Dit is inmiddels een aantrekkelijke behandeloptie. Het is van belang door te pakken en naar het mechanisme van de behandeling met acalabrutinib te kijken. Op deze wijze worden mogelijk meer aangrijpingspunten voor behandeling gevonden.

Dit is met name ook belangrijk voor de patiënten die niet of minder goed reageren op acalabrutinib, zodat zij op tijd een ander middel kunnen krijgen dat voor hen wel geschikt is.

Begroting:

Wordt als reëel beoordeeld.

Reactie op review rapport B2020.016E7

Antwoord opmerkingen:

Reviewer geeft aan dat fase III trial niet gegarandeerd is, en dat een postdoc voor 2 jaar veel is.

Zie antwoorden hieronder.

Kwaliteit:

'De probleemstelling is duidelijk, doelstellingen zijn duidelijk geformuleerd.' 'Plan van aanpak is duidelijk.'

'Projectgroep is adequaat samengesteld.'

'Haalbaarheid is beschreven, op basis van de bestaande goede relatie wordt verwacht dat monsters worden verkregen. Voor fase II is dat de vraag, voor Fase III staan ze sterker.'

Het is inderdaad niet gegarandeerd dat de fase III trial van start zal gaan. Wij schatten wel in dat dit de beste garantie geeft om voldoende samples voor onze studie te verkrijgen, gezien het zeer beperkte aantal nieuwe patiënten dat in Nederland op dit moment wordt opgenomen in het ziekenhuis.

'Kennisoverdracht is geborgd, geen participatie van patiënten.'

Voor dit project wordt niet apart patiëntenparticipatie opgezet, maar zal inspraak zijn van een patiëntenraad van COVID-19 patiënten die door het Erasmus MC wordt opgezet om bij al het COVID onderzoek betrokken te zijn.

Relevantie:

Reviewer geeft aan dat samples uit fase II en III trial niet gegarandeerd zijn. 'Daarnaast zijn er meer studies met remmers van het immuunsysteem (b.v. tocilizumab). Andere centra doen daar aan mee. In hoeverre is het reëel te verwachten dat voldoende Nederlandse patiënten in de Fase III studie terecht kunnen komen?' 'Samenwerking met AZ lijkt goed op papier, ik zie echter geen getekende intentieverklaring door AZ om de monsters over te dragen. Verder zie ik geen amendement aan de Fase III studie.'

Zie ook antwoord bij kwaliteit. In het geval van een tweede golf is het zeker reëel om 30 patiënten te includeren voor onze studie in de 3 ziekenhuizen die aan de studie meedoen in Nederland. Mocht er hier geen tweede golf komen, dan worden samples uit andere deelnemende landen beschikbaar gesteld. Een intentieverklaring kan pas worden gegeven als de beslissing over de fase III studie is genomen.

'Urgentie is hoog om te onderzoeken of remming van de immuniteit een vermindering geeft van de ernst van COVID-19.' *'Onderzoeksgroep heeft unieke expertise.'*

'Wat als unieke expertise wegvalt?'

Gezien de brede expertise op onze afdeling zal dit niet gebeuren.

Begroting:

Ik zou in overleg treden met de onderzoekers over de 2 jaar postdoc.

Gezien de grootte en complexiteit van de studie (zowel immunologische, moleculaire en bio-informatische analyses), de looptijd van 2 jaar, en de noodzaak snel resultaten te behalen vinden wij het belangrijk op een ervaren postdoc aan te stellen op dit project.

Reactie op review rapport B2020.0170B

Antwoord opmerkingen:

'Goede toelichting en adequaat beantwoord:

- *tav aantallen, aanhaken bij fase III CALAVI trial waardoor voldoende aantallen patiënten*
- *tav klinische eindpunten: deze zitten in primaire en secundaire eindpunten van CALAVI trial*
- *Kosten: co-financiering van Astra Zeneca tav beschikbaar stellen van acalabrutinib en ruimte om te participeren in CAVALI studie als substudie'*

Het project zal een sub-studie worden van een fase III trial, maar samples uit de fase II CALAVI studie worden mogelijk wel beschikbaar gesteld.

Kwaliteit:

'Probleemstelling helder geformuleerd met duidelijke doelstelling met name pathofysiologisch interessant en boeiend. Doelstelling van het vinden correlaties tussen moleculaire effecten van BTK remming en klinische responsen bij COVID-19 patiënten helder, echter link naar klinische toepasbaarheid blijft diffuus en lastig' *'Gaat deze substudie van fase III trial uiteindelijk leiden tot een set biomarkers waarmee vroege selectie van patiënten met COVID19 die mogelijk goed op BTK remming zouden reageren, mogelijk is?'*

De genomwijde analyses zullen bijdragen aan het vinden van biomarkers die de effectiviteit van acalabrutinib in patiënten kan voorspellen, maar ook aan de identificatie van nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling.

'Plan van aanpak helder' *'Zeker haalbaar door participatie in CAVALI fase III studie, goede kennis en expertise projectgroep, realistisch tijdschema, kennisoverdracht op orde.'*

Relevantie:

'Elegante samenwerking met Astra en CAVALI onderzoekers, beschikbaarheid materialen internationaal realistische tijdslijnen, goede expertise, interessante hypothesen'. Stadium van proof of concept al voorbij, immers fase III onderzoek naar rol van acalabrutinib op alle klinische eindpunten vind al plaats en is voldoende geborgd. dus urgentie ligt dan mn in ontrafelen van pathofysiologie van BTK remming (moleculaire en cellulair) in patient COVID19. Hier zou dan een relevante set biomarkers uit moeten komen, maar relevant voor selectie, beloop? Dit maakt deze indiening voor bottom up zonMw call kwetsbaar

Zie antwoord hierboven.

Begroting:

Ruime begroting voor postdoc 2 jaar fulltime(waarom geen promovendus? Namelijk ook analist 0,5 fte voor gehele project van 2 jaar.

Gezien de grootte en complexiteit van de studie (zowel immunologische, moleculaire en bio-informatische analyses), de looptijd van 2 jaar, en de noodzaak snel resultaten te behalen vinden wij het belangrijk op een ervaren postdoc aan te stellen op dit project. Het is dus niet verstandig en niet realistisch om hier een PhD student op aan te nemen.

Tav CT scans op 3 maanden en 12 maanden; is dit niet standaard of care bij post COVID19 patiënten met longproblemen?

Op dit moment is dat nog niet zo, maar standard of care zal wel worden geïmplementeerd in de follow-up.