

Inventaris Wob-verzoek W21-04									
nr.	Aanvraagdossier 20209446	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier, d.d. 28 februari 2020				x		x	x	
2	Bijlage 1 Projectproposal, d.d. 28 februari 2020				x			x	
3	Bijlage 2 Description Animal Procedures, d.d. 28 februari 2020			x					
4	NTS	x							
5	E-mail van CCD inzake ontvangstbevestiging aanvraag, d.d. 2 maart 2020				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging aanvraag, d.d. 2 maart 2020				x		x	x	
7	E-mail van CCD inzake DEC- adviesaanvraag, d.d. 2 maart 2020				x		x	x	
8	Bevestigingsmail van de DEC, d.d. 2 maart 2020				x		x	x	
9	Begeleidende e-mail DEC inzake adviesaanvraag met stukken, d.d. 9 maart 2020				x		x	x	
10	DEC-advies, d.d. 9 maart 2020				x		x	x	
11	E-mail opvolging van DEC, d.d. 9 maart 2020 (1/2)				x		x	x	
12	E-mail opvolging van DEC, d.d. 9 maart 2020 (2/2)				x		x	x	
13	DEC-advies (andere documentnaam), d.d. 9 maart 2020				x		x	x	
14	NTS (andere documentnaam maar inhoudelijk hetzelfde als document #4)	x							
15	Bijlage 1 Projectproposal (andere documentnaam maar inhoudelijk hetzelfde als document #2), d.d. 28 februari 2020				x			x	
16	Bijlage 2 Description Animal Procedures (andere documentnaam maar inhoudelijk hetzelfde als document #3), d.d. 28 februari 2020			x					
17	E-mail reactie van CCD aan DEC, d.d. 9 maart 2020 (1/4)				x		x		

18	E-mail reactie van CCD aan DEC, d.d. 9 maart 2020 (2/4)				x		x	x	
19	E-mail reactie van DEC aan CCD, d.d. 9 maart 2020 (3/4)				x		x	x	
20	E-mail reactie van CCD aan DEC, d.d. 9 maart 2020 (4/4)				x		x		
21	E-mail inzake aanvullende vragen CCD aan VGH, d.d. 10 maart 2020 (1/2)				x		x	x	
22	Opvolgende e-mail CCD aan VGH inzake aanvullende vragen, d.d. 10 maart 2020 (2/2)				x		x	x	
23	E-mail van CCD aan DEC inzake aanvullende vragen, d.d. 10 maart 2020 (1/3)				x		x	x	
24	E-mail inzake reactie DEC op aanvullende vragen, d.d. 11 maart 2020 (2/3)				x		x	x	
25	Reactie per e-mail van CCD, d.d. 12 maart 2020 (3/3)				x		x		
26	E-mail van CCD aan VGH inzake factuur, d.d. 16 maart 2020				x		x	x	
27	Factuur, d.d. 2 maart 2020 (als bijlage van voorgaande e-mail)				x		x	x	
28	Begeleidende e-mail CCD inzake besluit op vergunning, d.d. 16 maart 2020				x		x		
29	Beslissing op vergunning, d.d. 16 maart 2020				x		x	x	
30	E-mail van CCD aan DEC inzake vergunning van aanvraag, d.d. 30 maart 2020 (1/2)				x		x	x	
31	E-mail van CCD aan DEC inzake terugkoppeling, d.d. 30 maart 2020 (2/2)				x		x	x	
32	Interne en externe E-mails tussen VGH en CCD inzake uitbreiding vergunning, d.d. 16 juni 2020 (1/3)				x		x	x	x
33	[Opzettelijk weggelaten]*		x						
34	Externe e-mail van VGH aan DEC inzake uitbreiding vergunning, d.d. 15 juni 2020 (2/3)								
35	[Opzettelijk weggelaten]**		x						

36	Interne e-mail CCD inzake factuur, d.d. 2 maart 2020				x		x	x	
37	Interne Adviesnota CCD (becommentarieerd), d.d. 9 maart 2020				x		x		x
38	Interne Adviesnota CCD, d.d. 16 maart 2020						x		x
39	Interne e-mail CCD inzake ondertekening beschikking, d.d. 16 maart 2020				x		x		
40	Reactie VGH op berichtsgeving CCD inzake ondertekening beschikking, d.d. 16 maart 2020				x		x		
41	Interne e-mail CCD inzake publicatie NTS, d.d. 30 maart 2019				x		x		
*	Dit betreft een document uit dossier 20209644 welke abusievelijk was geplaatst in dossier 20209446.								
**	Dit betreft een document dat een kopie is van document 32								

Aanvraag

Projectvergunning Dierproeven

Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	40100
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde KvK-nummer	Stichting Wageningen Research dr. 10.2.e 09098104
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.	Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats Iban Tenaamstelling van het rekeningnummer	10.2.g Wageningen University & Research
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker	(Titel) naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer Email adres	10.2.e [] Dhr. [x] Mw.
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer Email adres	[] Dhr. [x] Mw.
1.6	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon	(Titel) naam en voorletters	[] Dhr. [] Mw.

die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

Email adres

1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag
 Nee

2 Over uw aanvraag

2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

Wijziging op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

2.3 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

2.4 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

1-4-2020

31-3-2025

3.2 Wat is de titel van het project?

Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions

3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid

3.4	Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?	Naam DEC	DEC Wageningen UR
		Postadres	Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen
		E-mailadres	10.2.g

4 Betaalgegevens

4.1	Om welk type aanvraag gaat het?	<input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag Projectvergunning €	1.662,-
4.2	Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.	<input type="checkbox"/> Wijziging €	
	Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.	<input type="checkbox"/> Via een eenmalige incasso	
		<input checked="" type="checkbox"/> Na ontvangst van de factuur	

5 Checklist bijlagen

5.1	Welke bijlagen stuurt u mee?	Verplicht
		<input checked="" type="checkbox"/> Projectvoorstel + 2 bijlagen
		<input checked="" type="checkbox"/> Niet-technische samenvatting
		Overige bijlagen, indien van toepassing
		<input type="checkbox"/> Melding Machtiging
		<input checked="" type="checkbox"/> Inkooporder: WUR1352214

6 Ondertekening

6.1	Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:	Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart: <ul style="list-style-type: none"> • dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn. • dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
-----	--	---

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

dr. 10.2.e

Functie

gemandateerd verg

Plaats

Wageningen

Datum

28-02-2020

Handtekening

10.2.e

Form

Project proposal• This form should be used to write the project proposal of animal procedures.

- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed
- For more information on the project proposal, see our website(www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 40100 |
| 1.2 | Provide the name of the licenced establishment. | Stichting Wageningen Research |
| 1.3 | Provide the title of the project. | Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions |

2 Categories

- | | | |
|-----|---|---|
| 2.1 | Please tick each of the following boxes that applies to your project. | <input type="checkbox"/> Basic Research
<input checked="" type="checkbox"/> Translational or applied research
<input type="checkbox"/> Regulatory use of routine production
<input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare
<input type="checkbox"/> Research aimed at preserving the species subjected to procedures
<input type="checkbox"/> Higher education or training
<input type="checkbox"/> Forensic enquiries
<input type="checkbox"/> Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures |
|-----|---|---|

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

This proposed project aims at establishing a suitable animal model for a newly emerged virus. Using this animal model, therapeutic and preventive interventions will be trialled.

At the end of December 2019, the first cases of atypical pneumonia due to an unknown Coronavirus (CoV), were reported in China. This CoV, officially named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), is thought to initially originate from bats, and to have spread to humans via an intermediate host that was present on a live wildlife/seafood market in Wuhan, China. Previously, other bat CoVs evolved into human pathogens as well (e.g. SARS in 2002/2003 or Middle-Eastern Respiratory Syndrome (MERS) from 2012-ongoing surveillance). Even though human CoVs circulate in the human population and cause respiratory symptoms (common cold), these newly emerged CoVs (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2) induce more severe and frequently lethal disease (case-fatality rate SARS-CoV: 10%, MERS-CoV: 34%).

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) - the disease caused by SARS-CoV-2 - is a current outbreak with ongoing developments. So far, the observed incubation time is between 2 and 12 days, and the virus can spread between humans, most likely via droplets and aerosols. The clinical symptoms of COVID-19 can vary substantially, from asymptomatic to severe respiratory disease, pneumonia and death. The case-fatality rate of COVID-19 is currently around 2%. Interestingly, spreading of SARS-CoV-2 from a patient without clinical symptoms has been reported (DOI: 10.1056/NEJMc2001468).

Two weeks after the first detection of SARS-CoV-2, full genome sequences of several isolates were published. The sequences suggest a close genetic relation to SARS-CoV strains. However, while SARS-CoV infected around 8000 people during 9 months, at the moment of writing, more than 43000 cases of SARS-CoV-2 infections have been reported within two months of the first human case report. From China, the virus has spread to other countries, mostly via travellers and has been declared a Public Health Emergency of International Concern by the World Health Organization (WHO) end of January.

At the moment, there is no vaccine or antiviral treatment available. The outbreak already has dramatic consequences on international trade and travel, and so far, the number of cases continues to increase steadily. This project will contribute to a better understanding of the causative agent and disease pathogenesis. Moreover, therapeutic or preventive strategies will be tested utilizing experimental animal models, enabling mitigation of the current global outbreak.

References: All lastly checked on 12th of February 2020

<https://www.cdc.gov>

<https://www.ecdc.europa.eu>

<https://www.who.int>

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The overall goal of the project is to contribute to reducing the global impact of COVID-19 by characterizing the virus and by testing the efficacy of various interventions for preventing disease (vaccines) or treating disease (antivirals, or other treatments).

There are two main goals:

First, this project shall contribute to a better understanding of COVID-19 by establishing an animal model and studying virulence of SARS-CoV-2 isolates. Since this is a newly emerged virus, the best animal model species cannot be chosen upfront. Based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV, it is likely that animal models that are suitable for SARS-CoV studies will also be useful for SARS-CoV-2 studies. Described animal models include inbred mouse strains, genetically modified mouse strains, Syrian hamsters and ferrets. We will focus on non-genetically modified animals. Initially, the proposed animal models will be evaluated, and subsequently the one or two most suitable models will be chosen. These models will be further characterized by studying different inoculation doses or other variables such as inoculation routes. Our evaluation process will be informed by progress of other research. If new virus variants occur, these SARS-CoV-2 isolates shall be characterized in the established model(s).

Second, interventions shall be tested in the best one or two animal models. Such interventions could include vaccines, antivirals or other preventive or therapeutic treatments. The selection for suitability of a model will be based on either our own experimental data (first goal mentioned above) or on results from other research groups working with SARS-CoV-2 that are published in the meantime, and will depend on the specific research questions.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

The current emerging outbreak of COVID-19 is characterized by rapidly evolving situations which requires ongoing simultaneous research that follows the latest developments. Based on current information, the global population is susceptible to SARS-CoV-2. There is a clear need for therapeutics and ideally a vaccine. At the end of January 2020, the WHO declared the situation a Public Health Emergency of International Concern. The impact on daily life in China is dramatic; many cities have been shut down, and factories closed. The US, for instance, advise to avoid all unnecessary travels to China. The short term economic consequences are evident and the long term consequences are yet unpredictable.

For Europe, the probability of a spreading disease is considered low, however, the impact of such for the population is high (<https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation-assessed-on-06th-of-february-2020>).

Currently, treatment options of infected individuals are limited to alleviation of symptoms. Antivirals and vaccines are powerful in combatting viral infections, either post infection or as a preventive measure. These compounds are typically designed specifically for the viral infection they target, and each new drug needs to be tested for safety and efficacy in experimental animals before they may be used in humans.

The proposed project aims at contributing to the control of SARS-CoV-2 spread, transmission and disease and is therefore highly relevant for public health, as well as for worldwide trade, travel, economy and the society. Even though it is still too early to draw final conclusions, the available data indicates that SARS-CoV-2 spreads more rapidly than SARS-CoV and some pandemic influenza strains. The observation that the virus can also be transmitted by asymptomatic patients further complicates this outbreak.

3.4 Research Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

This project is based on two main development trajectories that may be performed in sequence to another, or independent of each other. The first part focusses on the evaluation of suitable animal models and the assessment of virulence of SARS-CoV-2 strains. The second part focusses on interventions, such as the efficacy and safety of vaccine candidates, antivirals or other compounds. Both parts could also include transmission studies by including non-challenged (transmission of SARS-CoV-2) or non-treated (safety of intervention compounds such as vaccines) animals.

The most suitable animal species to study COVID-19 is not known yet. The best model would be a model that develops respiratory illness, similar to the disease in humans. The minimum requirement for subsequent intervention studies would be viral replication in the respiratory tract of an infected animal.

Readout parameters shall be clinical signs (if occurring), viral load and shedding, macroscopic and histologic examination of the lungs, and additionally for the evaluation of interventions measurement of immunological parameters and serological responses. However, since this is a newly emerged virus, readout parameters may change according to ongoing research and new scientific insights.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Establishment of an animal model and assessment of virulence

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 strains, which may be isolated field strains, originating from infected patients, or genetically modified virus strains. For SARS-CoV, several animal models were described (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>) and their suitability for COVID-19 studies will be evaluated:

a) Inbred and genetically modified mice

Several different mouse strains showed SARS-CoV replication in the lungs without clinical signs. 129S mice developed self-limiting bronchiolitis (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004) with rapid clearance of the virus. Older BALB/c or B6 mice (>12 months) developed clinical signs (weight loss, ruffled fur, dehydration) and showed histopathological changes similar to those observed in humans (DOI: 10.1128/JVI.79.9.5833-5838.2005). The aged mouse model has been used more extensively than the young mouse model in SARS-CoV studies. Genetically modified (GM) mice studies were varying in clinical disease and pathology, depending on the modification. Transgenic mice expressing the human receptor for SARS-CoV, for instance, had different pathological lesions if gene expression was under the control of K18 or CAG (DOI: 10.1128/JVI.02012-06 and 10.1128/JVI.01702-06). Other GM mouse models used for SARS-CoV studies included mice with targeted immune defects, resulting in histopathology similar to humans (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004 and 10.1371/journal.ppat.1000849).

b) Syrian hamster

Syrian hamsters are permissive to SARS-CoV infection with viral replication in lungs and nasal turbinates. In some animals, viremia and spread to other organs was observed. Even though no respiratory illness is observed, SARS-CoV infections reduce nocturnal activity which can be measured by automated counting of rotations of a running wheel (DOI: 10.1128/JVI.00304-08).

c) Ferrets

SARS-CoV replicates in ferret lungs, trachea and nasal turbinates. Histological changes in the lungs were observed, however, the development of clinical disease was inconsistent among studies (<https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.12.032>). Ferrets are frequently used as models for respiratory virus infections (e.g. influenza virus), because of the high similarity of respiratory disease in humans and ferrets.

d) Domestic pigs

In silico analysis of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the receptor employed by SARS-CoV-2 and SARS-CoV to enter host cells, revealed high homology between the porcine and human receptor, at least in the critical amino acid residues required for virus binding (DOI: 10.1128/JVI.00127-20). In addition, pigs are a valuable model for a broad spectrum of human diseases. Taken together, these facts prompt towards the use of domestic pigs to study SARS-CoV-2 infection.

For all proposed models the optimal age cannot be chosen upfront and this may need to be tested experimentally. All animals will be allowed to acclimatize for 4-7 days and assessed daily for their general health throughout the study. Relevant parameters such as clinical disease observations, body weight, body temperature or other parameters will be measured at predefined time points. At the end of or throughout the study, animals will be euthanized for pathological evaluation and measurement of viral load in tissues.

There are Go/No-Go decision points applicable for the development of an experimental model as outlined in Figure 1.

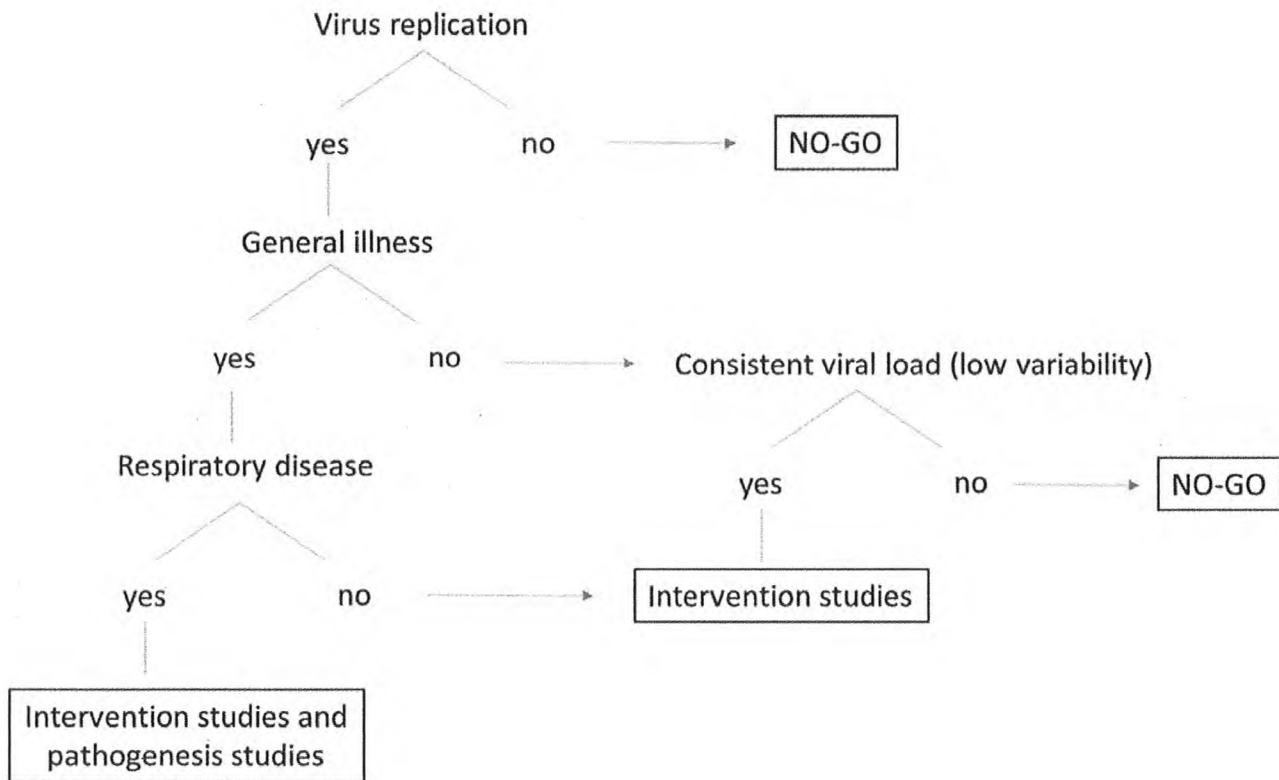


Figure 1. Decision tree for the development of an animal model for COVID-19.

Prophylactic or therapeutic interventions

This part of the project shall be performed in the one or two best animal models for COVID-19. The ideal animal model would show not only viral replication and histopathological changes but also clinical disease. However, if no animal model has been found that accurately represents the symptoms observed in humans, parameters that monitor viral replication and spread within the host will be used. The best models could be chosen based on the results from studies that were performed under the first part of this project, or based on data that is made available by research results of others.

Experimental groups will receive a treatment (vaccine, antiviral compound or another relevant compound) whereas control groups receive either no or a mock treatment. For vaccines or other preventive compounds, immunogenicity in terms of antibodies and cellular responses will be evaluated, as well as reduction of viral replication and corresponding clinical and pathological findings post challenge. For antiviral compounds or other therapeutics, the effect on disease

development after challenge will be monitored. The read-out parameters will be defined in advance based on data collected during the first phase of our studies or published by other researchers.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points

The two development trajectories may be conducted independent of one another or in sequence, depending on the current state of knowledge on COVID-19. The assessment of virulence and the establishment of a suitable model is a prerequisite to test interventions. However, if reliable information is available from other research groups, testing of interventions may be performed without testing the challenge model ourselves.

We are in close contact with consortia and research groups working on animal models to study COVID-19. For instance, we are members of the WHO Ad hoc Expert Group on preclinical models of COVID-19 disease, and in a partnership with 10.2.g which are both coordinating the development of COVID-19 models. Next to this, we are following the latest literature published on COVID-19 in high-impact scientific journals (such as Nature, Science, Lancet, NEJM, JAMA and others) as well as the recommendations available at official website (WHO, CDC and ECDC). Key words for literature search include, but are not limited to: COVID-19, SARS-CoV-2, model, pathogenesis, vaccine, pig, ferret, mouse, hamster.

In the virulence studies, characteristics of SARS-CoV-2 isolates will be determined, as well as the optimal challenge dose, challenge route and read-out parameters.

The intervention studies evaluate the induced immunogenicity and the capacity to protect animals against SARS-CoV-2 infection, viral replication and potentially clinical disease.

The coherence of the different steps is represented by the aim of finding valuable strategies to combat SARS-CoV-2 infections. The variables in this project are the animal species and their immune status, characteristics of isolates, types of interventions and dosages.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates
2	Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100				
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research				
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<table border="1"><thead><tr><th>Serial number</th><th>Type of animal procedure</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates</td></tr></tbody></table>	Serial number	Type of animal procedure	1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates
Serial number	Type of animal procedure					
1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates					

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Since the most suitable animal model to study SARS-CoV-2 is not known yet, we set out to first evaluate mice, hamsters, ferrets and pigs as model species. This may be done (partially) in parallel, using small groups of animals. Ideally, respiratory disease would occur similar to humans. If such a model is not found, then signs of general disease (weight loss, fever, reduced activity, etc.) in combination with detectable viral replication in the airways and pathology would be preferred over a model without general disease or without pathology. The least preferred but still acceptable model would be a model in which viral replication in the airways occurs with a low variation between individuals.

Additionally, the setup of an experimental model may also depend on the SARS-CoV-2 isolate that is used in the study. Therefore, one or more strains may be tested in one or up to three different dosages and in up to two application routes (intranasal or intratracheal).

The primary outcome parameters are: signs of general disease; specific respiratory symptoms; viral replication and/or shedding as detected in nasal, pharyngeal and/or rectal swabs; viral load in organs and blood; and lung pathology.

Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

All infection experiments have to be performed in hBSL3 level facilities. After arrival, the animals will be assigned into groups (if applicable), allowed to acclimatize for 4-7 days and monitored daily for general health. On predefined study day 0, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain of interest. Depending on the available data on this strain, one or more dosages will be applied, or one or more application routes will be compared. The animals will subsequently be followed for up to 21 days with daily clinical examinations. Alternatively, animals may be taken out of the study in time to follow pathogenesis more closely. Body weight will be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. At the end of the study, animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures may be performed:

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Different doses (maximally three) of a virus strain of interest (maximally three) may be inoculated
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge may either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species
- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks

- Ferrets will be sedated for blood sampling, mice, hamsters and pigs may be blood-sampled without anaesthesia/sedation.
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only ferrets and pigs)

- Ferrets will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs can be sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only ferrets and pigs)

- Ferrets and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature may be measured once or twice daily (ferrets and pigs)
- Body temperature loggers may be placed in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthesia of animals at predetermined time points: throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

No statistical assessment of animal numbers is possible, because the virulence of a new virus strain in an experimental animal is in principle unknown. The number of animals is based on published data on the characterization of (new) virus strains.

For the establishment of the animal model, small numbers of animals will be necessary per experiment. However, several doses or several isolates of SARS-CoV-2 may be tested, as well as different age groups or, for mice only, inbred or GM strain.

Since mice and hamsters need to be sacrificed throughout the study to collect data on viral kinetics, more animals are required of these two species. Pigs and ferrets may also be euthanized throughout the study to evaluate the pathological lesions and viral loads in organs, however, less time points will be required in comparison to mice and hamsters.

If, based on our own results or on data published by other research groups, it is evident that a model is not suitable to study COVID-19, we will not proceed with this animal model. At this point it is not predictable which model will be most useful, which is why we are requesting the number of animals per model that would be needed if this is the most useful model.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The choice of animals is based on studies that were performed with SARS-CoV (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>) and that were suggested by international research consortia or publications for the study of SARS-CoV-2.

Since several parameters need to be evaluated (different virus isolates, different dosages, different age groups and, for mice, different inbred strains), several groups or several experiments will likely be necessary. No animals will be used that are younger than their weaning age. Moreover, since the SARS-CoV-2 outbreak is still ongoing and the situation is constantly evolving, it may be possible that the virus further evolves which requires a new assessment.

Under the assumption that, over the course of 5 years, one SARS-CoV-2 isolate at a high dose in two age groups with mixed genders will be assessed in an initial pilot experiment (1 group x 1 dose x 2 ages; for mice three different strains x 3), followed by a more detailed determination of peak viremia at three different doses to further evaluate the model (1 group x 3 doses) and subsequently followed by studying two other SARS-CoV-2-isolates at three different doses (2 isolates x 3 doses) the total number of required experimental animals would be (2+3+6=11 groups; for mice 6+3+6=15 groups):

Mice (*Mus musculus*): 300 (20 mice/group x 15)
Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 220 (20 hamsters/group x 11)
Ferrets (*Mustela putorius furo*): 88 (8 ferrets/group x 11)
Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 88 (8 pigs/group x 11)

Animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice).

C. Re-use

Will the animals be re-used?

- No, continue with question D.
 Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

- No
 Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Animal species are selected based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV and on the similarity between the human and porcine ACE2 receptor. Using the available data available for this new virus, the choice of animal species could be restricted to four different species. The procedures are designed to balance the frequencies and severities of animal interventions with the number of data points necessary to obtain a comprehensive picture of the model. The numbers of animals are as low as possible, while simultaneously account for individual variations and allowing sampling throughout the study.

Replacement is not possible because host-virus interactions can only partially be simulated in *in vitro* assays. To fully characterize new virus strains, animal models are the only tool (besides clinical data) to gain more knowledge about the viral pathogenicity, kinetics, shedding, transmission, pathology and immunogenicity.

To ensure reduction of animal numbers, a critical evaluation of every experiment will be performed. The number of animals will be adapted in the course of the project according to the results of previous experiments and new insights from the global research community and will be discussed with the AWB.

Regarding refinement, all animals will be group-housed in pens suitably enriched per animal species. Humane endpoints will be defined and applied accordingly. Blood sampling volumes will be as low as possible as highly sensitive PCR and virus isolation techniques will be available.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The expected adverse effects described in this appendix are discomfort due to restraining, anesthetizing and manipulating the animals. Challenge infection can cause respiratory or general illness. Animals will be anesthetized before euthanasia to minimize pain and fear. To minimize the negative impact on the animals, only trained and experienced personnel will perform all animal handlings.

Adverse effects on the environment are not expected. All SARS-CoV-2-related work will be performed under hBSL3-conditions.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

F. Accommodation and care

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Mice, hamsters and ferrets will be sedated for challenge infection, and ferrets will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia.

Blood sampling, oropharyngeal swab collection and challenge infection are considered to induce short, procedure-related stress.

Clinical signs of SARS-CoV-2 infection are depending on the isolate and the experimental model, and could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress. Based on the data that is available for SARS-CoV, severe disease is not expected. Since the development of clinical signs would be a criterium for an ideal model for subsequent intervention studies, the application of pain-relieving therapies would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, animal handlings and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Animals may develop respiratory disease or symptoms of general illness due to experimental infection with SARS-CoV-2. GM mice could develop a more pronounced form of disease (as observed in humans), and severe impairment of animal welfare will be prevented by closely monitoring animal health.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All animals will be closely monitored post challenge infection on a daily base for general health and signs of respiratory distress.

In case of increased discomfort or illness, the responsible veterinarian will be consulted and upon reaching an humane endpoint, the animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

All animals will be observed daily. Observation parameters will be defined before study start, and an applicable clinical scoring scheme per animal species will be used. Based on data available for SARS-CoV, the peak of viral replication is expected around day 3 to 5 post challenge infection. Monitoring frequency will be increased to two or three times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:
An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be immediately euthanized.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs differs per animal species, but according to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive wildtype models.

The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models, the incidence ranged from 0-100%.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

The expected severity based on data available for SARS-CoV is moderate, and severe disease is not expected.

Handlings of animals are considered to present mild discomfort and if necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Two of the primary readout parameters of this project are the measurement of viral load in the airways and the evaluation of (histo)pathological specimens of the lungs. Therefore, animals need to be euthanized and necropsied.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100				
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research				
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<table border="1"><thead><tr><th>Serial number</th><th>Type of animal procedure</th></tr></thead><tbody><tr><td>2</td><td>Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19</td></tr></tbody></table>	Serial number	Type of animal procedure	2	Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19
Serial number	Type of animal procedure					
2	Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19					

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Preventive or therapeutic interventions such as vaccines, antivirals, and other compounds are important tools to combat virus infections. This is also true for newly emerged viral diseases such as COVID-19. Before compounds may be applied in humans, they need to be tested for their efficacy and safety in experimental animal models. Also the optimal dosage may need to be determined in animal models. Compounds may be applied oral, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal or intravenous.

Based on data generated in the first part of this project (Establishment of a model and assessment of virulence of strains) or made available by the research community, animal models will be selected.

For testing the effect of vaccines or other preventive compounds, the test substances will be administered in animals once or repeatedly before challenge with a SARS-CoV-2 strain. For the effect of antivirals or other therapeutic compounds, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain first before subsequent administration of the test substance.

Data on primary outcome parameters will be collected from observations of specific respiratory disease, general health, viral replication and/or shedding as detected in nasal, pharyngeal and/or rectal swabs or lavages; viral load in organs and blood; lung pathology (macroscopy and histology); and serological or immunological responses (if applicable for the type of intervention strategy). Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

The best animal species for studying SARS-CoV-2 interventions is not known yet. This will be determined by pilot experiments performed under the first appendix of this project, or selected based on data that might have been published in the meantime.

All experiments will be performed under hBSL3 conditions from challenge with SARS-CoV-2 onwards. Before challenge animals may be housed under lower biosafety conditions depending on the pre-requisites of the specific intervention.

Following arrival, animals will be randomly assigned into groups and allowed to acclimatize for 4-7 days.

Depending on the type of intervention (preventive or therapeutic), two different study scenarios may occur:

a) Efficacy and safety of preventive interventions

Animals will receive a test item once or repeatedly and will be challenged with SARS-CoV-2 at a later time point in the study.

b) Efficacy and safety of therapeutic interventions

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 and thereafter be treated once or repeatedly with a test item.

All animals will be monitored for general health throughout the study, and for specific clinical disease from challenge onwards. Body weight may be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible in the animal species, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. Animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection either throughout the study or at the study end. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures may be performed:

Test article administration

- Test substances may be administered in the oral or nasal cavity, subcutaneous, in the muscle, in the peritoneum or in the blood stream
- One of several doses may be administered (maximally twice daily)
- Depending on the animal species and the administration route, this may either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- All administrations will be performed according to existing SOPs or guidelines for the respective animal species
- The choice of administration route will depend on the test substance

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge this may either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species
- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks
- Ferrets will be sedated for blood sampling, mice, hamsters and pigs may be blood-sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only ferrets and pigs)

- Ferrets will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs can be sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only ferrets and pigs)

- Ferrets and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature may be measured once or twice daily (ferrets and pigs)

- Body temperature loggers may be placed in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthetizing animals at predetermined time points, either throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The expected animal numbers depend on the variation of clinical scores or viral titers after challenge. This will be defined in previous experiments. For mice and hamsters, nasal or oropharyngeal swabs can not be taken. To study the kinetics of virus replication in the different treatment groups, virus load or shedding in the airways needs to be determined. For mice and hamsters these samples can only be obtained after euthanasia. Therefore, more animals will be needed if studies are performed in mice or hamster models. For ferrets and pigs, repeated samplings of nasal and/or oropharyngeal swabs, or nasal and/or bronchoalveolar lavages are possible. Therefore, less ferrets or pigs will be needed to evaluate new interventions.

The exact number will be calculated based on the observed variation of clinical scores or viral titers in previous experiments, and it will be aimed for reducing the virus titer by the intervention for at least 50% with a power of 0.8 and a p-value of <0.05. The group sizes will be discussed with the AWB.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The animal model will be selected in experiments performed under appendix 1, or based on results from other research groups working on COVID-19. One or two models will be chosen from the following four species: mice (inbred or genetically modified (GM)), hamsters, ferrets or pigs. Animal species that are less suitable based on previous work will not be used for intervention studies. No animals will be used that are younger than their weaning age.

To test 5 different interventions over the course of five years, in three different dosages and a non-treated control group (4 groups), the following animal numbers would be required (5 interventions x 4 = 20 groups):

Mice (*Mus musculus*): 400 (20 mice/group x 20)
 Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 400 (20 hamsters/group x 20)
 Ferrets (*Mustela putorius furo*): 160 (8 ferrets/group x 20)
 Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 160 (8 pigs/group x 20)

Animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice).

C. Re-use

Will the animals be re-used?

C. Re-use

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The principles of 3R will be applied based on the outcome of Appendix 1, and on available data by other research groups. Before testing a treatment in an animal, the compound will first extensively be studied in the laboratory. Only the most promising treatment candidates will be tested in animals. This step, however, cannot be replaced yet. The complex interaction between the virus and the host can only be studied in a living animal, and the same is true if the efficacy and safety of a treatment needs to be assessed. To reduce animal numbers, every experimental setup will be statistically assessed and will be adapted according to available data on animal experiments with SARS-CoV-2. The number of animals will be as low as possible.

To ensure refinement of animal experiments, all animals will be group-housed in pens suitably enriched per animal species, and humane endpoints will be defined and applied accordingly. Only those animal procedures that are minimally required to fully assess a treatment candidate will be performed.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Adverse effects for the animals can be caused by restraining, manipulating and anaesthetizing them. Test article administration can cause local irritation or discomfort. Challenge infection with SARS-CoV-2 can cause respiratory or general illness.

Only experienced and trained personnel will perform all animal handlings. No adverse effects for the environment are expected due to preventive measures applicable for hBSL3 animal experiments.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Mice, hamsters and ferrets will be sedated for challenge infection, and ferrets will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia. If necessary, animals will be anaesthetized to apply the test substance intravenously. Administration of challenge virus and test substances, blood sampling and nasal, oropharyngeal or rectal swab collection are considered to induce short, procedure-related stress. Clinical signs of SARS-CoV-2 infection could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress, depending on the experimental setup. Signs of respiratory or general illness is a critical parameter for evaluating the effect of an intervention. Therefore, pain-relieving treatment would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, adverse effects due to test article administration, animal handling and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Adverse effects may occur due to test article administration or challenge infection with SARS-CoV-2. Genetic modification of mice may cause more pronounced clinical signs after challenge compared to inbred strains.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All animals will be closely monitored post test article administration or challenge infection. If increased discomfort or illness occurs, the responsible veterinarian will be consulted. If a HEP is reached, this animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

All animals will be observed daily according to a clinical scoring scheme that was established during previous experiments. If moderate to severe clinical symptoms occur, the monitoring frequency will be increased to two or three times per 24 hour period. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:
An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be euthanized immediately.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs will depend on the animal model. According to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive models.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

Data available for SARS-CoV suggests that the disease severity in studies with SARS-CoV-2 will be moderate. Severe disease is not expected.

Mild discomfort can arise due to animal handlings and administration of substances. If necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Viral load in airway tissues as well as pathological changes induced by SARS-CoV-2 are important parameters to evaluate the efficacy and safety of an intervention. This information can only be obtained by sacrificing the animals.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Format
Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven.
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	1-4-2020-31-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diermodel, medicijnen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftcijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreid het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 620 Fretten: 248 Varkens: 248</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|--|---|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diermodellen worden gedaan.
De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment. |

- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Er zijn vier verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen. De keuze van deze vier diersoorten (muis, hamster, fret en varken) is gebaseerd op gepubliceerd onderzoek met het SARS virus of omdat mens en dier vergelijkbare eigenschappen hebben.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum _____

Beoordeling achteraf _____

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 2 maart 2020 11:37
Aan: 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: AVD4010020209446
Bijlagen: OntvangstBevestiging.pdf

Geachte heer of mevrouw,

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw aanvraag AVD 4010020209446 aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

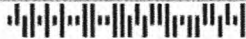
Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncdierproevenbeleid.nl

.....
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Waqeningen Research
Dr. 10.2.e
Postbus 10.2.g
10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD4010020209446
Bijlagen
2

Datum 2 maart 2020
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte Dr. 10.2.e

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 28 februari 2020. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD4010020209446. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

2 maart 2020

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur



Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 40100

Naam instelling of organisatie: Stichting Wageningen Research

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: Mevr. Dr. 10.2.e

Straat en huisnummer:

Postbus:

Postcode en plaats:

10.2.g

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: Mevr. 10.2.e

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

10.2.e

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: Mevr. 10.2.e

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

10.2.e

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag

Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 april 2020
Geplande einddatum: 31 maart 2025
Titel project: Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
Titel niet-technische samenvatting: Nieuw coronavirus SARS-Cov-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid.
Naam DEC: DEC Wageningen UR
Postadres DEC: Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen
E-mailadres DEC: 10.2.g

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.662,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Ondertekening

Naam: Dr. 10.2.e
Functie: gemandateerd vergunninghouder
Plaats: Wageningen
Datum: 28 februari 2020



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

Dr. 10.2.e

10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD4010020209446

Bijlagen

2

Datum 2 maart 2020

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 2 maart 2020

Vervaldatum: 1 april 2020

Factuurnummer: 209446

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD4010020209446	€ 1.662,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 2 maart 2020 11:39
Aan: 10.2.g
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446
Bijlagen: Aanvraag_tek_1.pdf; NTS_ontsmet_1.pdf; 2020.D_0007_PP_1.pdf; 2020.D_0007_DAP_1.pdf

Geachte leden van DEC Wageningen UR

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" en aanvraagnummer: AVD4010020209446.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 02-03-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 02-03-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 2 maart 2020 12:06
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446

8

Categorieën: Dossier: 10.2.e

Beste CCD,

Over deze aanvraag is vrijdag contact geweest tussen de voorzitter van DEC-WUR en de CCD. De DEC heeft aangegeven dat dit project vanwege de urgentie in eerste instantie d.m.v. een schriftelijke discussieronde door de DEC beoordeeld zal worden. Onderstaande standaardmail voor wat betreft termijnen is volgens mij ook niet aan de orde voor deze aanvraag. De DEC zal zo spoedig mogelijk een advies aanleveren.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR
10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

7

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 2 maart 2020 11:39
Aan: DEC WUR
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446

Geachte leden van DEC Wageningen UR

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" en aanvraagnummer: AVD4010020209446.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade

die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 02-03-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 02-03-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.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 gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

9

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:20
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446
Bijlagen: 2020.D-0007-DAP (1).pdf.html; 2020.D-0007-PP (2).pdf.html; DEC advies BRIEF AVD9446.pdf.html; 2020.D-0007-NTS (1).pdf.html

Categorieën: DEC adviezen

Geachte CCD,

Bijgaand de aangepaste documenten en het DEC-advies van aanvraag AVD4010020209446. Normaal komen deze documenten via de vergunninghouder, maar in verband met vakantie en parttime werken van de vervanger is dat vandaag en morgen niet mogelijk. Ik heb de documenten beveiligd via FileSeclore, ik hoop dat dat gelukt is en dat jullie ze kunnen ontsleutelen. Zo niet dan hoor ik dat graag z.s.m., dan zoeken we een andere methode.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad
 Centrale Commissie Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Geachte CCD,

Onderstaand het advies dat de DEC-WUR geeft aangaande het project "Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions".

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD4010020209664**
2. Titel van het project: Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
3. Titel van de NTS: Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
4. Type aanvraag: nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 DEC-WUR
 10.2.e
 Secretaris: 10.2.g
6. Adviestraject
 Ontvangen door DEC: 28-02-2020
 Aanvraag compleet: 28-02-2020
 In vergadering besproken: n.v.t.
 Anderszins behandeld: i.v.m. urgentie is deze aanvraag via schriftelijke discussie door de DEC beoordeeld vanaf 01-03-2020
 Termijnonderbreking(en) van 04-03-2020 tot 05-03-2020
 Besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: n.v.t.
 Aanpassing aanvraag: 05-03-2020
 Advies aan CCD: 09-03-2020
7. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.
8. Eventueel horen van aanvrager
 N.v.t.

Wageningen
 University & Research

Dierexperimenten
 Commissie WUR

DATUM
 9 maart 2020

ONDERWERP
 aanvraag projectvergunning
 AVD4010020209446

ONS KENMERK
 AVD4010020209446

POSTADRES
 10.2.g

BEZOEKADRES
 10.2.g

INTERNET
 www.wur.nl

K/K NUMMER
 09098104

CONTACTPERSOON
 10.2.e

TELEFOON
 10.2.e

E-MAIL
 10.2.e

9. Correspondentie met de aanvrager

Datum vragen: 04-03-2020

Gestelde vragen en antwoorden:

- De DEC wil graag weten welke gegevens al uit in-vitro studies bekend zijn, of gaat u zelf voorafgaand aan het preklinische deel, in-vitro studies uitvoeren? Zo ja, wilt u dit dan (kort) opnemen in de proposal?
SARS-CoV-2 is expected to largely resemble SARS-CoV in terms of in vitro growth on cells. A number of therapeutic interventions are currently under investigation in vitro and some have entered fast-tracked clinical trials already (for instance remdesivir or chloroquine; DOI//dx.doi.org/10.13070/mm.en.10.2867). Besides repurposing approved drugs, new drugs against COVID-19 are developed based on in silico analyses or large-scale compound screens. Those new drugs will first be extensively characterized in vitro, however, before administering these in humans, they need to be tested in experimental animals. Since we are partners of 10.2.g [redacted] 10.2.g [redacted] we want to offer our animal facilities and expertise to other 10.2.g [redacted] partners that may have developed potential interventions against COVID-19 but have no possibility themselves to test the safety and efficacy of their compounds in preclinical models. Both 10.2.g [redacted] as well as ourselves demand that only the most promising candidates, based on in vitro tests, shall be tested in animals. For antivirals or other therapeutic interventions, we expect that efficacy will be determined at least based on a substantial reduction of virus titer on cells. For vaccines or other preventive interventions, we expect that the vaccine platform has proven efficacious for other pathogens. Even though we are not focusing ourselves on performing in vitro studies on COVID-19, we are developing in vitro assays to get the most information out of the preclinical models. Additionally, we discuss the latest developments on preclinical models once per week with other members of the WHO expert group on preclinical models to stay up to date and to maximally avoid duplication of experiments. We have added a section to the DAP, section A (approach).
- Het is proefdierbesparend en voor de hand liggend om alvorens de 4 voorgestelde proefdiersoorten te belasten eerst in vitro te bepalen of COVID-19 bij deze dieren aan receptoren bindt. Is daar al iets over bekend?
Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 use the same receptor to enter cells, ACE2. Therefore, it is expected that animal models used for SARS will also be appropriate models for COVID-19. Virus replication of SARS-CoV has been shown in the airways of mice, hamsters and ferrets, and these three species are frequently used as models in which SARS interventions can be tested. Ongoing experiments by other researchers confirm that SARS-CoV-2 also replicates in the airways of ferrets (unpublished data). Pigs were not previously used to study SARS, however, SARS-CoV could be isolated from blood and faeces of a domestic pig (doi: 10.3201/eid1103.040824). Looking more closely at receptor properties, in silico analyses of the virus binding site of ACE2 predict that both pigs and ferrets have a similar receptor as humans (DOI: 10.1128/JVI.00127-20), with only one amino acid difference in the critical virus binding site of ACE2. Note, the ACE2 receptor is not equally expressed in all cells of the body - neither in humans, nor in animals. Therefore, testing of virus replication in a particular cell line might not be predictive for the situation in vivo when an animal is infected via the respiratory route. A possible solution would be the use of primary cell cultures or organoids from lungs from all species that can be tested and compared for viral replication. We are very much interested in this type of research. However, establishing complex in vitro cultures is time-consuming and will significantly delay the establishment of a preclinical animal model, the need of which is very urgent. We have added this to the first paragraph of the PP, section 3.4.2 (outline): "Animals will be challenged with SARS-CoV-2 strains, which may be isolated field strains, originating from infected patients, or genetically modified virus strains."

- Kunt u toelichten waarom de door u opgenomen diersoorten gevoelig zouden kunnen zijn voor coronavirusinfecties en dus bruikbaar zijn voor het vooropgestelde doel?

Please see answer to question 2. The choice for these four animal species is based on the (sequence) similarity between SARS-CoV-2 and SARS-CoV, the employment of the same receptor by both viruses, the value of these animal species for SARS research and the similarity of the animal receptor's virus binding site with the human counterpart.

- Kunt u aangeven of de te gebruiken dieren, voorafgaande aan inclusie in een experiment, getest worden op de afwezigheid van Coronavirusinfecties? Zo kent het varken endemische (long)coronavirusinfecties.

Pigs, as well as most other mammals including humans, can be infected by other coronaviruses, but antibodies against these do not neutralize the recent SARS-CoV-2 (to the best of our knowledge).

Consequently, the influence of pre-existing coronavirus immunity is expected to be low. Nevertheless, we will use healthy animals in which we will determine when appropriate the status of coronavirus antibodies, as well as the absence of unrelated respiratory pathogens, upon study start.

We have added this to both DAPs, section B (animals).

- De DEC leest bijlage 2 vooral als 'proof of concept studies'. Kunt u toelichten of deze aanname klopt en dat opnemen in de aanvraag? *We did not intend to write appendix 2 as a proof of concept study. The purpose is that interventions, that are developed by other partners of 10.2.g (or independently by other groups), shall be tested against COVID-19. Both safety and efficacy shall be tested against interventions in a preclinical model. In the revised version of DAP 2 we added information in section A to emphasize that the proposed studies will be used to study interventions, see question 1.*

- Waarom maakt u geen gebruik van het muismodel dat ook voor SARS geschikt is gebleken?

We have proposed to use genetically modified as well as older mice. Both have been shown useful mouse models for SARS, with advantages and disadvantages such as every other model.

- De DEC ziet graag een schema met welke diersoort u het onderzoek wilt beginnen en of, wanneer en waarom u meerdere diersoorten daadwerkelijk zult gebruiken?

At this moment, we are not able to provide a scheme unfortunately. We are in constant exchange and discussion with 10.2.g and the WHO expert group and we cannot exclude animal species at the moment. However, we can say that we will base the choices of animal species on several aspects such as: scientific need, uniqueness of the proposed model compared to the models of other groups, availability of experimental animals and our animal facilities, results from other groups with this or other models, and failure of previously tested species in supporting viral replication. At the moment, there is no certainty which model will be best for COVID-19 and we can only guess/expect based on data already available. We will however explain and discuss the final choices with our animal welfare body.

- Voor het testen van de werkzaamheid van vaccins en antivirale middelen is er behoefte aan een klinisch pneumonisch model. Dat heeft men met SARS CoV niet in hamster, fret en varken kunnen realiseren voor zover de DEC weet. Wat maakt dat het met COVID-19 wel zou lukken, gezien de hoge mate van (genetische) verwantschap tussen COVID-19 en SARS CoV?

In an ideal situation, the model should closely resemble the severe sickness in humans, especially if pathogenesis in humans must be studied. However, for testing interventions, it is not absolutely necessary that respiratory symptoms develop. The efficacy of an intervention can also be assessed by determining parameters that can be reliably and reproducibly measured such as general illness (reduction of fever, reduction of activity compared to control group), serological response (development of neutralizing antibodies), virological tests (reduction of viral replication, viral clearance and/or viral shedding) and/or

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
3 van 8

macroscopic and histologic evaluation of the lungs (reduction of pneumonia or other inflammatory responses). Such non-respiratory models were successfully used in studying SARS interventions (DOI: 10.1038/nature02463, DOI: 10.1086/500143, for instance). In section 3.4.2 (outline) of the PP we have included above mentioned text.

- **Waarom zouden interventiestudies worden uitgevoerd in subklinische modellen? Kunt u aangeven wat het zegt over de over de werkzaamheid/ toepassing van het beoogde product (vaccin/antiviraal middel)?**
Please see answer at bullet 8. Intervention studies in non-respiratory models can be used to gain information about an intervention's ability to reduce viral load, replication and shedding, to induce a specific immune response, to reduce airway lesions and to reduce the general illness of an animal. Noteworthy, also in humans a vaccine or therapeutic shall not only prevent coughing and sneezing upon SARS-CoV-2 infection, but also reduce viral spread and most importantly prevent severe intrapulmonary changes leading to severe forms of COVID-19.
- **Betekent het dat het testen van diermodellen niet door gaat als hierover eerder informatie beschikbaar komt afkomstig van andere onderzoeksgroepen (= vermindering)?**
Yes, that may be one possible outcome. We benefit from data obtained by other research groups. For instance, if it becomes clear that one animal species is suitable for intervention studies, we do not need to test this ourselves anymore in a first pilot experiment. We could use the dosages, administration routes, sampling time points a.s.o. that were already established by others and only confirm that this model gives the same outcome in our hands. It is important that such models are maintained in several places, since the world capacity to test interventions under hBSL3 conditions is limited, while their evaluation is urgent and is expected to take place simultaneously at different animal facilities. From results of others it could also become evident that a certain species is not suitable, because it was tested by several groups with the same outcome. Then, obviously, we will not test this species ourselves once more. Currently, most other research groups focus on studying COVID-19 in non-human primates and ferrets. We added this to section 3.4.2. (outline) of the PP.
- **De DEC neemt aan dat de observaties voor de HEP's zijnde 2-3 timepoints per 24 uur in overleg met de IVD worden uitgevoerd. De DEC neemt aan dat dit ook 's avonds en 's nachts betreft en niet eigenlijk alleen overdag, gezien het aantal keer wat nu genoemd staat. De DEC wil dat de observatiemomenten zo egaal mogelijk verspreid worden over de 24 uur.**
*This will be taken into account and will indeed be agreed upon with the IVD. If animals need to be scored twice per day, this will be in the early morning and in the late afternoon. If animals have to be scored three times a day, this will take place in the morning, afternoon and evening. Animal facility personnel would return to the facility outside working hours. This is included in both DAPs, section J (HEPs): "(...) Monitoring frequency will be increased to two (**early morning, late afternoon**) or three (**morning, afternoon, evening**) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur. (...)"*
- **Er wordt aangegeven dat de kans dat een HEP bereikt wordt, is bepaald aan de hand van o.a. het SARS-CoV GM muis model (met een incidentie variërend van 0 – 100%). Kunt u hier iets meer over zeggen? 100% komt dus ook voor? Waar ligt dit aan?**
This incidence of HEPs depends very much on the type of genetic modification. The K18-hACE2 mouse model, for instance, expresses human ACE2 under the control of the K18 promotor. These mice had high levels of ACE2 mRNA in various organs, and developed a fatal encephalitis post SARS-CoV challenge (DOI: 10.1128/JVI.02012-06). Other transgenic mouse models express ACE2 under a global promotor, and upon backcrossing different lineages emerged (DOI: 10.1128/JVI.01702-06). These lineages have different expression levels

of hACE2, and some of them express hACE2 in the brain, rendering this challenge lineage fatal, whereas other lineages do not express hACE2 in the brain, and all mice eventually survived challenge with SARS-CoV. Another transgenic mouse line was established by expressing hACE2 driven by the mouse ACE2 promotor (PMID: 17974127). This challenge model, even though SARS-CoV virus was detected in the murine brain, was non-lethal.

In brief, the more a GM mouse model resembles the human disease (no encephalitis), the less likely it is that these mice will reach a HEP. In both DAPs, section J (HEPs incidence), more explanation is added.

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
5 van 8

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)
N.v.t.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. De DEC heeft vastgesteld dat het project vergunningplichtig is (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag is een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om over de aanvraag te adviseren vanuit het oogpunt van onafhankelijkheid, onpartijdigheid en beschikbare expertises.

C. Beoordeling (inhoud)

1. De DEC heeft vastgesteld dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. Bijlage 1 bestaat uit het opzetten van het meest geschikte muismodel waarna in bijlage 2 interventies tegen SARS-CoV-2 getest kunnen worden in dat meest geschikte model.
2. De DEC heeft geen tegenstrijdige wetgeving, gericht op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort, gesignaleerd die het uitvoeren van de proef in de weg kan staan.
3. De DEC heeft vastgesteld dat de in de aanvraag aangekruiste doelcategorie in overeenstemming is met de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van de aanvraag is het ontwikkelen van een diermodel voor het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en het testen van interventies zoals vaccins en medicijnen tegen dit virus in het betreffende model. Het uiteindelijke doel van de aanvraag is een bijdrage leveren aan de bestrijding en behandeling van deze voor de mens nieuwe ziekteverwekker. De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.
5. De belanghebbenden en hun morele waarden in het project zijn:
 - Proefdieren: zij ervaren maximaal matig ongerief door de handelingen en de ziekteverschijnselen. De DEC schat dit in als een reëel belang van grote morele waarde.
 - De mens heeft een gezondheidsbelang van grote morele waarde. Het COVID-19 virus is nieuw voor de mens. Het verspreidt zich snel wereldwijd en de mortaliteit wordt op 2% geschat. De DEC schat het gezondheidsbelang voor de mens in als groot.
 - De maatschappij heeft een economisch belang. Bedrijven sluiten tijdelijk en de economie staat onder druk. De DEC schat dit in als een groot belang met reële morele waarde.
 - De onderzoekers: hebben een wetenschappelijk en economisch belang. De DEC schat het wetenschappelijk belang in als een belang van grote morele waarde gezien het feit dat dit een voor de mens volkomen nieuw virus is. Het economisch belang voor de onderzoekers waardeert de DEC als een reëel belang van beperkte morele waarde.

- Farmaceutische bedrijven: hebben een groot maatschappelijk en potentieel economisch belang bij het ontwikkelen van interventies tegen COVID-19. De DEC waardeert dit als grote waarde voor het maatschappelijk belang, maar voor het economische belang van beperkte morele waarde.
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. Experimenten worden in High Containment (hBSLIII) uitgevoerd.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft vastgesteld dat de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven, afgaande op het geschreven voorstel en het oordeel van de IvD, voldoende gewaarborgd zijn. Het geeft vertrouwen te lezen hoe zeer de onderzoekers ingebed zijn in de internationale onderzoekswereld op dit gebied. Afstemming met de IvD en het wetenschappelijke veld lijken gewaarborgd. Dat in Nederland de deze instelling beschikt over de vereiste High Containment geeft ook een morele plicht om op verantwoorde manier bij te dragen aan dit mondiale probleem door hier adequate dierproeven mogelijk te maken.
8. De DEC heeft vastgesteld dat het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstelling. De gekozen strategie en experimentele aanpak kan in de ogen van de DEC leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen het kader van het project. Het nu te onderzoeken virus heeft grote verwantschap aan SARS en het is aannemelijk dat een analoge opzet tot resultaat kan leiden.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- voor wat betreft de varkens: niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
De keuze hiervoor is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen om bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, ook binnen de beperking van een High Containment omgeving.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "matig" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: ziekteverschijnselen van COVID-19 waaronder ademhalingsproblemen, biotechnische handelingen (al dan niet onder sedatie) ter verkrijging van monstermateriaal zoals bloedafname, longspoelingen en swabben, plaatsen van temperatuurtransponders onder narcose, toediening van virus, potentiële vaccins en teststoffen, stress van hanteren, euthanasie. Niet alle voorgenoemde bronnen van ongerief zullen voor alle dieren van toepassing zijn. Omdat het een nieuw ziektemodel betreft is het van belang dat humane eindpunten en momenten van observaties zorgvuldig worden afgestemd met de IvD om ernstig ongerief te voorkomen.
12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier anders dan als gevolg van de proefbehandelingen. Aantasting van integriteit bestaat uit biotechnische handelingen en euthanasie.
13. De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken. Zie hiervoor de laatste bullet onder A.9.

3 V's

14. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen alternatieven zijn om de doelstelling van het project te realiseren. Er zijn geen dierproefvrije modellen die de complexe host-virus-interacties goed kunnen nabootsen.
15. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er optimaal tegemoet gekomen wordt aan de vereiste van vermindering van dierproeven. Ieder experiment zal vooraf statistisch onderbouwd en getoetst worden.
16. De DEC heeft vastgesteld dat het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven. De dieren worden gehuisvest en verzorgd volgens de richtlijn en er worden HEP's toegepast. De DEC ziet geen extra mogelijkheden voor verfijning, anders dan die de onderzoeker nu toepast. Humane eindpunten en observatiemomenten moeten met de IvD worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
17. Er is geen sprake van wettelijk verplicht onderzoek; de vraag over duplicatie is niet van toepassing.

DATUM

9 maart 2020

ONS KENMERK

AVD4010020209446

PAGINA

7 van 8

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De DEC gaat er van uit dat dieren van beide geslachten in gelijke mate worden ingezet in de proeven. De onderzoeker geeft in de aanvraag niet aan dat er dieren van 1 geslacht ingezet zouden moeten worden.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project omdat men longmateriaal nodig heeft voor (histo)pathologisch onderzoek. De dieren worden gedood volgens een passende methode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.
20. Herplaatsing of hergebruik van landbouwhuisdieren is daarom niet van toepassing.

NTS

21. De NTS is naar het oordeel van de DEC een evenwichtige weergave van het project, begrijpelijk geformuleerd en voldoet aan de vereisten in de herziene Wod Art. 10.a.1.7.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van een diermodel en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens zullen ondervinden?
2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in de mens.
De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV- middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.
De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.
Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.
3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van een

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
8 van 8

COVID-19 diermodel en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

E. Advies

1. Advies aan de CCD:
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:
 - Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
 - Bijlage 2 mag alleen uitgevoerd worden wanneer uit bijlage 1 een goed werkend diermodel is ontwikkeld voor de te onderzoeken interventies. Het is daarbij te begrijpen dat verschillende modellen aan dit criterium kunnen voldoen, en dat de te onderzoeken interventie de modelkeuze bepaalt. De IvD kan daar op toezien.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

secretaris DEC WUR

10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:30
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

11

Urgentie: Hoog

Categorieën: Dossier: 10.2.e

Hoi 10.2.e

Ik heb m net verstuurd met wat haken en ogen. Ik heb je net geprobeerd te bellen maar kom niet verder dan het ondersteunend bureau. Doorverbinden lukte niet. Wil je me bellen?

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: Info-zbo

Verzonden: maandag 9 maart 2020 11.21

Aan: DEC WUR

Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

Beste 10.2.e

Gaat het de DEC lukken om vandaag een advies uit te brengen over deze aanvraag? Zo niet, dan is het wellicht goed om even telefonisch contact te hebben over deze aanvraag.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 2 maart 2020 12:06
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

8

Beste CCD,

Over deze aanvraag is vrijdag contact geweest tussen de voorzitter van DEC-WUR en de CCD. De DEC heeft aangegeven dat dit project vanwege de urgentie in eerste instantie d.m.v. een schriftelijke discussieronde door de DEC beoordeeld zal worden. Onderstaande standaardmail voor wat betreft termijnen is volgens mij ook niet aan de orde voor deze aanvraag. De DEC zal zo spoedig mogelijk een advies aanleveren.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR
10.2.e

10.2.g

[intranet: https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/](https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/)

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht e informeren.

7

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: maandag 2 maart 2020 11.39
Aan: DEC WUR 10.2.g
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

Geachte leden van DEC Wageningen UR

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" en aanvraagnummer: AVD4010020209446.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 02-03-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 02-03-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.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 gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.
The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:42
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: DEC-advies + aangepaste documenten AVD4010020209446
Bijlagen: 2020.D-0007-NTS (1).pdf; DEC advies BRIEF AVD9446.pdf; 2020.D-0007-PP (2).pdf; 2020.D-0007-DAP (1).pdf

Urgentie: Hoog

Categorieën: Dossier: 10.2.e

Beste 10.2.e

Bijgaand nogmaals de stukken behorende bij de spoedaanvraag Corona.

m.vr.gr. 10.2.e

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Geachte CCD,

Onderstaand het advies dat de DEC-WUR geeft aangaande het project "Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions".

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD4010020209664**
2. Titel van het project: Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
3. Titel van de NTS: Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
4. Type aanvraag: nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - DEC-WUR
10.2.e
 - Secretaris: 10.2.g
6. Adviestraject
 - Ontvangen door DEC: 28-02-2020
 - Aanvraag compleet: 28-02-2020
 - In vergadering besproken: n.v.t.
 - Anderszins behandeld: i.v.m. urgentie is deze aanvraag via schriftelijke discussie door de DEC beoordeeld vanaf 01-03-2020
 - Termijnonderbreking(en) van 04-03-2020 tot 05-03-2020
 - Besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: n.v.t.
 - Aanpassing aanvraag: 05-03-2020
 - Advies aan CCD: 09-03-2020
7. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.
8. Eventueel horen van aanvrager
N.v.t.

Wageningen
University & Research

Dierexperimenten
Commissie WUR

DATUM
9 maart 2020

ONDERWERP
aanvraag projectvergunning
AVD4010020209446

ONS KENMERK
AVD4010020209446

POSTADRES
10.2.g

BEZOEKADRES
10.2.g

INTERNET
www.wur.nl

K.v.k NUMMER
09098104

CONTACTPERSOON
10.2.e

TELEFOON
10.2.e

E-MAIL
10.2.g

9. Correspondentie met de aanvrager

Datum vragen: 04-03-2020

Gestelde vragen en antwoorden:

- De DEC wil graag weten welke gegevens al uit in-vitro studies bekend zijn, of gaat u zelf voorafgaand aan het preklinische deel, in-vitro studies uitvoeren? Zo ja, wilt u dit dan (kort) opnemen in de proposal?
SARS-CoV-2 is expected to largely resemble SARS-CoV in terms of in vitro growth on cells. A number of therapeutic interventions are currently under investigation in vitro and some have entered fast-tracked clinical trials already (for instance remdesivir or chloroquine; DOI//dx.doi.org/10.13070/mm.en.10.2867). Besides repurposing approved drugs, new drugs against COVID-19 are developed based on in silico analyses or large-scale compound screens. Those new drugs will first be extensively characterized in vitro, however, before administering these in humans, they need to be tested in experimental animals. Since we are partners of 10.2.g
10.2.g we want to offer our animal facilities and expertise to other 10.2.g partners that may have developed potential interventions against COVID-19 but have no possibility themselves to test the safety and efficacy of their compounds in preclinical models. Both 10.2.g as well as ourselves demand that only the most promising candidates, based on in vitro tests, shall be tested in animals. For antivirals or other therapeutic interventions, we expect that efficacy will be determined at least based on a substantial reduction of virus titer on cells. For vaccines or other preventive interventions, we expect that the vaccine platform has proven efficacious for other pathogens. Even though we are not focusing ourselves on performing in vitro studies on COVID-19, we are developing in vitro assays to get the most information out of the preclinical models. Additionally, we discuss the latest developments on preclinical models once per week with other members of the WHO expert group on preclinical models to stay up to date and to maximally avoid duplication of experiments. We have added a section to the DAP, section A (approach).
- Het is proefdierbesparend en voor de hand liggend om alvorens de 4 voorgestelde proefdiersoorten te belasten eerst in vitro te bepalen of COVID-19 bij deze dieren aan receptoren bindt. Is daar al iets over bekend?
Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 use the same receptor to enter cells, ACE2. Therefore, it is expected that animal models used for SARS will also be appropriate models for COVID-19. Virus replication of SARS-CoV has been shown in the airways of mice, hamsters and ferrets, and these three species are frequently used as models in which SARS interventions can be tested. Ongoing experiments by other researchers confirm that SARS-CoV-2 also replicates in the airways of ferrets (unpublished data). Pigs were not previously used to study SARS, however, SARS-CoV could be isolated from blood and faeces of a domestic pig (doi: 10.3201/eid1103.040824). Looking more closely at receptor properties, in silico analyses of the virus binding site of ACE2 predict that both pigs and ferrets have a similar receptor as humans (DOI: 10.1128/JVI.00127-20), with only one amino acid difference in the critical virus binding site of ACE2. Note, the ACE2 receptor is not equally expressed in all cells of the body - neither in humans, nor in animals. Therefore, testing of virus replication in a particular cell line might not be predictive for the situation in vivo when an animal is infected via the respiratory route. A possible solution would be the use of primary cell cultures or organoids from lungs from all species that can be tested and compared for viral replication. We are very much interested in this type of research. However, establishing complex in vitro cultures is time-consuming and will significantly delay the establishment of a preclinical animal model, the need of which is very urgent. We have added this to the first paragraph of the PP, section 3.4.2 (outline): "Animals will be challenged with SARS-CoV-2 strains, which may be isolated field strains, originating from infected patients, or genetically modified virus strains."

- Kunt u toelichten waarom de door u opgenomen diersoorten gevoelig zouden kunnen zijn voor coronavirusinfecties en dus bruikbaar zijn voor het vooropgestelde doel?
Please see answer to question 2. The choice for these four animal species is based on the (sequence) similarity between SARS-CoV-2 and SARS-CoV, the employment of the same receptor by both viruses, the value of these animal species for SARS research and the similarity of the animal receptor's virus binding site with the human counterpart.
- Kunt u aangeven of de te gebruiken dieren, voorafgaande aan inclusie in een experiment, getest worden op de afwezigheid van Coronavirusinfecties? Zo kent het varken endemische (long)coronavirusinfecties.
*Pigs, as well as most other mammals including humans, can be infected by other coronaviruses, but antibodies against these do not neutralize the recent SARS-CoV-2 (to the best of our knowledge). Consequently, the influence of pre-existing coronavirus immunity is expected to be low. Nevertheless, we will use healthy animals in which we will determine when appropriate the status of coronavirus antibodies, as well as the absence of unrelated respiratory pathogens, upon study start.
We have added this to both DAPs, section B (animals).*
- De DEC leest bijlage 2 vooral als 'proof of concept studies'. Kunt u toelichten of deze aanname klopt en dat opnemen in de aanvraag?
We did not intend to write appendix 2 as a proof of concept study. The purpose is that interventions, that are developed by other partners of 10.2.g shall be tested against COVID-19 against interventions in a preclinical model. In the revised version of DAP 2 we added information in section A to emphasize that the proposed studies will be used to study interventions, see question 1.
- Waarom maakt u geen gebruik van het muismodel dat ook voor SARS geschikt is gebleken?
We have proposed to use genetically modified as well as older mice. Both have been shown useful mouse models for SARS, with advantages and disadvantages such as every other model.
- De DEC ziet graag een schema met welke diersoort u het onderzoek wilt beginnen en of, wanneer en waarom u meerdere diersoorten daadwerkelijk zult gebruiken?
At this moment, we are not able to provide a scheme unfortunately. We are in constant exchange and discussion with 10.2.g and the WHO expert group and we cannot exclude animal species at the moment. However, we can say that we will base the choices of animal species on several aspects such as: scientific need, uniqueness of the proposed model compared to the models of other groups, availability of experimental animals and our animal facilities, results from other groups with this or other models, and failure of previously tested species in supporting viral replication. At the moment, there is no certainty which model will be best for COVID-19 and we can only guess/expect based on data already available. We will however explain and discuss the final choices with our animal welfare body.
- Voor het testen van de werkzaamheid van vaccins en antivirale middelen is er behoefte aan een klinisch pneumonisch model. Dat heeft men met SARS CoV niet in hamster, fret en varken kunnen realiseren voor zover de DEC weet. Wat maakt dat het met COVID-19 wel zou lukken, gezien de hoge mate van (genetische) verwantschap tussen COVID-19 en SARS CoV?
In an ideal situation, the model should closely resemble the severe sickness in humans, especially if pathogenesis in humans must be studied. However, for testing interventions, it is not absolutely necessary that respiratory symptoms develop. The efficacy of an intervention can also be assessed by determining parameters that can be reliably and reproducibly measured such as general illness (reduction of fever, reduction of activity compared to control group), serological response (development of neutralizing antibodies), virological tests (reduction of viral replication, viral clearance and/or viral shedding) and/or

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
3 van 8

macroscopic and histologic evaluation of the lungs (reduction of pneumonia or other inflammatory responses). Such non-respiratory models were successfully used in studying SARS interventions (DOI: 10.1038/nature02463, DOI: 10.1086/500143, for instance). In section 3.4.2 (outline) of the PP we have included above mentioned text.

- **Waarom zouden interventiestudies worden uitgevoerd in subklinische modellen? Kunt u aangeven wat het zegt over de over de werkzaamheid/ toepassing van het beoogde product (vaccin/antiviraal middel)?**
Please see answer at bullet 8. Intervention studies in non-respiratory models can be used to gain information about an intervention's ability to reduce viral load, replication and shedding, to induce a specific immune response, to reduce airway lesions and to reduce the general illness of an animal. Noteworthy, also in humans a vaccine or therapeutic shall not only prevent coughing and sneezing upon SARS-CoV-2 infection, but also reduce viral spread and most importantly prevent severe intrapulmonary changes leading to severe forms of COVID-19.
- **Betekent het dat het testen van diermodellen niet door gaat als hierover eerder informatie beschikbaar komt afkomstig van andere onderzoeksgroepen (= vermindering)?**
Yes, that may be one possible outcome. We benefit from data obtained by other research groups. For instance, if it becomes clear that one animal species is suitable for intervention studies, we do not need to test this ourselves anymore in a first pilot experiment. We could use the dosages, administration routes, sampling time points a.s.o. that were already established by others and only confirm that this model gives the same outcome in our hands. It is important that such models are maintained in several places, since the world capacity to test interventions under hBSL3 conditions is limited, while their evaluation is urgent and is expected to take place simultaneously at different animal facilities. From results of others it could also become evident that a certain species is not suitable, because it was tested by several groups with the same outcome. Then, obviously, we will not test this species ourselves once more. Currently, most other research groups focus on studying COVID-19 in non-human primates and ferrets. We added this to section 3.4.2. (outline) of the PP.
- **De DEC neemt aan dat de observaties voor de HEP's zijnde 2-3 timepoints per 24 uur in overleg met de IVD worden uitgevoerd. De DEC neemt aan dat dit ook 's avonds en 's nachts betreft en niet eigenlijk alleen overdag, gezien het aantal keer wat nu genoemd staat. De DEC wil dat de observatiemomenten zo egaal mogelijk verspreid worden over de 24 uur.**
*This will be taken into account and will indeed be agreed upon with the IVD. If animals need to be scored twice per day, this will be in the early morning and in the late afternoon. If animals have to be scored three times a day, this will take place in the morning, afternoon and evening. Animal facility personnel would return to the facility outside working hours. This is included in both DAPs, section J (HEPs): "(...) Monitoring frequency will be increased to two (**early morning, late afternoon**) or three (**morning, afternoon, evening**) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur. (...)"*
- **Er wordt aangegeven dat de kans dat een HEP bereikt wordt, is bepaald aan de hand van o.a. het SARS-CoV GM muis model (met een incidentie variërend van 0 – 100%). Kunt u hier iets meer over zeggen? 100% komt dus ook voor? Waar ligt dit aan?**
This incidence of HEPs depends very much on the type of genetic modification. The K18-hACE2 mouse model, for instance, expresses human ACE2 under the control of the K18 promotor. These mice had high levels of ACE2 mRNA in various organs, and developed a fatal encephalitis post SARS-CoV challenge (DOI: 10.1128/JVI.02012-06). Other transgenic mouse models express ACE2 under a global promotor, and upon backcrossing different lineages emerged (DOI: 10.1128/JVI.01702-06). These lineages have different expression levels

of hACE2, and some of them express hACE2 in the brain, rendering this challenge lineage fatal, whereas other lineages do not express hACE2 in the brain, and all mice eventually survived challenge with SARS-CoV. Another transgenic mouse line was established by expressing hACE2 driven by the mouse ACE2 promotor (PMID: 17974127). This challenge model, even though SARS-CoV virus was detected in the murine brain, was non-lethal.

In brief, the more a GM mouse model resembles the human disease (no encephalitis), the less likely it is that these mice will reach a HEP. In both DAPs, section J (HEPs incidence), more explanation is added.

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
5 van 8

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)
N.v.t.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. De DEC heeft vastgesteld dat het project vergunningplichtig is (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag is een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om over de aanvraag te adviseren vanuit het oogpunt van onafhankelijkheid, onpartijdigheid en beschikbare expertises.

C. Beoordeling (inhoud)

1. De DEC heeft vastgesteld dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. Bijlage 1 bestaat uit het opzetten van het meest geschikte muismodel waarna in bijlage 2 interventies tegen SARS-CoV-2 getest kunnen worden in dat meest geschikte model.
2. De DEC heeft geen tegenstrijdige wetgeving, gericht op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort, gesignaleerd die het uitvoeren van de proef in de weg kan staan.
3. De DEC heeft vastgesteld dat de in de aanvraag aangekruiste doelcategorie in overeenstemming is met de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van de aanvraag is het ontwikkelen van een diermodel voor het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en het testen van interventies zoals vaccins en medicijnen tegen dit virus in het betreffende model.
Het uiteindelijke doel van de aanvraag is een bijdrage leveren aan de bestrijding en behandeling van deze voor de mens nieuwe ziekteverwekker. De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.
5. De belanghebbenden en hun morele waarden in het project zijn:
 - Proefdieren: zij ervaren maximaal matig ongerief door de handelingen en de ziekteverschijnselen. De DEC schat dit in als een reëel belang van grote morele waarde.
 - De mens heeft een gezondheidsbelang van grote morele waarde. Het COVID-19 virus is nieuw voor de mens. Het verspreidt zich snel wereldwijd en de mortaliteit wordt op 2% geschat. De DEC schat het gezondheidsbelang voor de mens in als groot.
 - De maatschappij heeft een economisch belang. Bedrijven sluiten tijdelijk en de economie staat onder druk. De DEC schat dit in als een groot belang met reële morele waarde.
 - De onderzoekers: hebben een wetenschappelijk en economisch belang. De DEC schat het wetenschappelijk belang in als een belang van grote morele waarde gezien het feit dat dit een voor de mens volkomen nieuw virus is. Het economisch belang voor de onderzoekers waardeert de DEC als een reëel belang van beperkte morele waarde.

- Farmaceutische bedrijven: hebben een groot maatschappelijk en potentieel economisch belang bij het ontwikkelen van interventies tegen COVID-19. De DEC waardeert dit als grote waarde voor het maatschappelijk belang, maar voor het economische belang van beperkte morele waarde.
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. Experimenten worden in High Containment (hBSLIII) uitgevoerd.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft vastgesteld dat de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven, afgaande op het geschreven voorstel en het oordeel van de IvD, voldoende gewaarborgd zijn. Het geeft vertrouwen te lezen hoe zeer de onderzoekers ingebed zijn in de internationale onderzoekswereld op dit gebied. Afstemming met de IvD en het wetenschappelijke veld lijken gewaarborgd. Dat in Nederland de deze instelling beschikt over de vereiste High Containment geeft ook een morele plicht om op verantwoorde manier bij te dragen aan dit mondiale probleem door hier adequate dierproeven mogelijk te maken.
8. De DEC heeft vastgesteld dat het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstelling. De gekozen strategie en experimentele aanpak kan in de ogen van de DEC leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen het kader van het project. Het nu te onderzoeken virus heeft grote verwantschap aan SARS en het is aannemelijk dat een analoge opzet tot resultaat kan leiden.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- voor wat betreft de varkens: niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
De keuze hiervoor is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen om bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, ook binnen de beperking van een High Containment omgeving.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "matig" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: ziekteverschijnselen van COVID-19 waaronder ademhalingsproblemen, biotechnische handelingen (al dan niet onder sedatie) ter verkrijging van monstermateriaal zoals bloedafname, longspoelingen en swabben, plaatsen van temperatuurtransponders onder narcose, toediening van virus, potentiële vaccins en teststoffen, stress van hanteren, euthanasie. Niet alle voorgenoemde bronnen van ongerief zullen voor alle dieren van toepassing zijn. Omdat het een nieuw ziektemodel betreft is het van belang dat humane eindpunten en momenten van observaties zorgvuldig worden afgestemd met de IvD om ernstig ongerief te voorkomen.
12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier anders dan als gevolg van de proefbehandelingen. Aantasting van integriteit bestaat uit biotechnische handelingen en euthanasie.
13. De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed in ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken. Zie hiervoor de laatste bullet onder A.9.

3 V's

14. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen alternatieven zijn om de doelstelling van het project te realiseren. Er zijn geen dierproefvrije modellen die de complexe host-virus-interacties goed kunnen nabootsen.
15. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er optimaal tegemoet gekomen wordt aan de vereiste van vermindering van dierproeven. Ieder experiment zal vooraf statistisch onderbouwd en getoetst worden.
16. De DEC heeft vastgesteld dat het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven. De dieren worden gehuisvest en verzorgd volgens de richtlijn en er worden HEP's toegepast. De DEC ziet geen extra mogelijkheden voor verfijning, anders dan die de onderzoeker nu toepast. Humane eindpunten en observatiemomenten moeten met de IvD worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
17. Er is geen sprake van wettelijk verplicht onderzoek; de vraag over duplicatie is niet van toepassing.

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
7 van 8

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De DEC gaat er van uit dat dieren van beide geslachten in gelijke mate worden ingezet in de proeven. De onderzoeker geeft in de aanvraag niet aan dat er dieren van 1 geslacht ingezet zouden moeten worden.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project omdat men longmateriaal nodig heeft voor (histo)pathologisch onderzoek. De dieren worden gedood volgens een passende methode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.
20. Herplaatsing of hergebruik van landbouwhuisdieren is daarom niet van toepassing.

NTS

21. De NTS is naar het oordeel van de DEC een evenwichtige weergave van het project, begrijpelijk geformuleerd en voldoet aan de vereisten in de herziene Wod Art. 10.a.1.7.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van een diermodel en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens zullen ondervinden?
2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in de mens.
De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV- middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.
De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.
Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.
3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van een

DATUM
9 maart 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446

PAGINA
8 van 8

COVID-19 diermodel en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

E. Advies

1. Advies aan de CCD:
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:
 - Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
 - Bijlage 2 mag alleen uitgevoerd worden wanneer uit bijlage 1 een goed werkend diermodel is ontwikkeld voor de te onderzoeken interventies. Het is daarbij te begrijpen dat verschillende modellen aan dit criterium kunnen voldoen, en dat de te onderzoeken interventie de modelkeuze bepaalt. De IvD kan daar op toezien.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

secretaris DEC WUR

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven.
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	1-4-2020-31-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diermodel, medicijnen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1	<p>Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftecijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreid het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 620 Fretten: 248 Varkens: 248</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken. |

4 Drie V's

- | | | |
|-----|--|--|
| 4.1 | Vervanging
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diermodellen worden gedaan.
De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorerekend worden per experiment. |

- 4.3 **Verfijning**
 Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Er zijn vier verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen. De keuze van deze vier diersoorten (muis, hamster, fret en varken) is gebaseerd op gepubliceerd onderzoek met het SARS virus of omdat mens en dier vergelijkbare eigenschappen hebben.
-
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.
-

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum _____

Beoordeling achteraf _____

Form

Project proposal• This form should be used to write the project proposal of animal procedures.

- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed
- For more information on the project proposal, see our website(www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | |
|--|---|
| 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 40100 |
| 1.2 Provide the name of the licenced establishment. | Stichting Wageningen Research |
| 1.3 Provide the title of the project. | Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions |

2 Categories

- | | |
|---|---|
| 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project. | <input type="checkbox"/> Basic Research
<input checked="" type="checkbox"/> Translational or applied research
<input type="checkbox"/> Regulatory use of routine production
<input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare
<input type="checkbox"/> Research aimed at preserving the species subjected to procedures
<input type="checkbox"/> Higher education or training
<input type="checkbox"/> Forensic enquiries
<input type="checkbox"/> Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures |
|---|---|

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

This proposed project aims at establishing a suitable animal model for a newly emerged virus. Using this animal model, therapeutic and preventive interventions will be trialled.

At the end of December 2019, the first cases of atypical pneumonia due to an unknown Coronavirus (CoV), were reported in China. This CoV, officially named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), is thought to initially originate from bats, and to have spread to humans via an intermediate host that was present on a live wildlife/seafood market in Wuhan, China. Previously, other bat CoVs evolved into human pathogens as well (e.g. SARS in 2002/2003 or Middle-Eastern Respiratory Syndrome (MERS) from 2012-ongoing surveillance). Even though human CoVs circulate in the human population and cause respiratory symptoms (common cold), these newly emerged CoVs (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2) induce more severe and frequently lethal disease (case-fatality rate SARS-CoV: 10%, MERS-CoV: 34%).

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) - the disease caused by SARS-CoV-2 - is a current outbreak with ongoing developments. So far, the observed incubation time is between 2 and 12 days, and the virus can spread between humans, most likely via droplets and aerosols. The clinical symptoms of COVID-19 can vary substantially, from asymptomatic to severe respiratory disease, pneumonia and death. The case-fatality rate of COVID-19 is currently around 2%. Interestingly, spreading of SARS-CoV-2 from a patient without clinical symptoms has been reported (DOI: 10.1056/NEJMc2001468).

Two weeks after the first detection of SARS-CoV-2, full genome sequences of several isolates were published. The sequences suggest a close genetic relation to SARS-CoV strains. However, while SARS-CoV infected around 8000 people during 9 months, at the moment of writing, more than 43000 cases of SARS-CoV-2 infections have been reported within two months of the first human case report. From China, the virus has spread to other countries, mostly via travellers and has been declared a Public Health Emergency of International Concern by the World Health Organization (WHO) end of January.

At the moment, there is no vaccine or antiviral treatment available. The outbreak already has dramatic consequences on international trade and travel, and so far, the number of cases continues to increase steadily. This project will contribute to a better understanding of the causative agent and disease pathogenesis. Moreover, therapeutic or preventive strategies will be tested utilizing experimental animal models, enabling mitigation of the current global outbreak.

References: All lastly checked on 12th of February 2020

<https://www.cdc.gov>

<https://www.ecdc.europa.eu>

<https://www.who.int>

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The overall goal of the project is to contribute to reducing the global impact of COVID-19 by characterizing the virus and by testing the efficacy of various interventions for preventing disease (vaccines) or treating disease (antivirals, or other treatments).

There are two main goals:

First, this project shall contribute to a better understanding of COVID-19 by establishing an animal model and studying virulence of SARS-CoV-2 isolates. Since this is a newly emerged virus, the best animal model species cannot be chosen upfront. Based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV, it is likely that animal models that are suitable for SARS-CoV studies will also be useful for SARS-CoV-2 studies. Described animal models include inbred mouse strains, genetically modified mouse strains, Syrian hamsters and ferrets. Initially, the proposed animal models will be evaluated, and subsequently the one or two most suitable models will be chosen. These models will be further characterized by studying different inoculation doses or other variables such as inoculation routes. Our evaluation process will be informed by progress of other research. If new virus variants occur, these SARS-CoV-2 isolates shall be characterized in the established model(s).

Second, interventions shall be tested in the best one or two animal models. Such interventions could include vaccines, antivirals or other preventive or therapeutic treatments. The selection for suitability of a model will be based on either our own experimental data (first goal mentioned above) or on results from other research groups working with SARS-CoV-2 that are published in the meantime, and will depend on the specific research questions.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

The current emerging outbreak of COVID-19 is characterized by rapidly evolving situations which requires ongoing simultaneous research that follows the latest developments. Based on current information, the global population is susceptible to SARS-CoV-2. There is a clear need for therapeutics and ideally a vaccine. At the end of January 2020, the WHO declared the situation a Public Health Emergency of International Concern. The impact on daily life in China is dramatic; many cities have been shut down, and factories closed. The US, for instance, advise to avoid all unnecessary travels to China. The short term economic consequences are evident and the long term consequences are yet unpredictable.

For Europe, the probability of a spreading disease is considered low, however, the impact of such for the population is high (<https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation-assessed-on-06th-of-february-2020>).

Currently, treatment options of infected individuals are limited to alleviation of symptoms. Antivirals and vaccines are powerful in combatting viral infections, either post infection or as a preventive measure. These compounds are typically designed specifically for the viral infection they target, and each new drug needs to be tested for safety and efficacy in experimental animals before they may be used in humans.

The proposed project aims at contributing to the control of SARS-CoV-2 spread, transmission and disease and is therefore highly relevant for public health, as well as for worldwide trade, travel, economy and the society. Even though it is still too early to draw final conclusions, the available data indicates that SARS-CoV-2 spreads more rapidly than SARS-CoV and some pandemic influenza strains. The observation that the virus can also be transmitted by asymptomatic patients further complicates this outbreak.

3.4 Research Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

This project is based on two main development trajectories that may be performed in sequence to another, or independent of each other. The first part focusses on the evaluation of suitable animal models and the assessment of virulence of SARS-CoV-2 strains. The second part focusses on interventions, such as the efficacy and safety of vaccine candidates, antivirals or other compounds. Both parts could also include transmission studies by including non-challenged (transmission of SARS-CoV-2) or non-treated (safety of intervention compounds such as vaccines) animals.

The most suitable animal species to study COVID-19 is not known yet. The best model would be a model that develops respiratory illness, similar to the disease in humans. The minimum requirement for subsequent intervention studies would be viral replication in the respiratory tract of an infected animal.

Readout parameters shall be clinical signs (if occurring), viral load and shedding, macroscopic and histologic examination of the lungs, and additionally for the evaluation of interventions measurement of immunological parameters and serological responses. However, since this is a newly emerged virus, readout parameters may change according to ongoing research and new scientific insights.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Establishment of an animal model and assessment of virulence

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 strains, which may be isolated field strains, originating from infected patients, or genetically modified virus strains. Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 use the same receptor to enter cells, ACE2. Therefore, it is expected that animal models used for SARS will also be appropriate models for COVID-19.

Virus replication of SARS-CoV has been shown in the airways of mice, hamsters and ferrets, and these three species are frequently used as models in which SARS interventions can be tested (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>). Ongoing experiments by other researchers confirm that SARS-CoV-2 also replicates in the airways of ferrets (unpublished data). Pigs were not previously used to study SARS, however, SARS-CoV could be isolated from blood and feces of a domestic pig (doi: 10.3201/eid1103.040824). Looking more closely at receptor properties, in silico analyses of the virus binding site of ACE2 predict that both pigs and ferrets have a similar receptor as humans (DOI: 10.1128/JVI.00127-20), with only one amino acid difference in the critical virus binding site of ACE2. Therefore, we want to evaluate the suitability of mice, hamsters, ferrets and pigs for COVID-19 studies:

a) Inbred and genetically modified mice

Several different mouse strains showed SARS-CoV replication in the lungs without clinical signs. 129S mice developed self-limiting bronchiolitis (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004) with rapid clearance of the virus. Older BALB/c or B6 mice (>12 months) developed clinical signs (weight loss, ruffled fur, dehydration) and showed histopathological changes similar to those observed in humans (DOI: 10.1128/JVI.79.9.5833-5838.2005). The aged mouse model has been used more extensively than the young mouse model in SARS-CoV studies. Genetically modified (GM) mice studies were varying in clinical disease and pathology, depending on the modification. Transgenic mice expressing the human receptor for SARS-CoV, for instance, had different pathological lesions if gene expression was under the control of K18 or CAG (DOI: 10.1128/JVI.02012-06 and 10.1128/JVI.01702-06). Other GM mouse models used for SARS-CoV studies included mice with targeted immune defects, resulting in histopathology similar to humans (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004 and 10.1371/journal.ppat.1000849).

b) Syrian hamster

Syrian hamsters are permissive to SARS-CoV infection with viral replication in lungs and nasal turbinates. In some animals, viremia and spread to other organs was observed. Even though no respiratory illness is observed, SARS-CoV infections reduce nocturnal activity which can be measured by automated counting of rotations of a running wheel (DOI: 10.1128/JVI.00304-08).

c) Ferrets

SARS-CoV replicates in ferret lungs, trachea and nasal turbinates. Histological changes in the lungs were observed, however, the development of clinical disease was inconsistent among studies (<https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.12.032>). Ferrets are frequently used as models for respiratory virus infections (e.g. influenza virus), because of the high similarity of respiratory disease in humans and ferrets.

d) Domestic pigs

In silico analysis of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the receptor employed by SARS-CoV-2 and SARS-CoV to enter host cells, revealed high homology between the porcine and human receptor, at least in the critical amino acid residues required for virus binding (DOI: 10.1128/JVI.00127-20). In addition, pigs are a valuable model for a broad spectrum of human diseases. Taken together, these facts prompt towards the use of domestic pigs to study SARS-CoV-2 infection.

For all proposed models the optimal age cannot be chosen upfront and this will need to be tested experimentally. All animals will be allowed to acclimatize for 4-7 days and assessed daily for their general health throughout the study. Relevant parameters such as clinical disease observations, body weight, body temperature or other parameters will be measured at predefined time points. At the end of or throughout the study, animals will be euthanized for pathological evaluation and measurement of viral load in tissues.

There are Go/No-Go decision points applicable for the development of a preclinical model as outlined in Figure 1.

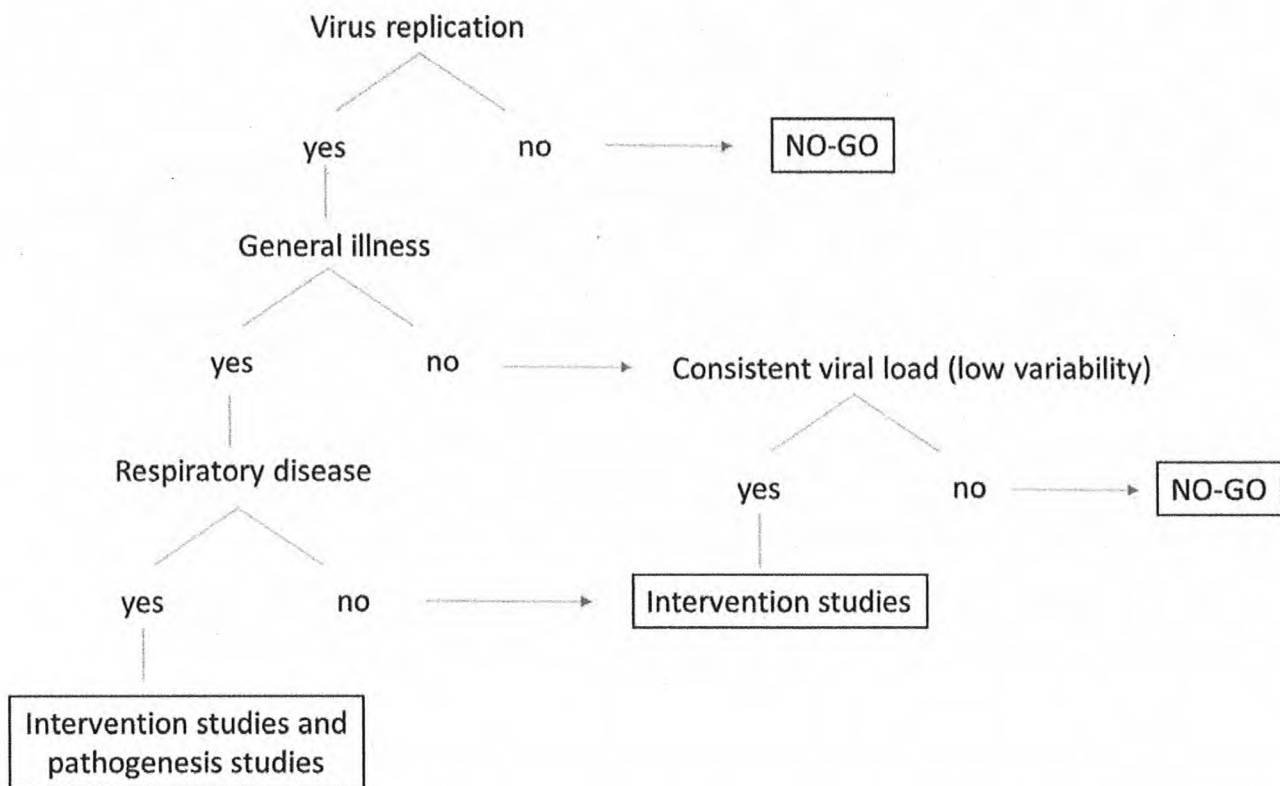


Figure 1. Decision tree for the development of an animal model for COVID-19.

Prophylactic or therapeutic interventions

This part of the project shall be performed in the one or two best animal models for COVID-19. Ideally, an animal model would develop a disease that reflects all aspects of human COVID-19 (coughing, increased respiratory rate, fever, no encephalitis, older animals more affected than younger ones, a.s.o.). However, if a (representative) respiratory disease model cannot be obtained, interventions can also be evaluated based on general illness, serological response, virological tests

and/or macroscopic and histologic evaluation of the lungs. Such non-respiratory models were successfully used in studying SARS interventions (DOI: 10.1038/nature02463, DOI: 10.1086/500143, for instance).

The best models could be chosen based on the results from studies that were performed under the first part of this project, or based on data that is made available by research results of others. If, for instance, a certain animal model has been proven useful to study COVID-19, we will not test this ourselves anymore in a first pilot experiment but immediately evaluate if we can reproduce the model in our facilities to proceed with testing of interventions.

Experimental groups will receive a treatment (vaccine, antiviral compound or another relevant compound) whereas control groups receive either no or a mock treatment. For vaccines or other preventive compounds, immunogenicity in terms of antibodies and cellular responses will be evaluated, as well as reduction of viral replication and corresponding clinical and pathological findings post challenge. For antiviral compounds or other therapeutics, the effect on disease development after challenge will be monitored. The read-out parameters will be defined in advance based on data collected during the first phase of our studies or published by other researchers.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points

The two development trajectories may be conducted independent of one another or in sequence, depending on the current state of knowledge on COVID-19. The assessment of virulence and the establishment of a suitable model is a prerequisite to test interventions. However, if reliable information is available from other research groups, testing of interventions may be performed without testing the challenge model ourselves.

We are in close contact with consortia and research groups working on animal models to study COVID-19. For instance, we are members of the WHO Ad hoc Expert Group on preclinical models of COVID-19 disease, and in a partnership with 10.2.g which are both coordinating the development of COVID-19 models. Next to this, we are following the latest literature published on COVID-19 in high-impact scientific journals (such as Nature, Science, Lancet, NEJM, JAMA and others) as well as the recommendations available at official website (WHO, CDC and ECDC). Key words for literature search include, but are not limited to: COVID-19, SARS-CoV-2, model, pathogenesis, vaccine, pig, ferret, mouse, hamster.

In the virulence studies, characteristics of SARS-CoV-2 isolates will be determined, as well as the optimal challenge dose, challenge route and read-out parameters.

The intervention studies evaluate the induced immunogenicity and the capacity to protect animals against SARS-CoV-2 infection, viral replication and potentially clinical disease.

The coherence of the different steps is represented by the aim of finding valuable strategies to combat SARS-CoV-2 infections. The variables in this project are the animal species and their immune status, characteristics of isolates, types of interventions and dosages.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates
2	Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research	
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	Serial number 1	Type of animal procedure Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Since the most suitable animal model to study SARS-CoV-2 is not known yet, we set out to first evaluate mice, hamsters, ferrets and pigs as model species. This could be done (partially) in parallel, using small groups of animals. Ideally, respiratory disease would occur similar to humans. If such a model is not found, then signs of general disease (weight loss, fever, reduced activity, etc.) in combination with detectable viral replication in the airways and pathology would be preferred over a model without general disease or without pathology. The least preferred but still acceptable model would be a model in which viral replication in the airways occurs with a low variation between individuals.

Additionally, the setup of an experimental model could also depend on the SARS-CoV-2 isolate that is used in the study. Therefore, one or more strains will be tested in one or up to three different dosages and in up to two application routes (intranasal or intratracheal).

The primary outcome parameters are: signs of general disease; specific respiratory symptoms; viral replication and/or shedding as detected in nasal, pharyngeal and/or rectal swabs; viral load in organs and blood; and lung pathology.

Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

All infection experiments have to be performed in hBSL3 level facilities. After arrival, the animals will be assigned into groups (if applicable), allowed to acclimatize for 4-7 days and monitored daily for general health. On predefined study day 0, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain of interest. Depending on the available data on this strain, one or more dosages will be applied, or one or more application routes will be compared. The animals will subsequently be followed for up to 21 days with daily clinical examinations. Alternatively, animals may be taken out of the study in time to follow pathogenesis more closely. Body weight will be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. At the end of the study, animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures will be performed:

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Different doses (maximally three) of a virus strain of interest (maximally three) will be inoculated
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge will either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species
- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks

- Ferrets will be sedated for blood sampling, mice, hamsters and pigs can be blood-sampled without anaesthesia/sedation.
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only ferrets and pigs)

- Ferrets will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs can be sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only ferrets and pigs)

- Ferrets and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature will be measured once or twice daily (ferrets and pigs)
- Body temperature loggers could be placed in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthesia of animals at predetermined time points: throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

No statistical assessment of animal numbers is possible, because the virulence of a new virus strain in an experimental animal is in principle unknown. The number of animals is based on published data on the characterization of (new) virus strains.

For the establishment of the animal model, small numbers of animals will be necessary per experiment. However, several doses or several isolates of SARS-CoV-2 will be tested, as well as different age groups or, for mice only, inbred or GM strain.

Since mice and hamsters need to be sacrificed throughout the study to collect data on viral kinetics, more animals are required of these two species. Pigs and ferrets could also be euthanized throughout the study to evaluate the pathological lesions and viral loads in organs, however, less time points will be required in comparison to mice and hamsters.

If, based on our own results or on data published by other research groups, it is evident that a model is not suitable to study COVID-19, we will not proceed with this animal model. At this point it is not predictable which model will be most useful, which is why we are requesting the number of animals per model that would be needed if this is the most useful model.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The choice of animals is based on studies that were performed with SARS-CoV (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>) and that were suggested by international research consortia or publications for the study of SARS-CoV-2.

Since several parameters need to be evaluated (different virus isolates, different dosages, different age groups and, for mice, different inbred strains), several groups or several experiments will likely be necessary. No animals will be used that are younger than their weaning age. Moreover, since the SARS-CoV-2 outbreak is still ongoing and the situation is constantly evolving, it may be possible that the virus further evolves which requires a new assessment.

Under the assumption that, over the course of 5 years, one SARS-CoV-2 isolate at a high dose in two age groups with mixed genders will be assessed in an initial pilot experiment (1 group x 1 dose x 2 ages; for mice three different strains x 3), followed by a more detailed determination of peak viremia at three different doses to further evaluate the model (1 group x 3 doses) and subsequently followed by studying two other SARS-CoV-2-isolates at three different doses (2 isolates x 3 doses) the total number of required experimental animals would be (2+3+6=11 groups; for mice 6+3+6=15 groups):

Mice (*Mus musculus*): 300 (20 mice/group x 15)

Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 220 (20 hamsters/group x 11)

Ferrets (*Mustela putorius furo*): 88 (8 ferrets/group x 11)

Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 88 (8 pigs/group x 11)

High-health animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice). The absence of unrelated respiratory pathogens, as well as the status of coronavirus antibodies (if appropriate) will be determined upon study start.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Animal species are selected based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV and on the similarity between the human and porcine ACE2 receptor. Using the available data available for this new virus, the choice of animal species could be restricted to four different species. The procedures are designed to balance the frequencies and severities of animal interventions with the number of data points necessary to obtain a comprehensive picture of the model. The numbers of animals are as low as possible, while simultaneously account for individual variations and allowing sampling throughout the study.

Replacement is not possible because host-virus interactions can only partially be simulated in *in vitro* assays. To fully characterize new virus strains, animal models are the only tool (besides clinical data) to gain more knowledge about the viral pathogenicity, kinetics, shedding, transmission, pathology and immunogenicity.

To ensure reduction of animal numbers, a critical evaluation of every experiment will be performed. The number of animals will be adapted in the course of the project according to the results of previous experiments and new insights from the global research community and will be discussed with the AWB.

Regarding refinement, all animals will be group-housed in pens suitably enriched per animal species. Humane endpoints will be defined and applied accordingly. Blood sampling volumes will be as low as possible as highly sensitive PCR and virus isolation techniques will be available.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The expected adverse effects described in this appendix are discomfort due to restraining, anesthetizing and manipulating the animals. Challenge infection can cause respiratory or general illness. Animals will be anesthetized before euthanasia to minimize pain and fear. To minimize the negative impact on the animals, only trained and experienced personnel will perform all animal handlings.

Adverse effects on the environment are not expected. All SARS-CoV-2-related work will be performed under hBSL3-conditions.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

F. Accommodation and care

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints**H. Pain and pain relief**

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Mice, hamsters and ferrets will be sedated for challenge infection, and ferrets will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia.

Blood sampling, oropharyngeal swab collection and challenge infection are considered to induce short, procedure-related stress.

Clinical signs of SARS-CoV-2 infection are depending on the isolate and the experimental model, and could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress. Based on the data that is available for SARS-CoV, severe disease is not expected. Since the development of clinical signs would be a criterium for an ideal model for subsequent intervention studies, the application of pain-relieving therapies would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, animal handlings and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Animals may develop respiratory disease or symptoms of general illness due to experimental infection with SARS-CoV-2. GM mice could develop a more pronounced form of disease (as observed in humans), and severe impairment of animal welfare will be prevented by closely monitoring animal health.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All animals will be closely monitored post challenge infection on a daily base for general health and signs of respiratory distress.

In case of increased discomfort or illness, the responsible veterinarian will be consulted and upon reaching an humane endpoint, the animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

All animals will be observed daily. Observation parameters will be defined before study start, and an applicable clinical scoring scheme per animal species will be used. Based on data available for SARS-CoV, the peak of viral replication is expected around day 3 to 5 post challenge infection. Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:
An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be immediately euthanized.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs differs per animal species, but according to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive wildtype models.

The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models, the incidence ranged from 0-100%. Lethality strongly correlated with the expression of hACE2 in the murine central nervous system.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

The expected severity based on data available for SARS-CoV is moderate, and severe disease is not expected.

Handlings of animals are considered to present mild discomfort and if necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Two of the primary readout parameters of this project are the measurement of viral load in the airways and the evaluation of (histo)pathological specimens of the lungs. Therefore, animals need to be euthanized and necropsied.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100	
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research	
1.3 List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	Serial number 2	Type of animal procedure Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Preventive or therapeutic interventions such as vaccines, antivirals, and other compounds are important tools to combat virus infections. This is also true for newly emerged viral diseases such as COVID-19. Before compounds may be applied in humans, they need to be tested for their efficacy and safety in experimental animal models. Also the optimal dosage need to be determined in animal models. Compounds could be applied oral, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal or intravenous.

Based on data generated in the first part of this project (Establishment of a model and assessment of virulence of strains) or made available by the research community, animal models will be selected.

For testing the effect of vaccines or other preventive compounds, the test substances will be administered in animals once or repeatedly before challenge with a SARS-CoV-2 strain. For the effect of antivirals or other therapeutic compounds, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain first before subsequent administration of the test substance.

A number of approved drugs are currently tested for their use in treating COVID-19 both in vitro as well as in clinical trials. In parallel, many scientists and companies worldwide devote their efforts to developing new drugs against COVID-19. Such drugs will first extensively be studied in vitro. The most promising candidates subsequently have to be tested for safety and efficacy in preclinical animal models before they can enter human clinical trials. We are part of an international coalition and want to offer our animal facilities and expertise to other partners that cannot perform preclinical studies themselves. As a matter of course, only the most promising drug candidates based on in vitro analyses will be tested in animals. Promising therapeutic drug candidates, for instance, should reduce viral replication or virus release of cells, whereas promising preventive candidates such as vaccines should be derived from platforms that are successful for other pathogens.

Data on primary outcome parameters will be collected from observations of specific respiratory disease, general health, viral replication and/or shedding as detected in nasal, pharyngeal and/or rectal swabs or lavages; viral load in organs and blood; lung pathology (macroscopy and histology); and serological or immunological responses (if applicable for the type of intervention strategy). Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

The best animal species for studying SARS-CoV-2 interventions is not known yet. This will be determined by pilot experiments performed under the first appendix of this project, or selected based on data that might have been published in the meantime.

All experiments will be performed under hBSL3 conditions from challenge with SARS-CoV-2 onwards. Before challenge animals may be housed under lower biosafety conditions depending on the pre-requisites of the specific intervention.

Following arrival, animals will be randomly assigned into groups and allowed to acclimatize for 4-7 days.

Depending on the type of intervention (preventive or therapeutic), two different study scenarios could occur:

a) Efficacy and safety of preventive interventions

Animals will receive a test item once or repeatedly and will be challenged with SARS-CoV-2 at a later time point in the study.

b) Efficacy and safety of therapeutic interventions

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 and thereafter be treated once or repeatedly with a test item.

All animals will be monitored for general health throughout the study, and for specific clinical disease from challenge onwards. Body weight can be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible in the animal species, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. Animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection either throughout the study or at the study end. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures will be performed:

Test article administration

- Test substances can be administered in the oral or nasal cavity, subcutaneous, in the muscle, in the peritoneum or in the blood stream
- One of several doses will be administered (maximally twice daily)
- Depending on the animal species and the administration route, this can either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- All administrations will be performed according to existing SOPs or guidelines for the respective animal species
- The choice of administration route will depend on the test substance

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge this can either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species
- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks
- Ferrets will be sedated for blood sampling, mice, hamsters and pigs can be blood-sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only ferrets and pigs)

- Ferrets will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs can be sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only ferrets and pigs)

- Ferrets and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study

- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature will be measured once or twice daily (ferrets and pigs)
- Body temperature loggers could be placed in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthetizing animals at predetermined time points, either throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The expected animal numbers depend on the variation of clinical scores or viral titers after challenge. This will be defined in previous experiments. For mice and hamsters, nasal or oropharyngeal swabs can not be taken. To study the kinetics of virus replication in the different treatment groups, virus load or shedding in the airways needs to be determined. For mice and hamsters these samples can only be obtained after euthanasia. Therefore, more animals will be needed if studies are performed in mice or hamster models. For ferrets and pigs, repeated samplings of nasal and/or oropharyngeal swabs, or nasal and/or bronchoalveolar lavages are possible. Therefore, less ferrets or pigs will be needed to evaluate new interventions. The exact number will be calculated based on the observed variation of clinical scores or viral titers in previous experiments, and it will be aimed for reducing the virus titer by the intervention for at least 50% with a power of 0.8 and a p-value of <0.05. The group sizes will be discussed with the AWB.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

The animal model will be selected in experiments performed under appendix 1, or based on results from other research groups working on COVID-19. One or two models will be chosen from the following four species: mice (inbred or genetically modified (GM)), hamsters, ferrets or pigs. Animal species that are less suitable based on previous work will not be used for intervention studies. No animals will be used that are younger than their weaning age.

To test 5 different interventions over the course of five years, in three different dosages and a non-treated control group (4 groups), the following animal numbers would be required (5 interventions x 4 = 20 groups):

Mice (*Mus musculus*): 400 (20 mice/group x 20)
Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 400 (20 hamsters/group x 20)
Ferrets (*Mustela putorius furo*): 160 (8 ferrets/group x 20)
Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 160 (8 pigs/group x 20)

High-health animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice). The absence of unrelated respiratory pathogens, as well as the status of coronavirus antibodies (if appropriate) will be determined upon study start.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The principles of 3R will be applied based on the outcome of Appendix 1, and on available data by other research groups. Before testing a treatment in an animal, the compound will first extensively be studied in the laboratory. Only the most promising treatment candidates will be tested in animals. This step, however, cannot be replaced yet. The complex interaction between the virus and the host can only be studied in a living animal, and the same is true if the efficacy and safety of a treatment needs to be assessed. To reduce animal numbers, every experimental setup will be statistically assessed and will be adapted according to available data on animal experiments with SARS-CoV-2. The number of animals will be as low as possible.

To ensure refinement of animal experiments, all animals will be group-housed in pens suitably enriched per animal species, and humane endpoints will be defined and applied accordingly. Only those animal procedures that are minimally required to fully assess a treatment candidate will be performed.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Adverse effects for the animals can be caused by restraining, manipulating and anaesthetizing them. Test article administration can cause local irritation or discomfort. Challenge infection with SARS-CoV-2 can cause respiratory or general illness.

Only experienced and trained personnel will perform all animal handlings. No adverse effects for the environment are expected due to preventive measures applicable for hBSL3 animal experiments.

Repetition and Duplication

E. Repetition

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Mice, hamsters and ferrets will be sedated for challenge infection, and ferrets will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia. If necessary, animals will be anaesthetized to apply the test substance intravenously.

Administration of challenge virus and test substances, blood sampling and nasal, oropharyngeal or rectal swab collection are considered to induce short, procedure-related stress. Clinical signs of SARS-CoV-2 infection could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress, depending on the experimental setup. Signs of respiratory or general illness is a critical parameter for evaluating the effect of an intervention. Therefore, pain-relieving treatment would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, adverse effects due to test article administration, animal handling and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Adverse effects can occur due to test article administration or challenge infection with SARS-CoV-2. Genetic modification of mice may cause more pronounced clinical signs after challenge compared to inbred strains.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All animals will be closely monitored post test article administration or challenge infection. If increased discomfort or illness occurs, the responsible veterinarian will be consulted. If a HEP is reached, this animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

All animals will be observed daily according to a clinical scoring scheme that was established during previous experiments. Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:
An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be euthanized immediately.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs will depend on the animal model. According to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive models.

The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models,

the incidence ranged from 0-100%. Lethality strongly correlated with the expression of hACE2 in the murine central nervous system.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

Data available for SARS-CoV suggests that the disease severity in studies with SARS-CoV-2 will be moderate. Severe disease is not expected.

Mild discomfort can arise due to animal handlings and administration of substances. If necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Viral load in airway tissues as well as pathological changes induced by SARS-CoV-2 are important parameters to evaluate the efficacy and safety of an intervention. This information can only be obtained by sacrificing the animals.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

10.2.e

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:44
Aan: 'DEC WUR'; 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: RE: DEC-advies + aangepaste documenten AVD4010020209446

17

Categorieën: Dossier: 10.2.e

Beste 10.2.e

Bedankt. We kunnen de documenten nu wel goed openen. We gaan ermee aan de slag.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Van: DEC WUR
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:42
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: DEC-advies + aangepaste documenten AVD4010020209446
Urgentie: Hoog

Beste 10.2.e

Bijgaand nogmaals de stukken behorende bij de spoedaanvraag Corona.

m.vr.gr. 10.2.e

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14:20
Aan: 'DEC WUR'
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

Beste 10.2.e

Bedankt voor het toesturen van het DEC advies en de aangepaste bestanden. Wij kunnen deze alleen niet openen. Mogelijk heb je bij het versleutelen niet de juiste "policy" aan het bestand gegeven. Je zou tijdens het versleutelen de policy "AVD" moeten selecteren.

Zou je nog een poging kunnen wagen?

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: DEC WUR
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:20
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

9

Geachte CCD,

Bijgaand de aangepaste documenten en het DEC-advies van aanvraag AVD4010020209446. Normaal komen deze documenten via de vergunninghouder, maar in verband met vakantie en parttime werken van de vervanger is dat vandaag en morgen niet mogelijk. Ik heb de documenten beveiligd via

10.2.g ik hoop dat dat gelukt is en dat jullie ze kunnen ontsleutelen. Zo niet dan hoor ik dat graag z.s.m., dan zoeken we een andere methode.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van **10.2.g** is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14:23
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Beste 10.2.e

Ik heb dit vanmorgen al met 10.2.e besproken en vervolgens de documenten nogmaals toegestuurd als onversleutelde berichten beveiligd met wachtwoord AVD9446. Die zijn dus al bij jullie binnen en ik heb bericht van Miranda dat zij ze kon openen.

Vr.gr. 10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14.20
Aan: DEC WUR
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

18

Beste 10.2.e

Bedankt voor het toesturen van het DEC advies en de aangepaste bestanden. Wij kunnen deze alleen niet openen. Mogelijk heb je bij het versleutelen niet de juiste "policy" aan het bestand gegeven. Je zou tijdens het versleutelen de policy "AVD" moeten selecteren.

Zou je nog een poging kunnen wagen?

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:
 Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
 Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:20
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>
Onderwerp: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

Geachte CCD,

9

Bijgaand de aangepaste documenten en het DEC-advies van aanvraag AVD4010020209446. Normaal komen deze documenten via de vergunninghouder, maar in verband met vakantie en parttime werken van de vervanger is dat vandaag en morgen niet mogelijk. Ik heb de documenten beveiligd via 10.2.g ik hoop dat dat gelukt is en dat jullie ze kunnen ontsleutelen. Zo niet dan hoor ik dat graag z.s.m., dan zoeken we een andere methode.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14:27
Aan: 'DEC WUR'
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

Beste 10.2.e

Excuses, dat stuk had ik even gemist. Ik heb inderdaad de opnieuw ingediende stukken gevonden, en kan ze inderdaad openen.

Bedankt voor de snelle reactie.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Van: DEC WUR
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14:23
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

19

Beste 10.2.e

Ik heb dit vanmorgen al met Miranda besproken en vervolgens de documenten nogmaals toegestuurd als onversleutelde berichten beveiligd met wachtwoord AVD9446. Die zijn dus al bij jullie binnen en ik heb bericht van 10.2.e dat zij ze kon openen.

Vr.gr. 10.2.e

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: maandag 9 maart 2020 14.20
Aan: DEC WUR 10.2.g
Onderwerp: RE: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

18

Beste 10.2.e

Bedankt voor het toesturen van het DEC advies en de aangepaste bestanden. Wij kunnen deze alleen niet openen. Mogelijk heb je bij het versleutelen niet de juiste "policy" aan het bestand gegeven. Je zou tijdens het versleutelen de policy "AVD" moeten selecteren.

Zou je nog een poging kunnen wagen?

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:
 Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: maandag 9 maart 2020 11:20
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>
Onderwerp: DEC advies+ aangepaste documenten AVD4010020209446

Geachte CCD,

Bijgaand de aangepaste documenten en het DEC-advies van aanvraag AVD4010020209446. Normaal komen deze documenten via de vergunninghouder, maar in verband met vakantie en parttime werken van de vervanger is dat vandaag en morgen niet mogelijk. Ik heb de documenten beveiligd via 10.2.g ik hoop dat dat gelukt is en dat jullie ze kunnen ontsleutelen. Zo niet dan hoor ik dat graag z.s.m., dan zoeken we een andere methode.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR
10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

21

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17:14
Aan: 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: Aanhouden AVD4010020209446

Categorieën: Dossier: 10.2.e

Geachte Dr. 10.2.e

Op 28-02-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden

- 1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van ♀♀ of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.
- 2) In uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groepsgrootten nader onderbouwen.
- 3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.
- 4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17:28
Aan: Info-zbo; 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: Aanhouden AVD4010020209446

22

Geachte Dr. 10.2.e

In navolging van mijn vorige e-mail:

Uw aanvraag wordt in de CCD vergadering van 13 maart besproken. Indien besloten wordt uw aanvraag te vergunnen, zou uw vergunning mogelijk eerder dan de door u aangevraagde startdatum van 1 april kunnen ingaan. Indien u hier prijs op stelt, kunt u dit dan aan ons aangeven aub?

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17:14
Aan: 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: Aanhouden AVD4010020209446

21

Geachte Dr. 10.2.e

Op 28-02-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden

- 1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van ♀♀ of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.
- 2) In uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groeps grootten nader onderbouwen.
- 3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.
- 4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17:19
Aan: 'DEC WUR'
Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 28-02-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446.

U stelt de volgende voorwaarde voor: "Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen." Daarnaast geeft u bij vraag C13 aan dat: "De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken." Dit lijkt tegenstrijdig aan elkaar. Daarnaast zijn wij van mening dat de humane eindpunten al in de aanvraag helder moeten zijn gedefinieerd. Kunt u nader onderbouwen hoe u tot voorstel van deze voorwaarde bent gekomen?

Ter informatie: de volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:

- 1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van één of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.
- 2) in uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groepsgrootten nader onderbouwen.
- 3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.
- 4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
 Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
 Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g
Verzonden: woensdag 11 maart 2020 08:17
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD4010020209446
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Geachte CCD,

Ik snap dat de zinsnedes over HEP's wat onduidelijk zijn geformuleerd. Wat de DEC bedoelt is dat in de aangepaste versie de HEP's voldoende zijn gedefinieerd om te voorkomen dat er ernstig ongerief optreedt. Echter, ook met deze duidelijke HEP's acht de DEC het noodzakelijk dat hier bij ieder afzonderlijk experiment goed gemonitord en met de IvD afgestemd wordt om zo optimaal mogelijk invulling te geven aan de gedefinieerde HEP's. De DEC ziet beide zinsnedes dan ook niet als tegenstrijdig maar als complementair aan elkaar.

Met vriendelijke groeten, namens de DEC,

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g s niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17.19
Aan: DEC WUR
Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

23

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 28-02-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446.

U stelt de volgende voorwaarde voor: "Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden

afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen." Daarnaast geeft u bij vraag C13 aan dat: "De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed in ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken." Dit lijkt tegenstrijdig aan elkaar. Daarnaast zijn wij van mening dat de humane eindpunten al in de aanvraag helder moeten zijn gedefinieerd. Kunt u nader onderbouwen hoe u tot voorstel van deze voorwaarde bent gekomen?

Ter informatie: de volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:

- 1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van één of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.
- 2) In uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groepsgrootten nader onderbouwen.
- 3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.
- 4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.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 gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: donderdag 12 maart 2020 10:07
Aan: 'DEC WUR'
Onderwerp: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446

25

Beste 10.2.e
Bedankt voor de verheldering. We nemen deze mee.

Met vriendelijke groet,
10.2.e

Van: DEC WUR
Verzonden: woensdag 11 maart 2020 08:17
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446

24

Geachte CCD,

Ik snap dat de zinsnedes over HEP's wat onduidelijk zijn geformuleerd. Wat de DEC bedoelt is dat in de aangepaste versie de HEP's voldoende zijn gedefinieerd om te voorkomen dat er ernstig ongerief optreedt. Echter, ook met deze duidelijke HEP's acht de DEC het noodzakelijk dat hier bij ieder afzonderlijk experiment goed gemonitord en met de IvD afgestemd wordt om zo optimaal mogelijk invulling te geven aan de gedefinieerde HEP's. De DEC ziet beide zinsnedes dan ook niet als tegenstrijdig maar als complementair aan elkaar.

Met vriendelijke groeten, namens de DEC,

10.2.e

secretaris DEC-WUR
10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: dinsdag 10 maart 2020 17.19
Aan: DEC WUR 10.2.g
Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446

23

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 28-02-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC

advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446.

U stelt de volgende voorwaarde voor: "Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen." Daarnaast geeft u bij vraag C13 aan dat: "De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken." Dit lijkt tegenstrijdig aan elkaar. Daarnaast zijn wij van mening dat de humane eindpunten al in de aanvraag helder moeten zijn gedefinieerd. Kunt u nader onderbouwen hoe u tot voorstel van deze voorwaarde bent gekomen?

Ter informatie: de volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:

- 1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van één of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.
- 2) In uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groepsgrootten nader onderbouwen.
- 3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.
- 4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.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 gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 16 maart 2020 16:59
Aan: 10.2.g
CC: 'Vergunningenloket'
Onderwerp: Facturen projectvergunningen Wageningen University
Bijlagen: Factuur AVD4010020209526.pdf; Factuur AVD1040020209209.pdf; Factuur AVD1040020209210.pdf; Factuur AVD1040020209211.pdf; Factuur AVD4010020209446.pdf; Factuur AVD4010020209484.pdf

Geachte heer, mevrouw,

In de bijlage treft u 6 facturen. Graag verwerken.

Mocht u vragen hebben, hoor ik het graag.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

Postbus 93118
2509 AC Den Haag

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

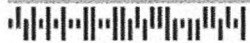


> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

Dr. 10.2.e

10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD4010020209446
Bijlagen
2

Datum 2 maart 2020
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 2 maart 2020
Vervaldatum: 1 april 2020
Factuurnummer: 209446
Ordernummer: WUR1352214

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD4010020209446	€ 1.662,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 16 maart 2020 17:22
Aan: 'Veraunninaenloket'
CC: 10.2.e
Onderwerp: Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD4010020209446
Bijlagen: Beschikking 9446.pdf; AVD4010020209446e_DEC advies.pdf

Geachte Dr. 10.2.e

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen aanvraag voor een projectvergunning.

Gedurende de behandeling van uw aanvraag hebben wij hierover met u per e-mail gecorrespondeerd. Op uw verzoek hebben wij de verantwoordelijk onderzoeker uit uw organisatie in de CC gezet.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

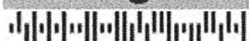


> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

Dr. 10.2.e

10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD4010020209446

Bijlagen

3

Datum 16 maart 2020

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte Dr. 10.2.e

Op 28 februari 2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. De vergunning wordt afgegeven van 16 maart 2020 tot en met 15 maart 2025.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 9 maart 2020. Wij hebben de DEC om aanvullend advies gevraagd over de schijnbare discrepantie tussen het antwoord van de DEC op vraag C13 van het DEC advies en de voorgestelde voorwaarde met betrekking tot de humane eindpunten. Op 11 maart 2020 hebben wij het aanvullend advies van de DEC ontvangen. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 10 maart 2020 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op verheldering te gebruiken geslachten, nadere onderbouwing dieraantallen, verheldering monitoringsfrequentie en verheldering acclimatisatie periode voor de dieren. Ook heeft u aangegeven de vergunning eerder dan oorspronkelijk aangevraagd in te laten gaan. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:

16 maart 2020

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446

Overwegingen

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de DEC. De door de DEC voorgestelde voorwaarden worden niet overgenomen. De voorwaarde met betrekking tot het afstemmen van de humane eindpunten met de IvD wordt niet gesteld, omdat dit een wettelijke taak van de IvD is. Wel vragen wij de IvD om extra alert te zijn op de te stellen humane eindpunten om ernstig ongerief te voorkomen, omdat het een nieuw ziektemodel betreft.

De voorwaarde over het go/no go moment tussen bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2 volgt reeds uit de projectaanvraag en is daarom niet opgenomen in de vergunning.

De vergunde termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat u tijdens de behandeling van uw aanvraag heeft aangegeven het onderzoek zo snel mogelijk te willen starten en de startdatum te willen vervroegen.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt

u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2.g

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving

Datum:
16 maart 2020
Aanvraagnummer:
AVD4010020209446



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Stichting Wageningen Research
Adres: 10.2.g
Postcode en plaats:
Deelnemersnummer: 40100

deze projectvergunning voor het tijdvak 16 maart 2020 tot en met 15 maart 2025, voor het project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446, na advies van dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 28 februari 2020
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 12 maart 2020;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates, zoals ontvangen op 12 maart 2020;
 - 3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19, zoals ontvangen op 12 maart 2020;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 12 maart 2020;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 9 maart 2020;
Aanvullend advies, zoals ontvangen op 11 maart 2020
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 12 maart 2020.

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	300	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	220	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	88	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	88	100,0% Matig
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	400	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	400	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	160	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	160	100,0% Matig

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, tweede lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD4010020209446

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 van de wet staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446

voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b van de wet moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c van de wet volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d van de wet is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 30 maart 2020 12:09
Aan: 10.2.g
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 28-02-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op verheldering te gebruiken geslachten, nadere onderbouwing dieraantallen, verheldering monitoringsfrequentie en verheldering acclimatisatie periode voor de dieren.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 16-3-2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen. U heeft in uw advies voorwaarden voorgesteld. Over de voorgestelde voorwaarde m.b.t. de humane eindpunten hebben wij u een extra vraag gesteld, omdat dit niet overeen leek te komen met uw antwoord op vraag C13 uit het DEC advies. Deze voorwaarde hebben wij niet overgenomen omdat dit een wettelijke taak van de IvD betreft. Wel hebben wij in de beschikking opgenomen dat we van de IvD vragen hier extra op te letten vanwege de onbekendheid van het model. De tweede voorwaarde is niet overgenomen, omdat de aanvrager in zijn aanvraag een duidelijke beslisboom heeft weergegeven, waarin het door u voorgestelde go/no go moment is weergegeven. Het volgt uit de wet dat de IvD toeziet op de go-no-go momenten tijdens de uitvoering van het project.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 30 maart 2020 12:13
Aan: 10.2.g
Onderwerp: RE: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

Aanvullend aan deze terugkoppeling willen wij u hartelijk danken voor het snelle adviestraject van deze aanvraag, waar de kwaliteit niet onder heeft hoeven leiden. Complimenten hiervoor.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 30 maart 2020 12:09
Aan: 10.2.g
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446

23

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 28-02-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op verheldering te gebruiken geslachten, nadere onderbouwing dieraantallen, verheldering monitoringsfrequentie en verheldering acclimatisatie periode voor de dieren.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 16-3-2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen. U heeft in uw advies voorwaarden voorgesteld. Over de voorgestelde voorwaarde m.b.t. de humane eindpunten hebben wij u een extra vraag gesteld, omdat dit niet overeen leek te komen met uw antwoord op vraag C13 uit het DEC advies. Deze voorwaarde hebben wij niet overgenomen omdat dit een wettelijke taak van de IvD betreft. Wel hebben wij in de beschikking opgenomen dat we van de IvD vragen hier extra op te letten vanwege de onbekendheid van het model. De tweede voorwaarde is niet overgenomen, omdat de aanvrager in zijn aanvraag een duidelijke beslisboom heeft weergegeven, waarin het door u voorgestelde go/no go moment is weergegeven. Het volgt uit de wet dat de IvD toeziet op de go-no-go momenten tijdens de uitvoering van het project.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 13:01
Aan: Info-zbo; 10.2.e
Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Hoi 10.2.e

Tja. Onder normale omstandigheden zou ik hier vanuit de CCD 11.1 (Alhoewel we dit eerder hebben gezien met een aanvraag van een CRO, op het gebied van vaccinontwikkeling). Het betreft hier een wijziging op een aanvraag die wij eerder als spoed hebben bestempeld. En ook nu handelen we aanvragen op dit onderwerp nog als spoed af. Dus ik zou 11.1 Mag bovendien ook gewoon volgens de beleidsregels. Ik ben er echter 11.1
 11.1 Wat de onderzoeker ook zegt, misschien is 11.1
 10.2.g Ik denk dat het 11.1 En
 als daarna nog meer dieren nodig zijn, kunnen ze opnieuw een wijziging aanvragen.

En ik zou zeker nu nog 11.1 Laat ze 11.1 doen.

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:35
Aan: 10.2.e
Onderwerp: FW: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

Hoi 10.2.e
 Kun jij eens kijken naar onderstaand verzoek. Het betreft wel 11.1 dieren, maar past op zich wel precies in de aanvraag.

Ik hoor graag wat jij ervan denkt.

Groeten,
 10.2.e

Van: IVD WR 10.2.g
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:33
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>
CC: 10.2.e
Onderwerp: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

Beste 10.2.e

Fijn even telefonisch overlegd te hebben. Onderstaand de informatie die de onderzoeker mij hierover heeft gestuurd en waarover jij met een aantal collega's wilt overleggen. We zijn benieuwd naar jullie antwoord.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris IVD-WR

10.2.g

10.2.e

10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 15 juni 2020 12.49

Aan: IvD WR 10.2.g

cc: 10.2.e

Onderwerp: RE: aanvulling 2020.D-0007.003 en uitbreiden CCD vergunning

34

Beste 10.2.e

Ik heb met verschillende onderzoekers gesproken en wij komen op grote aantallen hamsters die nodig zouden zijn in bijlage 2. Wij hebben voor dit jaar met 400 hamsters net voldoende of misschien zelfs niet voldoende (eerste proef einde juni, tot einde december = 400 hamsters in een half jaar), en 10.2.g alleen wil al 1000 hamsters voor 5 jaar. Als wij dit extrapoleren komen wij op 800-1000 hamsters per jaar = 4000 nog extra erbij, en dat is hartstikke veel! Wij vinden het lastig om nu zo veel hamsters aan te vragen en hebben daarom volgende suggestie:

Als wij de bestaande vergunning met een wijziging kunnen aanvullen met 2500 hamsters, dan zouden wij (indien ons inschatting ongeveer klopt) met 2000 tot einde 2022 kunnen komen. Er is een realistische kans dat dan de corona-gekte weer weg is en er geen of maar weinig aanvragen komen, en voor deze hebben wij dan nog 500 hamsters tot einde van de vergunning (03/2025). Mocht dat anders zijn en nog steeds een groot navraag bestaan, dan zouden wij in 2022 een nieuwe CCD vergunning kunnen schrijven, of weer opnieuw een wijziging.

Qua handelingen aan de dieren is ons bestaande CCD vergunning goed voor de verschillende onderzoekers, alleen zouden wij nog het verzamelen van saliva en het toedienen van virus of behandelingen via aerosol willen meenemen als wij nu sowieso een wijziging moeten schrijven.

Kan de IvD een inschatting maken of wij 2500 hamsters aan de bestaande vergunning kunnen toevoegen met een wijziging, of is dit geen realistische verhouding tot het aantal wat oorspronkelijk was toegekend?

Misschien gaan wij vroeger of later ook het frettenmodel bij ons opzetten. Wij hebben nog geen data zelf verzameld van fretten, maar andere groepen laten zien dat fretten ook geschikt zijn voor onderzoek naar SARS-CoV-2. Wij hebben maar 160 fretten in ons bijlage 2. Wij zien momenteel geen noodzaak om nog meer fretten toe te voegen, maar er is een kans dat wij in de toekomst dan ook meer fretten nodig hebben voor onderzoek naar vaccins of antivirals. Zullen wij dit dan nu al meenemen in de wijziging?

Toen ik de CCD aanvraag schreef had ik helemaal niet voorzien dat er zo veel belangstelling zal zijn voor onderzoek bij ons..

Hartelijk dank aan de hele IvD voor de ondersteuning in al ons vragen, wijzigingen en experimenten!

Groetjes

10.2.e

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 2 maart 2020 11:35
Aan: Kasbeheer
Onderwerp: Betaalgegevens AVD4010020209446

Er is een nieuwe aanvraag ontvangen. Hiervoor is een factuur verstuurd. Hieronder de gegevens t.b.v. het opboeken van de factuur.

NAW-gegevens:
Stichting Wageningen Research

10.2.g

Factuurdatum: 02-03-2020
Factuurnummer: 209446
Aanvraagnummer: AVD4010020209446
Factuurbedrag: EUR 1.662,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl



Advies aan CCD

B

Datum 09 maart 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20209446

Instelling: Stichting Wageningen Research
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
Aanvraagnummer: AVD20209446
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een 11.1

DEC-advies.

Proces	<p>De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:</p> <ol style="list-style-type: none">1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van één of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.2) In uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag dit aanvullen.3) In de bijlagen dierproeven onder vraag 1 (1) (ane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een engerief wat tot matig beperkt lijkt. Graag dit verhelderen.
---------------	--

Overzicht van opmerkingen bij 37. AdviesNotaCCD_10.2.e 9-3-2020.pdf

Pagina: 1

Nummer: 1 Auteur: 10.2.e Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:45:17
ik vind die body temperature die 10.2.gtoepast 11.1

Vraag die je stelt is 11.1

Nummer: 2 Auteur: 10.2.e Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:24:17
Het valt de CCD op dat de 11.1
11.1

Nummer: 3 Auteur: 10.2.e Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:39:10
Het valt me op dat ze voor het opzetten van een apen-model 60 dieren nodig hebben, en nu 88-300 per diersoort --
het aantal dieren totaal komt wel door het grote aantal groepen/parameters dat ze gebruiken. Dat 11.1 bij fret
en varken is 8 per groep 11.1 bij muis en hamster lijkt n=20 per groep 11.1 Hier kan je 11.1
11.1

Ik vind 11.1 Ik zou 11.1
11.1

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		300	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)		220	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)		88	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)		88	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)		160	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)		160	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.			

2 DEC advies

DEC-advies	<p>De DEC heeft de aanvragen vragen gesteld over: in vitro voorwerk, onderbouwing keuze diersoorten/diermodellen, strategie en humane eindpunten. De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.</p> <p>Citaat C18 (geslachten): De DEC gaat er van uit dat dieren van beide geslachten in gelijke mate worden ingezet in de proeven. De onderzoeker geeft in de aanvraag niet aan dat er dieren van 1 geslacht ingezet zouden moeten worden.</p> <p> 1</p> <p>Ethische afweging van de DEC: 1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van een diermodel en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige</p>
-------------------	---

Nummer: 1 Auteur: 10.2.g Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:47:20
Citaat C13 HEP

De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken.

ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens zullen ondervinden?

2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in de mens.


De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV-middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.

De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.


Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.

3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van een COVID-19 diermodel en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

o Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.  1

o Bijlage 2 mag alleen uitgevoerd worden wanneer uit bijlage 1 een goed werkend diermodel is ontwikkeld voor de te onderzoeken interventies.

Het is daarbij te begrijpen dat verschillende modellen aan dit criterium kunnen voldoen, en dat de te onderzoeken interventie de modelkeuze bepaalt. De IvD kan daar op toezien.  2

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Pagina: 3

-
- Nummer: 1 Auteur: 10.2.e Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:41:02
dit moeten ze beschrijven in de aanvraag en niet op lvD niveau. Bij de andere corona aanvragers lukt dat ook.
- Nummer: 2 Auteur: 10.2.e Onderwerp: Notitie Datum: 10-3-2020 13:40:31
dit is een opmerking maar volgt al uit de wet. tussen bijlage 1 en 2 zit een go-no-go moment. lijkt mij 11.1

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.

Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.

De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

U heeft in uw advies voorwaarden voorgesteld. De voorgestelde voorwaarde over de humane eindpunten hebben wij niet overgenomen, omdat de humane eindpunten zijn benoemd in de aanvraag. Ook de tweede voorwaarde is niet overgenomen, omdat de aanvrager in zijn aanvraag een duidelijke beslissing heeft weergegeven, waarin het door u voorgestelde go/no go moment is weergegeven.

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.

Hergebruik	Er is geen sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	--

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19	Ja	volgens de richtlijn.

het volgt uit de wet dat de IvD toeziet op de go-no-go momenten tijdens de uitvoering van het project.

Naam proef		
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates		
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19		
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat 11.1

11.1

Het DEC advies kan hieraan ten grondslag liggen.

Er zijn nog enkele vragen gesteld aan de aanvrager. Indien deze afdoende zijn

beantwoord, stelt het Secretariaat voor deze aanvraag te vergunnen.
Deze vragen betreffen:

Onderbouwing gebruik van 1 of beide geslachten, onderbouwing dieraantallen per groep, en een onderbouwing van de zin in de aanvraag: "Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur."

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 11.1

De door de DEC voorgestelde voorwaarden worden 11.1

Het Secretariaat 11.1

Voorstel is 11.1

11.1

Hierbij stelt het Secretariaat 11.1

11.1

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

B

Datum 16 maart 2020
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20209446

Instelling: Stichting Wageningen Research
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
Aanvraagnummer: AVD20209446
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:</p> <ol style="list-style-type: none">1) In uw aanvraag geeft u niet aan of u dieren van beide geslachten zult inzetten, en waarop de keuze voor gebruik van één of beide geslachten is gebaseerd. Graag dit toevoegen.2) in uw aanvraag benoemt u wel het aantal groepen voor elke diersoort, maar het is onduidelijk waarop het aantal dieren per groep is gebaseerd. Graag de statische onderbouwing nader specificeren, en de gekozen groepsgrootten nader onderbouwen.3) In de bijlagen dierproeven onder vraag J (humane eindpunten) geeft u aan dat de monitoring frequentie zal worden verhoogd wanneer matige tot ernstige klinische symptomen optreden. Dit lijkt niet te rijmen met een ongerief wat tot matig beperkt wordt. Graag dit verhelderen.4) De acclimatisatietijd van 4-7 dagen lijkt vrij kort. U wordt verzocht te onderbouwen waarom u voor deze acclimatisatieperiode heeft gekozen. <p>De DEC is nog gevraagd te reageren op de volgende vraag:</p> <ul style="list-style-type: none">- U stelt de volgende voorwaarde voor: "Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen." Daarnaast geeft u bij vraag C13 aan dat: "De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken." Dit lijkt tegenstrijdig aan elkaar. Daarnaast zijn wij van mening dat de humane eindpunten al in de aanvraag helder moeten zijn gedefinieerd. Kunt u nader onderbouwen hoe u tot voorstel van deze voorwaarde bent gekomen?
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		300	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)		220	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)		88	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)		88	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)		160	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)		160	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.			

2 DEC advies

DEC-advies	<p>De DEC heeft de aanvragen vragen gesteld over: in vitro voorwerk, onderbouwing keuze diersoorten/diermodellen, strategie en humane eindpunten.</p> <p>De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.</p> <p>Citaat C13 (humane eindpunten): De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken.</p> <p>Citaat C18 (geslachten): De DEC gaat er van uit dat dieren van beide geslachten in gelijke mate worden ingezet in de proeven. De onderzoeker geeft in de aanvraag niet aan dat er dieren van 1 geslacht ingezet zouden moeten worden.</p>
-------------------	---

Ethische afweging van de DEC:

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van een diermodel en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens zullen ondervinden?

2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in de mens.

De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV-middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.

De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.

Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.

3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van een COVID-19 diermodel en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten en 248 varkens. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

o Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.

o Bijlage 2 mag alleen uitgevoerd worden wanneer uit bijlage 1 een goed werkend diermodel is ontwikkeld voor de te onderzoeken interventies.

Het is daarbij te begrijpen dat verschillende modellen aan dit criterium kunnen voldoen, en dat de te onderzoeken interventie de modelkeuze bepaalt. De IvD kan daar op toezien.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.

Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.

De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

U heeft in uw advies voorwaarden voorgesteld. Over de voorgestelde voorwaarde m.b.t. de humane eindpunten hebben wij u een extra vraag gesteld, omdat dit niet overeen leek te komen met uw antwoord op vraag C13 uit het DEC advies.

De tweede voorwaarde is niet overgenomen, omdat de aanvrager in zijn aanvraag een duidelijke beslisboom heeft weergegeven, waarin het door u voorgestelde go/no go moment is weergegeven. Het volgt uit de wet dat de IvD toeziet op de go-no-go momenten tijdens de uitvoering van het project.

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

11.1

Hergebruik	Er is geen sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	--

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates		
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19		
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Ongerief: 100,0% Matig	

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat 11.1

11.1

11.1

Er zijn nog enkele vragen gesteld aan de aanvrager. Indien deze afdoende zijn

beantwoord, stelt het Secretariaat voor deze aanvraag te vergunnen.

Deze vragen betreffen:

Onderbouwing gebruik van 1 of beide geslachten, onderbouwing dieraantallen per groep, een onderbouwing van de zin in de aanvraag: "Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate to severe clinical symptoms occur." en een onderbouwing van de relatief korte acclimatisatieperiode.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 11.1

De door de DEC voorgestelde voorwaarden worden 11.1

Het Secretariaat adviseert dit project te vergunnen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 11.1 2020 tot en met 11.1 maart 2025.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 16 maart 2020 15:11
Aan: Secretariaat OBDA
CC: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD4010020209446 akkoord

Beste 10.2.e

De beschikking van aanvraag AVD4010020209446 is ondertekend.

Opmerkingen voor het secretariaat:

Deze is nog niet betaald, maar vanwege spoedaanvraag heb ik deze wel doorgezet. 1) Kun jij bij het versturen van de beschikking de opmerking plaatsen dat de leges nog niet voldaan zijn, en dat dat uiteraard nog wel moet? 2) Zou jij weer in de gaten kunnen houden of deze wel betaald wordt, en als nog niet betaald op aflooptermijn factuur dan graag een reminder sturen.

Ferry Braunstahl

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 16 maart 2020 17:36
Aan: 'Info-zbo'; Vergunningenloket
Onderwerp: RE: Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD4010020209446
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Goedendag,
 Hartelijk dank voor het spoedige behandelen van ons aanvraag!
 Vriendelijke groeten,
 10.2.e

From: Info-zbo
Sent: Monday, March 16, 2020 17:22
To: Vergunningenloket
Cc: 10.2.e
Subject: Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD4010020209446
 Geachte Dr. 10.2.e

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen aanvraag voor een projectvergunning.
 Gedurende de behandeling van uw aanvraag hebben wij hierover met u per e-mail gecorrespondeerd. Op uw verzoek hebben wij de verantwoordelijk onderzoeker uit uw organisatie in de CC gezet.

Met vriendelijke groet,
 Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
 Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
 Postbus 93118
 2509 AC Den Haag
 T: 0900 2800028
 E: info@zbo-ccd.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 gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

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.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 30 maart 2020 12:10
Aan: 10.2.e
Onderwerp: NTS20209446_Publicatie.pdf
Bijlagen: NTS20209446_Publicatie.pdf

Kun je deze publiceren aub? Geen bijzonderheden