

### Format Niet technische samenvatting

Let op: bij gebruik van dit word-format dient uiteindelijk alsnog het Excel-format te worden ingevuld voordat uw aanvraag vergund kan worden (zie Procesbeschrijving word-document NTS)

#### Tab NTS

Land	NL
Taal	nl
Indiening bij EU	Ja [1]
Naam van het project	Evaluatie van vaccins en geneesmiddelen voor coronavirusinfecties
NTS-identificatiecode	
Nationale identificatiecode van de NTS	
Duur van het project	60 (in maanden)
Trefwoorden	
Trefwoord 1	Coronavirussen
Trefwoord 2	Vaccins
Trefwoord 3	Geneesmiddelen
Trefwoord 4	Effectiviteit
Trefwoord 5	non-humane primaten

#### Doel van het project

##### Doelstellingen van het project

In de afgelopen 20 jaar zijn er drie uitbraken geweest van nieuwe coronavirussen bij de mens. Het SARS-coronavirus dat in 2002-2003 opdook in China, het MERS-coronavirus dat in 2012 opdook in Saoedi-Arabië, en het virus dat in 2019 ernstige luchtweginfecties veroorzaakte in China. Dit laatste virus heeft de naam SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) gekregen vanwege de grote genetische verwantschappen met het SARS-Coronavirus uit 2002-2003. Alle drie de virussen zijn afkomstig van dieren (zgn. zoonose), en kunnen bij de mens zeer ernstige luchtweginfecties veroorzaken. De SARS uitbraak resulteerde in 8096 ziekenhuisopnames, waarvan 774 patiënten overleden (9.5%), terwijl van MERS 2499 ziektegevallen bekend zijn, met 861 doden als gevolg (34.5%). De uitbraak van SARS-CoV-2 heeft geleid tot 450 miljoen ziektegevallen, met een sterftcijfer van ongeveer 1%. De SARS-CoV-2 pandemie heeft grote maatschappelijke gevolgen gehad, maar de snelle beschikbaarheid van vaccins voor SARS-CoV-2 heeft deze gevolgen enigszins beperkt. De drie uitbraken van nieuwe coronavirussen in de laatste 20 jaar maken duidelijk dat deze virussen een grote bedreiging vormen voor de volksgezondheid. Op dit ogenblik zijn er nog geen geregistreerde vaccins of antivirale middelen tegen andere coronavirussen dan SARS-CoV-2. Het is zeer waarschijnlijk dat er weer nieuwe coronavirus uitbraken zullen volgen in de toekomst als gevolg van toegenomen contacten tussen mensen en dieren. Om de schade van mogelijke nieuwe uitbraken te beperken is het van groot belang dat er snel vaccins beschikbaar zullen zijn tegen deze (nieuwe) coronavirussen. In dit project zullen wij de beschermende werking van coronavirus-vaccins en antivirale middelen onderzoeken in een model voor coronavirusinfecties in apen.

##### Potentiële voordelen van het project

Verdoving, bij iedere handeling (gedurende 15-60 minuten). Implanteren / verwijderen van temperatuurmeter, chirurgisch 1 x in 1 x uit ( $\pm$  30 minuten). Vaccinatie (ongeveer 6x, 30 minuten). Bloedafnames (ongeveer 20-25x, 30 minuten). Longspoeling (ongeveer 4x na iedere vaccinatie, 30 minuten). Toediening antivirale middelen (ongeveer 14 x, 30 minuten). Virus infectie (maximaal 1x, 30 minuten). Bepaling virus load (neus, keel swabs of longspoelingen ongeveer 16x na infectie)

## Voorspelde schade

In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt

Verdoving, bij iedere handeling (gedurende 15-60 minuten). Implanteren / verwijderen recorder, chirurgisch 1 x in 1 x uit ( $\pm$  60 minuten). Vaccinatie (maximaal 6x, 30 minuten). Bloedafnames (maximaal 22x, 30 minuten). Longspoeling (maximaal 4x na iedere vaccinatie, 60 minuten). Toediening antivirale middelen (maximaal 14 x, 30 minuten). Virus infectie (maximaal 1x, 30 minuten). Bepaling virus load (neus, keel swabs of longspoelingen maximaal 16x na infectie)

Verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren

De dieren zullen stress ondervinden ten gevolge van een verhuizing naar een experimenteel gebouw en de biotechnische handelingen. Ook kunnen de dieren pijn ondervinden door de biotechnische handelingen. Deze handelingen worden echter onder verdoving uitgevoerd en er wordt daarna indien nodig pijnstilling toegepast. Ook kunnen de dieren ziek worden door de experimentele infectie met coronavirussen.

Redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure

De dieren kunnen na de PK studies hergebruikt worden voor andere experimenten met inachtneming van het eerdere ongerief. Na het uitwassen van de antivirale middelen, gedurende de herstelperiode, zijn er geen verdere restricties voor het hergebruik. Dieren in effectiviteits studies en infectie studies zullen na afloop van het experiment worden gedood om de hoeveelheid virus in weefsels te kunnen bepalen en om na te gaan of het geteste vaccin of antivirale middel eventueel schadelijke effecten op het lichaam heeft.

## Toepassing van de 3V's

### 1. Vervanging

Het is nog niet mogelijk om de beschermende werking van vaccins of antivirale middelen zonder gebruik van proefdieren te bepalen. Het afweersysteem is dermate ingewikkeld dat dit nog niet in het laboratorium kan worden nagebootst. Ook de beschermende werking van het vaccin of antiviraal middel tegen virusinfectie is complex en wordt bepaald door de samenwerking van de diverse componenten van het afweersysteem op lokaal niveau, bijv in de long. Daarom is het noodzakelijk om na te gaan of de geteste middelen het individu kunnen beschermen tegen coronavirusinfecties.

### 2. Vermindering

Voordat een coronavirus vaccin of antiviraal middel in apen wordt getest is het al uitgebreid getest in het laboratorium en in andere diersoorten, bijvoorbeeld in muizen. Uit dit eerdere onderzoek moet zijn gebleken dat het vaccin veilig is en dat het vaccin voldoende werkzaam is om een afweerreactie op te roepen na injectie. Voor antivirale middelen moet de mogelijke werkzaamheid in het laboratorium of in andere proefdiermodellen aangetoond worden. Hierna worden alleen de meest veelbelovende kandidaten in apen getest. Het aantal benodigde dieren wordt per experiment bepaald aan de hand van statische analyses. Dit aantal zal afhangen van de eigenschappen van het vaccin of antiviraal middel en van het te gebruiken virus. Waar mogelijk zullen meerdere behandelingen tegelijk getest worden, waardoor maar één controlegroep nodig is. Het aantal dieren in de controlegroep zal zoveel mogelijk worden beperkt door gegevens te gebruiken van dieren die al eerder geïnfecteerd zijn bij het opzetten van de virusinfectie modellen.

### 3. Verfijning

Alle handelingen worden uitgevoerd onder verdoving. Waar nodig wordt bovendien pijnstilling gegeven. De dieren worden getraind om zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de verdoving om de mate van stress te verminderen. Tijdens de studie worden de dieren dagelijks geobserveerd en tijdens de coronavirusinfectie tweemaal daags, daarnaast worden ook cameraopnames gemaakt. De ziekteverschijnselen worden genoteerd op een scorelijst. Wanneer ernstige ziekteverschijnselen optreden of wanneer een bepaalde score overschreden wordt, worden de dieren direct op een humane wijze gedood om verder ongerief te voorkomen.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

Onderzoek naar de werkzaamheid van coronavirusvaccins en antivirale middelen kan in diverse diersoorten worden uitgevoerd. Alleen in de laatste fase van de productontwikkeling is testen in volwassen apen nodig, omdat deze dieren wat betreft de anatomie van de luchtwegen, het afweersysteem en vatbaarheid voor coronavirussen het meest op de mens lijken. Andere proefdieren, zoals muizen en hamsters zijn in deze fase van het onderzoek niet geschikt omdat deze diersoorten wat betreft hun afweersysteem op diverse punten afwijken van de mens. Daarom is in apen de kans het grootst dat eventuele nadelige effecten opgespoord kunnen worden en een goede voorspelling gedaan kan worden wat betreft werkzaamheid bij de mens. Dit geldt met name voor de nieuwe methodes voor het maken van coronavirusvaccins die hier getest worden, aangezien die nog nooit bij de mens getest zijn en het dus niet voldoende duidelijk is of ze veilig en werkzaam zijn.

#### Voor een beoordeling achteraf geselecteerd project

Project geselecteerd voor BA?

Termijn voor RA

Reden voor beoordeling achteraf

Bevat ernstige procedures

Maakt gebruik van niet menselijke primaten

Andere reden

#### Tab Purpose of the project

Doel(en) van het project

Omzettinggericht en toegepast onderzoek: Besmettelijke ziekten van de mens [PT22]

#### Tab Expected harms

*What species and numbers of animals are expected to be used? What are the expected severities and the numbers of animals in each severity category (per species)?*

Estimated numbers per severity				
<i>Please fill in all categories for selected species with whole numbers (0 or higher)!</i>				
Species	Non-recovery	Mild	Moderate	Severe
Rhesus monkey (Macaca mulatta) [A21]			304	
Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) [A20]			304	
Choose a species				
Choose a species				
Choose a species				

#### Tab Fate of animals kept alive

*What will happen to the animals kept alive at the end of the procedure?*

