

To: [redacted]@lumc.nl; [redacted]@lumc.nl; [redacted]@rivm.nl; [redacted]@umcg.nl
From: [redacted]@lumc.nl
Sent: Wed 9/30/2020 7:58:56 PM
Subject: Re: Advies vraag Human Challenge Studie
Received: Wed 9/30/2020 7:59:07 PM

Beste [redacted] en anderen,

Terwijl ik bij mijn mening blijf dat het voorstel zoals ingediend niet haalbaar is ben ik het met je eens dat het opzetten van een protocol/faciliteit voor human challenge studies zeer waardevol is. De aanvragers zijn, gezien hun track record, in een zeer goede positie hieraan een bijdrage te leveren. De laatste informatie die ik heb kunnen vinden is dat er in het VK een studie gaat plaatsvinden <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-uk-idUSKCN26E2DP>. Ik zou het wel goed besteed geld vinden als de aanvragers in de gelegenheid gesteld zouden worden om aan te haken bij dit initiatief en ervaring op te bouwen. Deze ervaring zou ook in de toekomst bij andere infectieziekten van pas kunnen komen. Mijn advies is daarom dit aspect ook mee te nemen in de terugrapportage naar VWS.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

From: [redacted]@lumc.nl
Date: Tuesday 29 September 2020 at 15:51
To: "[redacted]@rivm.nl" <[redacted]@rivm.nl>, [redacted]@lumc.nl, [redacted]@rivm.nl, [redacted]@rivm.nl, [redacted]@umcg.nl
Subject: Re: Advies vraag Human Challenge Studie

Beste allen,

Ik kan mij goed vinden in alle commentaren en een humaan challenge model kan Toch heel waardevol zijn. Het kan bijdragen aan een snelle selectie van veel belovende vaccins, je kunt fase 2 overslaan en direct overstappen op fase 3 met een vaccin dat in gezonde jong volwassenen bescherming heeft geboden. Wat niet in deze groep tot bescherming leidt kan meteen terzijde worden geschoven. Wellicht kun je dan ook sneller een EUA verkrijgen voor mensen met een zeer hoog risico op ernstig beloop/sterfte. Draagt ook bij aan het verlagen van de enorme kosten die nu gemaakt worden voor ontwikkeling en klinische studies zonder dat uitzicht is op een positief resultaat.

CHIM moet je in een internationaal consortium willen opzetten, maar iemand moet de lead nemen en dat kan Nederland met haar kennis best doen. Een kritische selectie van gezonde jong volwassenen is cruciaal naast de opmerkingen die jullie gemaakt hebben. Ik ben minder terughoudend ten opzichte van de ethische bezwaren. Die zijn er zeker maar er hebben zich wereldwijd al duizenden jong volwassenen gemeld die graag meedoen aan een studie. In een academische kliniek onder een zeer strikt gecontroleerd regime met een real time monitoring van het infectie cq ziekte beloop met duidelijke meetbare eindpunten, kan dit best opgezet worden. Cruciaal is natuurlijk de veiligheid, eigenschappen en de dosis om een infectie te krijgen, van de challenge stam. Hier moeten hoge eisen aangesteld worden maar dat lijkt me allemaal haalbaar. Natuurlijk zou je graag beschikken over specifiek anti-virus middelen die ingezet kunnen worden indien vrijwilliger ernstig ziek dreigt te worden. De kans op een ernstig beloop bij jong volwassenen is erg klein en kan verder gemitigeerd worden met de aanpak die nu toegepast wordt in de kliniek.

Tot zover een korte reactie.

[redacted] / Leids Universitair Medisch Centrum | Albinusdreef 1 / [redacted]

[redacted]

Op 29 sep. 2020 om 00:04 heeft [redacted] <[redacted]@rivm.nl> het volgende geschreven:

Hallo allen,

Ook ik ben het in grote lijnen met 5.1.2e eens.

Het opzetten van een goed challenge model kost tijd.

-Ik vind het voorgestelde planning dan ook totaal **niet realistisch**: alsof goedkeuring van een ethisch erg ingewikkeld studieprotocol, de selectie van een challenge stam en het bereiden van een klinische lot van dat virus, plus de voorbereidingen van een onderzoekseenheid binnen enkele weken gerealiseerd zouden kunnen zijn.

(weet uit ervaring van het Periscope consortium dat zelfs bij een ervaren groep het opzetten van een nieuw humaan challenge model (kinkhoest) maanden zo niet minstens een jaar kost.

-het huidige plan lijkt **gekoppeld aan** 5.1.1c daar zou de overheid goed over na moeten denken: het geven van een (publieke) impuls aan een CHIM voor SARS-CoV-2 zou onafhankelijk van een bepaalde private partij moeten gebeuren. Een CHIM kan van grote waarde zijn in de voorselectie van vaccinkandidaten op superioriteit in beschermingsprofiel (steriele neutralisatie, preventie van shedding). Of bij de vergelijking van de efficacy van twee verschillende producten van verschillende firma's, dus meer vanuit publiek belang. Ik denk dat je zo'n CHIM (met publiek geld) beter in **internationaal** verband en **onafhankelijk** van de industrie kunt opzetten. De ambitie en voortvarendheid van (de groep van) 5.1.2e is daarbij wel te prijzen.

-Ik persoonlijk denk dat je wel voorbereidingen kunt starten voor een SARS-CoV-2 CHIM, maar dat je pas mensen experimenteel kunt besmetten als er een **werkende post-exposure therapie** is.

Groet, 5.1.2e

5.1.2e

¹ Centre for Immunology of Infectious Diseases and Vaccines | National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) | Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | PO box 1 | 3720 BA BILTHOVEN | The Netherlands

² Infectious Diseases & Immunology | Dept. Biomolecular Health Sciences | Faculty of Veterinary Medicine | Utrecht University | Yalelaan 1 | PO box 80165 | 3508 TD UTRECHT | The Netherlands

T: +31 5.1.2e M: +31 5.1.2e E: 5.1.2e @rivm.nl

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

Sent: maandag 28 september 2020 23:44

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

Subject: Re: Advies vraag Human Challenge Studie

Beste allen,

Ik ben het met 5.1.2e eens dat een dergelijke Nederlandse studie geen meerwaarde heeft. Een challenge studie kan in principe snel een antwoord geven over de efficacy van een vaccin, maar gezien de lopende fase 3 studies verwacht ik geen significante tijdswinst. Daarnaast is de fase 3 studie toch nodig om gegevens te verzamelen over de veiligheid.

Als men toch verder wil 'voor de volgende keer' dan kan het beste contact worden opgenomen met

5.1.1c denkt ook al een tijd na over een challenge studie, overigens nog zonder resultaat.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

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

Date: Monday 28 September 2020 at 21:18

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>, "5.1.2e @rivm.nl" <5.1.2e@rivm.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@lumc.nl>, 5.1.2e <5.1.2e@lumc.nl>

Subject: RE: Advies vraag Human Challenge Studie

Beste 5.1.2e

Bij deze mijn mening over het CHIM. Ik ben benieuwd hoe jullie hier tegenaan kijken.

Vriendelijke groet, 5.1.2e

Human challenge studies zijn geschikt en waardevol om meer te weten te komen over het beloop van een

infectieziekte, de immuun respons erop, de kinetiek van virusuitscheiding etc. Ze zijn niet geschikt om vaccinontwikkeling op korte termijn te bespoedigen. Dit vooral omdat het tijdrovend is om een goede virusstam voor infectie te vinden en de verdere condities van de infectie uit te zoeken. De opzet van het model moet op een zeer zorgvuldige manier gebeuren. Ervaring met het influenzamodel laat zien dat zelf bij een goed gekarakteriseerd systeem bij toepassing voor vaccinontwikkeling problemen kunnen ontstaan door dat bv niet alle deelnemers in de controle groep succesvol geïnfecteerd kunnen worden waardoor een onderzoek volledig waardeloos kan worden. Uit praktische en financiële overwegingen zal een humane challenge studie om de effectiviteit van vaccins te testen altijd relatief klein van opzet zijn. Misschien is het mogelijk om in een dusdanige studie niet werkzame vaccins snel te identificeren, maar als een vaccin door de challenge studie komt moet die alsnog in een gewone fase-3 studie getest worden om voldoende veiligheidsdata te verzamelen en informatie over werkzaamheid in een heterogene populatie te verkrijgen. Omdat de infectie op een vrij kunstmatige manier gebeurt en alleen jonge, gezonde volwassenen als proefpersonen in aanmerking komen is de verkregen informatie mogelijk niet makkelijk te vertalen naar een natuurlijke besmettingssituatie en naar andere bevolkingsgroepen.

Mits uitgevoerd met een gevaarlijk virus zoals SARS-CoV-2 moeten de experimenten onder zeer stringente veiligheidscondities worden uitgevoerd wat erg kostbaar is. Bovendien kleven aan het opzettelijk infecteren van mensen met een gevaarlijk virus waarvoor er geen effectieve behandeling is m.i. grote ethische bezwaren. Weliswaar is de mortaliteit onder jonge volwassenen met COVID-19 zeer klein maar 20% van volwassenen tussen de 18 en 34 berichten over symptomen die langer dan 2-3 weken aanhouden (WHO presentatie 9 sep 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2) en er is nog erg weinig kennis over lange termijn effecten.

Als men ondanks de beperkingen en risico's besluit om toch een CHIM voor SARS-CoV-2 op te zetten lijkt het mij van cruciaal belang om dit in internationaal verband in een goed gecoördineerde studie te doen. Zo kan men het aantal mensen dat aan de risico's van de infectie wordt blootgesteld beperken. Bovendien kan men het model dusdanig standaardiseren dat latere resultaten onderling vergelijkbaar zijn ook als de proeven decentraal worden uitgevoerd. Ik sta daarom niet positief tegenover een Nederlands CHIM model en zie er geen meerwaarde in om hier een model op te zetten tenzij Nederland een coördinerende rol krijgt in internationaal verband. De indicatie van het budget lijkt me reëel, misschien aan de lage kant. Ik mis bv kosten voor de GMP productie en karakterisatie van het challenge virus.

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

Sent: Friday, 25 September 2020 13:51

To: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e @lumc.nl' <5.1.2e@lumc.nl>; 5.1.2e @lumc.nl' <5.1.2e@lumc.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcg.nl>

Subject: FW: Advies vraag Human Challenge Studie

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

Sent: vrijdag 18 september 2020 16:42

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

Cc: 5.1.2e (5.1.2e@zonmw.nl) <5.1.2e@zonmw.nl>; 5.1.2e (5.1.2e) <5.1.2e@minvws.nl>

Subject: Advies vraag Human Challenge Studie

Beste 5.1.2e

Zoals besproken, onderstaand de vraag voor de advies groepen. Zorgen jullie voor de doorgeleiding? Als de afzender van de vraag anders moet, passen jullie die dan aan?

Dank, 5.1.2e

Beste,

Op basis van eerder advies van de advies groep Therapie heeft VWS ingestemd dat ZonMw de financiering van het opstellen van het studie protocol verzorgt. In de stukken vindt u bijgevoegd de offerte aanvraag en de opdrachtbrief met randvoorwaarden hieromtrent. In de bijlage (en onderstaand) vindt u het projectplan, budget en toelichting op het budget irt de financiering die 5.1.1c .1c doet voor te virusproductie in het kader van deze studie.

De vraag komt nu voor te liggen of het aangewezen is dat de overheid de studie financiert. Gezien de historie leggen we deze vraag aan zowel de adviesgroep rondom Therapie Ontwikkeling als Vaccins voor.

De vragen die we voorleggen zijn de volgende. Nb, uw advies hoeft zich niet te beperken tot beantwoording van deze vragen alleen.:

1. Vindt u dat publieke financiering is aangewezen voor deze studie.
2. Is er meerwaarde en wat is die meerwaarde dat deze studie in Nederland gedaan wordt. Ik stel deze vraag ondermeer omdat mogelijk een soort gelijk onderzoek in de UK zal starten.
3. Is de indicatie van het budget reëel. Ik vraag u nu niet om tot in detail de begroting na te pluizen, maar wel of de orde van grootte van het budget past bij dit type onderzoek.
4. Er zitten ethische vraagstukken aan deze studie. Is het oordeel van de ethische toetsings commissie genoeg? Of vindt u, als de overheid zelf als financier gaat optreden, de overheid hier zelf een eigen oordeel over dient te vormen. Zo ja, wat is uw advies hierover.

Op basis van uw advies zal besluitvorming binnen VWS plaatsvinden of en hoe financiering aangewezen is. Ik wil u vragen om voor 30 september met een advies te komen.

Met vriendelijke groeten,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Mob: +31

5.1.2e

5.1.2e

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

Verzonden: donderdag 17 september 2020 15:53

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e @zonmw.nl; 5.1.2e @zonmw.nl

CC: 5.1.2e @lumc.nl

Onderwerp: RE: SARS-CoV-2 dosis-escalatie studie

Beste 5.1.2e

1. Het heeft onze sterke voorkeur om volledige financiering te ontvangen van VWS, zodat er geen twijfel kan ontstaan over inmenging farmaceutische industrie, en zodat we niet gebonden zijn aan 5.1.1c; wij willen uiteraard dat het model geschikt is om vele verschillende COVID-19 vaccins te testen 5.1.1c

5.1.1c

5.1.1c

Daarnaast heeft de bioethics committee van

5.1.1c

nog geen groen licht gegeven om gebruik te maken van een dergelijk model.

2. Ons hoofddoel is dat er wereldwijd zo snel mogelijk meerdere COVID vaccins beschikbaar komen voor gebruik, en daar willen we graag onze expertise met CHI modellen voor inzetten. Wij verwachten dat mocht 5.1.1c toch niet geïnteresseerd zijn om hun vaccin in ons model te testen, dat andere partijen dit wel willen. Daarnaast zijn we wetenschappelijk erg geïnteresseerd in de antwoorden die de dosis-escalatie studie kan geven, en deze zouden ook kunnen helpen om toekomstig beleid rondom COVID maatregelen op te stellen. Aangezien de opzet in de UK iets anders is dan wat wij van plan zijn (ivm confidentiality kunnen we niet op details ingaan), kunnen er minder relevante data uit hun model gehaald worden, waardoor wij denken dat naast het UK model, ons model een toegevoegde waarde kan hebben. Daarnaast zouden wij eerder kunnen beginnen dan in de UK.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

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

Sent: donderdag 17 september 2020 14:44

To: 5.1.2e <5.1.2e@lumc.nl>; 5.1.2e @zomnw.nl; 5.1.2e @zomnw.nl

Cc: 5.1.2e (PARA) <5.1.2e@lumc.nl>

Subject: RE: SARS-CoV-2 dosis-escalatie studie

Beste 5.1.2e

Dank en helder.

Ik heb nog enkele vragen:

1. Heb ik nu goed begrepen dat 5.1.1c Vaccins (mogelijk) ook mede financiert. Mij is even niet helder wat en of je nu een verdeling van financieringsbronnen voorstelt.
2. En stel dat 5.1.1c toch niet mee financiert (of vaccin beschikbaar stelt voor vervolg studie), wil het LUMC dan nog steeds deze studie doen? Of kan je ook gebruik maken van de studie die dan in UK gedaan wordt.

Groeten 5.1.2e

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

Verzonden: donderdag 17 september 2020 14:01

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@minvws.nl>; 5.1.2e @zomnw.nl; 5.1.2e @zomnw.nl

CC: 5.1.2e @lumc.nl

Onderwerp: SARS-CoV-2 dosis-escalatie studie

Beste 5.1.2e, 5.1.2e en 5.1.2e,

Bijgevoegd de uitleg, planning en concept begroting voor de dosis-escalatie studie, en ons verzoek om een financiële garantie af te geven, zodat we de voorbereidingen voor de huisvesting en bijbehorende infrastructuur in gang kunnen gaan zetten.

Helaas is op dit moment nog niet duidelijk of we dit in huis kunnen doen (voorkeur, maar dan zullen er verbouwingskosten bij komen), of dat we tiny houses huren en op het terrein plaatsen (dan zullen voorzieningen aangelegd en aangesloten moeten worden). Om dit verder uit te zoeken wil het LUMC de garantie hebben dat de kosten hiervoor gedekt worden. Ik heb voor de startup kosten nu 350k€ in het verzoek gezet.

Bijgevoegd is ook een Excel met daarin de overzichten uit bijlage 2, indien betere resolutie gewenst is om bv in een presentatie te zetten.

Als er meer informatie nodig is dan hoor ik het graag.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Leiden Controlled Human Infection Center

5.1.2e

Leiden University Medical Center
P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden
The Netherlands

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

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.

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