

COVID-19 deelprogramma vaccinstudies

# Advies over nut en noodzaak Controlled Human Infection Model

voor COVID-19 in Nederland

# Advies over nut en noodzaak van een Controlled Human Infection Model voor COVID-19 in Nederland

COVID-19 deelprogramma vaccinstudies

September 2021



## Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma COVID-19 kunt u terecht op de [website](#) of contact opnemen via e-mail [covid19@zonmw.nl](mailto:covid19@zonmw.nl)

Datum: September 2021

ZonMw  
Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Tel. 070 349 51 11  
[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)

### Sociale media



[www.facebook.com/zonmwNL](https://www.facebook.com/zonmwNL)



[www.twitter.com/zonmw](https://www.twitter.com/zonmw)



[www.linkedin.com/company/zonmw](https://www.linkedin.com/company/zonmw)



[www.youtube.com/ZonMwTV](https://www.youtube.com/ZonMwTV)

## Inhoud

Samenvatting advies nut en noodzaak .....	4
1 Inleiding.....	5
1.1 Opdracht ministerie van VWS .....	5
1.2 ZonMw programma COVID-19.....	5
1.3 Controlled Human Infection Model .....	6
1.4 WHO adviesgroep .....	7
2 Proces advisering en beoordeling CHIM .....	8
2.1 Protocol ontwikkeling .....	8
2.2 Aanvraag .....	8
2.3 Bijeenkomsten over CHIM .....	9
3 Uitkomsten hoorzitting .....	9
3.1 Mogelijkheden.....	10
3.2 Alternatieven .....	10
3.3 Veiligheid .....	11
3.4 Ethische aspecten .....	11
3.5 Maatschappelijke aspecten .....	12
3.6 Toegevoegde waarde ten opzichte internationale initiatieven.....	13
4 Beoordeling aanvraag.....	13
4.1 Kwaliteit van de aanvraag.....	14
4.2 Relevantie .....	15
4.3 Eindbeoordeling aanvraag.....	16
4.4 Aanvullende opmerkingen .....	17
5 Advies aan VWS .....	18
Bijlage 1. Opdrachtbrief VWS.....	20
Bijlage 2 Commissieleden .....	22
Bijlage 3 Samenvatting van de uitgewerkte aanvraag .....	23
Bijlage 4 In de aanvraag meegenomen relevantie- en kwaliteitscriteria .....	25

## Samenvatting advies nut en noodzaak

Dit rapport beschrijft het advies over nut en noodzaak van een controlled human Infection model (CHIM) voor COVID-19 in Nederland. Het advies is opgesteld door een commissie van het COVID-19 programma die specifiek voor dit doel is ingesteld. Het advies is gebaseerd op WHO documentatie, de input van internationale experts, de referenten oordelen en de beoordeling van de aanvraag voor een CHIM voor COVID-19. De commissie heeft de wetenschappelijke en maatschappelijke waarde van een CHIM voor COVID-19 afgewogen tegen de risico's en gevolgen die gepaard gaan met een opzettelijke besmetting van gezonde proefpersonen met het SARS-CoV-2 virus.

De commissieleden zijn unaniem van mening dat een CHIM op een relatief efficiënte wijze waardevolle informatie kan opleveren op een groter detailniveau. Rekening houdend met de huidige stand van zaken van de pandemie, alternatieve mogelijkheden om kennis te verwerven, beschikbare kennis over COVID-19, en mogelijkheden voor behandeling van een SARS-CoV-2 infectie, zijn de commissieleden verdeeld over de vraag of er op dit moment voldoende noodzaak is om een CHIM voor COVID-19 te ontwikkelen.

Afhankelijk van de ontwikkelingen ten aanzien van de pandemie kan de balans tussen nut en noodzaak veranderen. De commissie is daarom van mening dat blijvende aandacht nodig is voor het inrichten van een CHIM. Daarbij is het van groot belang nu voorbereidingen te treffen. Dit is een essentiële stap om direct te kunnen handelen in de situatie dat de CHIM een overtuigende toegevoegde waarde heeft en de noodzaak evident en onomstreden is.

## 1 Inleiding

Dit rapport is door ZonMw opgesteld in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn, en Sport (VWS). Het rapport is opgebouwd uit vier delen: de opdracht van VWS; het proces hoe de ZonMw commissie tot een advies over nut en noodzaak van een controlled human infection model (CHIM) voor COVID-19 in Nederland is gekomen; de inhoudelijke input van relevante experts uit het veld en de overwegingen en het advies van de commissie.

### 1.1 Opdracht ministerie van VWS

Op 8 december 2020 heeft het ministerie van VWS ZonMw verzocht voorbereidingen te treffen voor de verdere ontwikkeling van een CHIM voor COVID-19 (zie [bijlage 1](#)).

Eerder ontving het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) van ZonMw financiële ondersteuning (€58.746,-) voor het opstellen van een studieprotocol voor een CHIM voor COVID-19, met instemming van het ministerie van VWS. Het besluit de ontwikkeling van het studieprotocol financieel te ondersteunen is mede gebaseerd op het advies van het Adviespanel innovatieve behandelingen. Dit panel adviseerde in september 2020 met enkele kanttekeningen positief over het principe van de CHIM. Ook is via het RIVM met de Dutch Science Board COVID-19 vaccins contact geweest over het model. Hieruit kwam een aantal vragen voort.

Als onderdeel van de voorbereiding vraagt VWS aan ZonMw nut en noodzaak van een CHIM verder uit te werken, ook gezien het veranderende landschap van vaccinontwikkeling en het nut van zo'n model voor therapieontwikkeling. ZonMw is tevens gevraagd verder te kijken dan 'het nu': de mogelijkheden van het model voor toekomstige uitbraken moeten betrokken worden. Het ministerie van VWS ziet de ontwikkeling van een CHIM passen in haar beleid een Clinical Trial Network te faciliteren. De intentie is dat alle kennisinstellingen in Nederland kunnen werken met een model als dit; het model faciliteert klinisch onderzoek op het gebied van therapie- en vaccinontwikkeling. Nu voor COVID-19 en straks ook voor andere ziekten.

VWS verzoekt de volgende randvoorwaarden te verbinden aan de verdere ontwikkeling van een CHIM:

- Het Dutch Science Board COVID-19<sup>1</sup> moet worden betrokken bij de beoordeling van de aanvraag voor dit project.
- Goede inbedding in het internationale speelveld.
- Nader onderzoek ook buiten de testlocatie in Leiden moet kunnen worden uitgevoerd als het model toegepast gaat worden om effectiviteit van vaccins of therapieën te kunnen testen. De daarvoor benodigde kennis en kunde moet breed beschikbaar komen.
- De kennis moet goed geborgd worden in het Nederlandse ecosysteem rondom vaccinontwikkeling.

Als onderdeel van de voorbereidende werkzaamheden is een advies opgesteld over nut en noodzaak van een CHIM in Nederland in algemene zin en de toetsing van een specifieke subsidieaanvraag c.q. studieprotocol op relevantie en kwaliteit. Voor deze advisering en de beoordeling van de aanvraag is een aparte ZonMw commissie ingesteld. De CCMO zal de wettelijk verplichte medisch ethische toetsing doen. Implementatie van het model is afhankelijk van deze twee toetsingen en financiering van het ministerie van VWS.

### 1.2 ZonMw programma COVID-19

Het verzoek van VWS voor een advies over nut en noodzaak van (financiering van) een CHIM voor COVID-19 wordt uitgevoerd door het ZonMw programma COVID-19, deelprogramma vaccinstudies.

Het ZonMw programma COVID-19 heeft als doelstellingen:

<sup>1</sup> Vanwege de schijn van persoonlijke belangen bij enkele leden van de Dutch Science Board COVID-19 en de beschikbaarheid van de resterende leden, zijn uiteindelijk geen leden betrokken in de commissie. Het advies (d.d. okt. 2020) van de Dutch Science Board op een eerdere versie van het protocol is voorgelegd aan de commissie.

- bijdragen aan het bestrijden van de coronapandemie en aan het voorkomen of verminderen van negatieve effecten van de maatregelen;
- nieuwe kennis genereren over bestrijding van epidemieën en pandemieën; kennis genereren over diagnostiek, behandeling, herstel en preventie van COVID-19 en gerelateerde ziektes;
- kennis genereren over de (mondiale) maatschappelijke dynamiek tijdens en na afloop van deze en vergelijkbare, ingrijpende gezondheids crises en de maatregelen daartegen.

Het ministerie van VWS wil via het deelprogramma vaccinstudies inzetten op het optimaliseren van COVID-19-vaccinatie bij kwetsbare groepen, waaronder patiënten met maligniteiten, immuunstoornissen en andere niet in fase 3 studies geïdentificeerde patiëntenpopulaties. De nadruk ligt op het publieke en/of specifieke patiëntenbelang. Het te financieren onderzoek is aanvullend op onderzoek uitgevoerd door de vaccin fabrikanten.

Een goed controlled human infection model voor COVID-19, dat door de verschillende centra in Nederland gebruikt kan worden in studies, zou het aantrekkelijker en eenvoudiger moeten maken om goed klinisch onderzoek te doen naar COVID-19. Financiering van eventueel vervolgonderzoek naar vaccins, gebruikmakend van het model, kan onderdeel zijn van de programmering van onderzoek binnen het deelprogramma vaccins. Onderzoek naar therapieën is passend binnen het deelprogramma behandeling. De uitwerking van dit model wordt geïntegreerd opgepakt met mogelijke infrastructurele ontwikkelingen in de vorm van een vroege fase infectie unit zoals beschreven in het deelprogramma behandeling.<sup>2</sup>

Een deel van de onderzoeksvragen die worden genoemd in het kader van een CHIM komt ook terug in de door ZonMw gefinancierde COVID-19 studies. Het betreft dan voornamelijk observationeel onderzoek, klinisch onderzoek met COVID-patiënten, dieronderzoek en *in vitro* onderzoek. Voor een groot deel van deze projecten moeten heel veel data worden verzameld en zullen onzekerheden blijven bestaan omdat de studies niet in een gecontroleerde setting kunnen plaatsvinden. De resultaten van deze studies worden zo spoedig mogelijk bekend gemaakt, maar zijn mede afhankelijk van de hoeveelheid mensen die besmet en/of ziek worden. De verwachting is dat de resultaten uit de reeds door ZonMw gefinancierde studies en op basis van een CHIM aanvullend op elkaar zijn.

### 1.3 Controlled Human Infection Model

In een CHIM worden gezonde proefpersonen onder gecontroleerde omstandigheden opzettelijk blootgesteld aan een infectieus agens. In de eerste fase van het onderzoek wordt gestart met het infecteren van gezonde proefpersonen met oplopende doseringen van SARS-CoV-2, waarmee de basis wordt gelegd voor vervolgonderzoek. Met een CHIM kan de pathofysiologie van de infectie nauwgezet in kaart gebracht worden en kan de kinetiek van virusuitscheiding gekarakteriseerd worden en gerelateerd worden aan klachten en transmissie potentieel. Daarnaast kan de opbouw van beschermende antistoffen (en cellulaire immuniteit) gevolgd worden. Uiteindelijk kan dit model worden ingezet om sneller te weten welke vaccins en behandelingen werken. Het model kan ook kennis genereren voor onder andere het definiëren van antilichaam titers en de mate van cellulaire immuniteit, die bescherming bieden als “immuniteitspaspoort”. Deze zijn ook te gebruiken als richtwaarde voor vaccinontwikkeling.

Wereldwijd zijn infectiemodellen met name in de Verenigde Staten en in andere Europese landen ontwikkeld. In Nederland wordt in verschillende centra<sup>3,4</sup> gewerkt met humane infectiemodellen. Bijvoorbeeld op het gebied van malaria, influenza, Rhino virus, *Schistosoma mansoni* en een experimenteel sepsis model. Deze modellen worden gebruikt om meer kennis te verzamelen rondom een infectie, bijvoorbeeld over determinanten van bescherming na vaccinatie en in therapie-onderzoek.

Een CHIM voor COVID-19 kan een oplossing bieden voor onder meer de volgende vraagstellingen:

<sup>2</sup> <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/coronavirus/onderzoek-naar-corona-en-covid-19/programmas/programma-detail/covid-19-programma/>

<sup>3</sup> Lancet Infect Dis 2018 Oct;18(10):e312-e322. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30177-4.

<sup>4</sup> Tijdschrift voor infectieziekten oktober 2019 ([https://www.riez.nl/wp-content/uploads/2019/10/TvI5\\_2019\\_art\\_Koopman.pdf](https://www.riez.nl/wp-content/uploads/2019/10/TvI5_2019_art_Koopman.pdf))

- het versneld testen van de klinische effectiviteit van vaccins en geneesmiddelen (welk vaccin/geneesmiddel werkt wel of niet?);
- de verhouding onderzoeken tussen symptomatische en asymptomatische infecties (hoeveel mensen maken SARS-CoV-2 infecties door zonder dit te merken?);
- de kinetiek van virusuitscheiding en dus transmissie (hoe lang zijn mensen besmettelijk vóór dat symptomen ontstaan?);
- de kinetiek van opbouw immuunrespons (wie is beschermd?).

In verschillende landen wordt overwogen een CHIM te ontwikkelen voor COVID-19. Het enige land dat daadwerkelijk gestart is met een CHIM voor COVID-19 is het Verenigd Koninkrijk<sup>5</sup>, waar in maart 2021 de eerste proefpersonen zijn geïnfecteerd in een studie door Imperial College samen met Wellcome Trust. Dit betreft een publiek-private samenwerking waarbij ook hVivo als bedrijf integraal betrokken is. Vanuit Oxford University is gestart met een vervolg waarbij eerder geïnfecteerde proefpersonen opnieuw worden blootgesteld aan SARS-CoV-2.

## 1.4 WHO adviesgroep

In april 2020 heeft de WHO een multidisciplinaire adviesgroep<sup>6</sup> ingesteld om het concept van een CHIM voor COVID-19 en de verschillende perspectieven te bespreken. De adviesgroep is sindsdien verschillende keren bij elkaar gekomen, wat niet heeft geleid tot een unanieme positieve of negatieve stemming. De groep heeft een advies uitgebracht over de overwegingen bij het uitvoeren van een CHIM<sup>7</sup> en de criteria voor de ethische toetsing<sup>8</sup>. Door de WHO zijn eerder algemene criteria opgesteld voor de uitvoering van een CHIM<sup>9</sup>.

Volgens de adviesgroep kan een CHIM een waardevolle toevoeging zijn op de volgende punten:

- pathogenese verhelderen;
- identificatie van gastheer risicofactoren;
- immuniteit na infectie bepalen;
- karakterisering van de immuun respons;
- determinanten van bescherming;
- effect van vaccins en therapie bepalen.

De adviesgroep tempert ook de verwachtingen over de breedte aan aspecten van de ziekte die kunnen worden bestudeerd vanwege de smalle leeftijdsgroep die wordt geselecteerd voor de CHIM voor COVID-19.

Er worden ook verschillende dilemma's benoemd. De belangrijkste in het licht van dit advies zijn:

- het ontbreken van rescue medicatie;
- nieuwe varianten (*variants of concern*), welke en de ontwikkeltijd (tijd die nodig is om de batches voor het te inoculeren virus volgens GMP richtlijnen te produceren);
- isolatie van proefpersonen (certificering van de locatie en gedwongen quarantaine);
- langetermijn risico's (Long COVID<sup>10</sup>);
- noodzaak voor een communicatie campagne.

De adviesgroep heeft in februari 2021 de volgende aandachtspunten benoemd voor de ontwikkeling van een CHIM voor COVID-19:

- coördineer de timing van de ontwikkeling van de CHIM binnen internationale prioriteiten;
- een CHIM moet vragen beantwoorden die op geen andere manier kunnen worden beantwoord;
- zeldzame gebeurtenissen in klinisch onderzoek "can and do happen";

<sup>5</sup> [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30518-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30518-X/fulltext)

<sup>6</sup> WHO Advisory Group Tasked to Consider Establishing a Closely-monitored Challenge Model of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthy Volunteers

<sup>7</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/feasibility-potential-value-and-limitations-of-establishing-a-closely-monitored-challenge-model-of-experimental-covid-19-infection-and-illness-in-healthy-young-adult-volunteers>

<sup>8</sup> <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>

<sup>9</sup> [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics\\_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331976/WHO-2019-nCoV-Ethics_criteria-2020.1-eng.pdf?ua=1)

<sup>10</sup> In deze rapportage wordt de term Long COVID gebruikt voor langdurige klachten na een besmetting met SARS-CoV-2, dit wordt ook PASC (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection) genoemd



- houd rekening met de mogelijke impact op vertrouwen in de overheid en in het bijzonder in vaccins wereldwijd.

## 2 Proces advisering en beoordeling CHIM

### 2.1 Protocol ontwikkeling

Op 24 september 2020 heeft ZonMw na instemming van VWS het LUMC opdracht gegeven voor het uitwerken van een voorstudie voor de ontwikkeling van een CHIM voor COVID-19. De opdracht bestond uit de volgende werkzaamheden:

- actuele kennis en ontwikkelingen in kaart brengen die van belang zijn voor het opzetten en uitvoeren van de klinische fase van het model;
- uitkomsten en consequenties van de risicoanalyse en haalbaarheidsstudie, samen met experts, vertalen tot criteria en voorwaarden die de veiligheid van de proefpersonen en de studiemedewerkers waarborgen;
- consultatie van METC en veiligheidsambtenaren;
- consultatie van experts waarmee de klinische en immunologische uitkomsten worden bepaald;
- consultatie van experts rondom de gecontroleerde toediening van het virus;
- uitwerking en organisatie van praktische zaken rondom de inrichting van de studie en de studielocatie rekening houdend met wet- en regelgeving en gevoeligheid en onbekendheid rondom het virus in het bijzonder COVID-19 en aerosolen;
- schrijven van een klinisch studieprotocol dat geschikt is voor indiening bij de METC;
- review en aanpassing van het protocol door experts;
- inrichting van Data Safety Monitoring Board en adviescommissie die op een dagelijkse basis klinische beslissingen rondom proefpersonen begeleidt.

De productie van het *challenge agent* is destijds gefinancierd door Janssen Vaccines, omdat er onzekerheden bestonden of fase 3 klinische studies voldoende doorgang zouden vinden. Inmiddels is Janssen niet meer betrokken bij het protocol en eventuele toekomstige werkzaamheden. Het virus is eigendom van het LUMC en Janssen Vaccines is momenteel op geen enkele manier betrokken bij een controlled human infection model voor COVID-19 in het LUMC.

Het protocol is op 30 oktober 2020 afgerond. In de periode voorafgaand aan de afronding van het protocol is met VWS besproken wat de mogelijkheden en voorwaarden zouden kunnen zijn van een eventuele publieke financiering van het klinische deel van het model om ervoor te zorgen dat dit uiteindelijk breed inzetbaar kan zijn voor zowel de academie als bedrijven.

### 2.2 Aanvraag

ZonMw heeft voor de beoordeling van de subsidieaanvraag (inclusief protocol) en van nut en noodzaak van een CHIM voor COVID-19 in Nederland een commissie samengesteld, zie [bijlage 2](#).

Vanwege de complexiteit van het onderwerp heeft de beoordeling van de subsidieaanvraag (inclusief protocol) en van nut en noodzaak van het model gefaseerd plaatsgevonden. Na samenstelling van de commissie is er een voorbereidende vergadering geweest waarin met de commissie is besproken aan welke relevantie en kwaliteit criteria de aanvraag moet voldoen en op basis van welke relevantiecriteria nut en noodzaak van het model getoetst zou moeten worden. De opgestelde criteria zijn in de uitnodiging aan de aanvrager verwerkt, zie [bijlage 4](#).

Tijdens de voorbereidende vergadering is ook de procedure van de beoordeling besproken. De beoordeling heeft volgens de standaard ZonMw beoordelingsprocedure plaatsgevonden. De commissie heeft de relevantie van de aanvraag beoordeeld en in dit geval ook nut en noodzaak van een CHIM voor COVID-19 in Nederland. De kwaliteit van de aanvraag is door vier internationale referenten beoordeeld met expertise op het gebied van klinisch onderzoek, interne geneeskunde, infectieziekten, immunologie, fase 1 studies, CHIMs en vaccinontwikkeling. In aanvulling op de standaard ZonMw beoordelingsprocedure is de commissie voorafgaand aan haar beoordeling in twee hoorzittingen door

experts geïnformeerd over de aspecten die een rol spelen bij de beoordeling van de CHIM, zie [hoofdstuk 3](#) voor de uitkomsten van de hoorzittingen. Dit om de commissie in staat te stellen alle aspecten van een CHIM te betrekken bij de beoordeling van de relevantie. Daarnaast heeft de projectgroep in de beoordelingsvergadering op 2 juni 2021 een presentatie gegeven, is de projectgroep geïnterviewd en was er ruimte voor de commissie om aanvullende vragen te stellen.

De CCMO is als toehoorder aanwezig geweest bij het interview gedeelte met de aanvragers tijdens de beoordelingsvergadering. De toehoorders hebben de vergadering verlaten voor de nabespreking, en het vaststellen van het oordeel over de aanvraag. De commissie heeft het oordeel over de aanvraag vastgesteld en een advies geformuleerd over nut en noodzaak van een CHIM voor COVID-19 in Nederland. Het oordeel en advies zijn in een afsluitende vergadering op 10 juni aangescherpt. Het adviesrapport is ter kennisgeving aan de CCMO voorgelegd.

## 2.3 Bijeenkomsten over CHIM

Gedurende het adviserings- en beoordelingstraject hebben verschillende bijeenkomsten plaatsgevonden die input hebben geleverd voor dit advies. Deze bijeenkomsten zijn onafhankelijk van dit traject en door andere organisaties dan ZonMw georganiseerd.

- 7 december 2020 WHO meeting Advisory Group on COVID-19 challenge studies<sup>11</sup>
- 23 februari 2021 WHO meeting update Advisory Group on COVID-19 challenge studies<sup>12</sup>
- 18 mei 2021 KNAW bijeenkomst over CHIM voor COVID-19<sup>13</sup>

## 3 Uitkomsten hoorzitting

In twee hoorzittingen op 7 en 14 april 2021 zijn (inter)nationale experts geraadpleegd voor verschillende aspecten rondom de ontwikkeling van de CHIM en de beoordeling van nut en noodzaak. De deelnemers zijn gevraagd in te gaan op de volgende aspecten:

- de mogelijkheid van diermodellen om vragen te beantwoorden over de effecten van een COVID-19 infectie en vaccinatie, en of onderzoek in diermodellen het onderzoek in mensen kan vervangen, zoals een CHIM. (Prof. C. Muñoz-Fontela DTIZ);
- de verschillende afwegingen rondom een COVID-19 CHIM en welke aspecten de commissie mee moet nemen in de beoordeling van een dergelijk model in Nederland. (Prof. S. Johnston, Imperial College UK);
- het standpunt en de aandachtspunten van de WHO werkgroep voor een COVID-19 CHIM (Prof. M. Levine, chair Chair WHO Advisory Group Controlled Human Challenge Model COVID-19);
- de plannen en dilemma's rondom een COVID-19 CHIM in het Verenigd Koninkrijk, inclusief de governance en toekomstplannen. (Dr. C. Chui Imperial College en Prof. H. McShane, University of Oxford);
- de ethische overwegingen met betrekking tot een COVID-19 CHIM in mensen. (Prof. M.C. de Vries, LUMC en Dr. R. van der Graaf, UMCU);
- het gebruik van data van een CHIM in de evaluatie van COVID-19 vaccins en behandeling. (Prof. M. Netea, Radboudumc).

Vooraf hebben de experts kenbaar gemaakt of er volgens de ZonMw '[Code omgang met persoonlijke belangen](#)' sprake was van betrokkenheid bij de aanvraag en/of projectgroep. Geen van de experts heeft een betrokkenheid bij de aanvraag en/of projectgroep gemeld.

De deelnemers aan de hoorzitting identificeerden een aantal relevante punten. Deze zijn in zes aandachtspunten gebundeld: mogelijkheden, alternatieven, ethische aspecten, maatschappelijke aspecten, toegevoegde waarde van CHIM voor COVID-19 in Nederland en gebruik van CHIM data door registratie autoriteiten.

<sup>11</sup> [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/hcs-who-ag\\_meeting-report\\_09feb2021.pdf?sfvrsn=fb65ebff\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/hcs-who-ag_meeting-report_09feb2021.pdf?sfvrsn=fb65ebff_5&download=true)

<sup>12</sup> Verslag nog niet beschikbaar (d.d. 22 juni 2021); <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>

<sup>13</sup> [https://www.knaw.nl/actueel/terugkijken-bijeenkomsten/gecontroleerde\\_humane\\_infectiestudies-18mei2021](https://www.knaw.nl/actueel/terugkijken-bijeenkomsten/gecontroleerde_humane_infectiestudies-18mei2021)

### 3.1 Mogelijkheden

De CHIM biedt een unieke kans om met een klein aantal deelnemers op een gecontroleerde manier waardevolle informatie te verzamelen over verschillende aspecten van infectieziekten. Door deelnemers met verschillende doses virus te infecteren geeft het inzicht in de minimale dosis voor infectie. Door achtereenvolgens voor, tijdens en na infectie lichaamsmateriaal te verzamelen levert het model belangrijke informatie op over de pathogenese en pathofysiologie van het virus en over de aangeboren en verworven immuniteit. De huidige kennis hierover is beperkt, omdat de infectie van een persoon doorgaans pas aan het licht komt bij symptomen. De infectie is dan reeds in een gevorderd stadium, waardoor het lastig is om het proces voorafgaand aan infectie te bestuderen. Bovendien is niet direct bekend om welke virusvariant het gaat.

Behalve dat het model informatie kan verschaffen over de fundamentele aspecten van een infectie, geeft het model ook inzicht in het ziekteverloop door deelnemers langere tijd te volgen. Het model kan een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van vaccins, behandelingen en diagnostische testen door de mogelijkheid van het snel en effectief testen in een gecontroleerde omgeving. Door de effectiviteit van vaccins te onderzoeken worden data verzameld over correlaten van bescherming (die van toepassing kunnen zijn bij de ontwikkeling van vaccins).

Ook na vaccinatie kan de CHIM nog belangrijke informatie opleveren. Niet iedereen heeft namelijk dezelfde immuun respons. De heterogeniteit van de vaccinatie respons geeft inzicht in beschermende factoren tijdens verschillende fasen van het infectieproces. Het model zou daarom ook gebruikt kunnen worden om te onderzoeken hoe het immuunsysteem gestimuleerd kan worden indien er niet voldoende immunologische factoren zijn aangemaakt die een rol kunnen spelen in bescherming. Daarnaast kan het gebruikt worden voor het testen van de effectiviteit van bestaande vaccins voor nieuwe (onbekende) varianten. Alle informatie die verzameld kan worden is niet alleen waardevol voor de huidige pandemie, maar ook voor toekomstige pandemieën.

### 3.2 Alternatieven

Experts binnen de WHO staat open voor de potentiële rol die een CHIM zou kunnen spelen in de strijd tegen de COVID-19 pandemie. Er zijn echter alternatieve methoden om tot een antwoord op de verschillende actuele vragen te komen.

Een alternatief voor een CHIM is bijvoorbeeld een cohortstudie. In een cohortstudie wordt een afgebakende groep personen voor een bepaalde periode gevolgd. Een voordeel van een cohortstudie ten opzichte van een CHIM is dat cohortstudies verricht kunnen worden in een relevante doelgroep en transmissie setting. In een cohortstudie kunnen bijvoorbeeld correlaten van bescherming en de rol van vaccinatie bij overdracht van het virus worden onderzocht door respectievelijk bloed- en veldonderzoek. Ook kan onderzocht worden hoeveel contacten er in een doelgroep geïnfecteerd raken met het virus. Bovendien kan er middels een cohortstudie evaluatie van medicatie en diagnostiek in patiënten plaatsvinden. Een voordeel hiervan is dat er geen extra risico's voor deelnemers zijn, omdat het onderzoek in de dagelijkse praktijk wordt verricht. Een CHIM kan daarentegen wel extra risico's voor deelnemers met zich meebrengen. Eerdere cohortstudies hebben laten zien dat het mogelijk is om de evaluatie van immuunrespons na vaccinatie uit te voeren, hiervoor is een veel grotere sample size nodig dan voor een CHIM. Een nadeel van een cohortstudie is dat het lastig kan zijn om een grote groep deelnemers bij elkaar te krijgen. Bovendien is de virus dosis en het moment van infectie bij deelnemers onbekend, kan het lastig zijn om te bepalen of iemand beschermd is tegen een infectie met het virus en kan pas in een later stadium van de infectie informatie worden verzameld. Tot slot zijn de condities binnen een cohortstudie lastiger te standaardiseren en controleren.

Een ander alternatief is het gebruik van diermodellen. Er zijn meerdere diermodellen<sup>14</sup> ontwikkeld voor SARS-CoV-2, zowel in kleine dieren (muizen, hamsters, fretten en katten) als in grote dieren (makaken en Zuid-Afrikaanse groene meerkatten). Deze diermodellen kunnen een waardevolle bijdrage leveren aan het beantwoorden van verschillende onderzoeksvragen. Zo zijn er zelfs enkele aspecten die alleen in diermodellen onderzocht kunnen worden en niet in mensen, zoals de immuunreactie in het slijmvlies

<sup>14</sup> Muñoz-Fontela et al. Nature . 2020 Oct;586(7830):509-515. doi: 10.1038/s41586-020-2787-6.

en weefsel (zowel de natuurlijke immuniteit als de immuniteit na vaccinatie) en pathogenese (receptor gebruik, tropisme en transmissie). Het is bovendien gebleken dat preklinische data in deze diermodellen vergelijkbaar zijn met data uit fase 1 en 2 onderzoek. Een nadeel van een diermodel is echter dat er proefdieren voor worden gebruikt, terwijl het maatschappelijke streven is dierproeven zoveel mogelijk terug te dringen. Een ander nadeel is dat er meerdere modellen nodig zijn om specifieke vragen te beantwoorden aangezien resultaten uit diermodellen niet direct vertaalbaar zijn naar de situatie in de mens. Bovendien zijn er vragen die lastig zijn om te beantwoorden aan de hand van een diermodel. Zo is het lastig om 'antigenic sin' en cross reactiviteit in een diermodel te onderzoeken. Daarnaast is het niet mogelijk om de lange termijn immuniteit te onderzoeken in elk model en zijn hier specifieke faciliteiten voor nodig. Tevens is er een limiet aan hoe lang dieren in hun kooien gehouden mogen worden. Onderzoekers maken daarom gebruik van passieve transmissie studies om de lange termijn effecten te onderzoeken waarbij het serum van een ander geïnfecteerd dier wordt gebruikt. Wel worden de diermodellen steeds nauwkeuriger en beter. Naast cohortstudies en diermodellen wordt ook gewerkt aan celweek modellen en organ-on a chip modellen als alternatieven.

### 3.3 Veiligheid

Het gebruik van een CHIM leidt tot verschillende dilemma's op het gebied van veiligheid, omdat proefpersonen opzettelijk worden blootgesteld aan een infectieus agens.

Deelnemers hebben altijd het recht om te stoppen met het onderzoek. Ook als het onderzoek al is begonnen. De volledige uitoefening van het recht om zich terug te trekken uit een studie kan echter in strijd zijn met de eigen medische belangen en in dit geval ook met het belang van de samenleving in het algemeen. Door de hoge overdraagbaarheid van SARS-CoV-2 van persoon tot persoon kan terugtrekking vanuit het onderzoek een gevaar inhouden voor de maatschappij. Verplichte isolatie van deelnemers is daarom een belangrijke voorwaarde bij de uitvoering van een CHIM voor COVID-19. Proefpersonen moeten daarvoor fysiek gescheiden worden van de rest van de bevolking. Mocht een deelnemer toch naar buiten gaan, dan bestaat de kans dat (nieuwe) varianten van SARS-CoV-2 in de samenleving terecht komen. Dit kan schadelijk zijn voor de volksgezondheid. Echter, verplichte isolatie is mogelijk in strijd met het recht om terug te kunnen trekken en kan schadelijk zijn voor de proefpersoon met als gevolg mentale problemen.

### 3.4 Ethische aspecten

De opzettelijke blootstelling aan een infectieus agens brengt een risico op ernstige complicaties met zich mee. Deelname aan een CHIM is daarmee te vergelijken met vroeg klinisch geneesmiddelenonderzoek (fase 1), waarbij proefpersonen worden blootgesteld aan een risico op (ernstige) ziekte wat inherent is aan experimenteel onderzoek. Voor een veilig verloop van een CHIM voor COVID-19 is het daarom belangrijk om de risico's te minimaliseren. Door de onvoorspelbaarheid van het ziekteverloop van COVID-19 is dit echter een lastige voorwaarde om aan te voldoen. Het is tot op zekere hoogte mogelijk om de risico's op ernstige complicaties te minimaliseren door bijvoorbeeld leeftijdsgroepen te gebruiken waarbij het risico op ernstige complicaties laag is, maar door het onvoorspelbare karakter van COVID-19 kan dit risico nooit helemaal weggenomen worden.

Een andere manier om het risico op ernstige complicaties te minimaliseren is een *rescue* behandeling. Dit is een behandeling die gebruikt wordt om progressie van een milde/matige ziekte naar een ernstige, mogelijk levensbedreigende ziekte te stoppen. Dit zou een oplossing kunnen bieden wanneer bij een proefpersoon onverwacht complicaties optreden. In de CHIM voor COVID-19 in het Verenigd Koninkrijk krijgen proefpersonen preventief medicatie (remdesivir) om een eventueel ernstig beloop te voorkomen. Over de meerwaarde van deze interventie is echter discussie. In de Verenigd Koninkrijk wordt momenteel overwogen deze preventieve inzet te stoppen. Op dit moment zijn er nog geen betrouwbare *rescue* behandelingen voor COVID-19 beschikbaar.

Een ander dilemma is de onduidelijkheid over hoeveel mensen na besmetting langdurig klachten zullen blijven ervaren (Long COVID). Proefpersonen die deelnemen aan een CHIM voor COVID-19 zouden hier langdurige gezondheidsklachten aan over kunnen houden. Daarnaast kunnen de Long COVID

klachten opgelopen door deelname aan een CHIM ertoe leiden dat een proefpersoon mogelijk nog jaren lang medische kosten moet maken. Medische kosten als gevolg van een risico waarover de deelnemer vooraf schriftelijk is geïnformeerd valt namelijk niet onder de verzekering. In het Verenigd Koninkrijk is dit probleem opgelost door een overheidsfonds in te stellen voor de medische kosten van proefpersonen.

Een ander ethisch dilemma dat kan ontstaan door de uitvoering van CHIM is het verdelen van IC-bedden. Op het moment dat er een grote druk op de beschikbare IC bedden is, is de vraag of er altijd een IC-bed gereserveerd kan worden voor deelnemers aan de CHIM lastig te beantwoorden. Heeft een deelnemer aan een CHIM voorrang op een niet-deelnemer? In een dergelijke situatie is de meest verstandige keuze om de studie later te starten of te pauzeren. Dit heeft echter gevolgen voor de relevantie van een CHIM.

Momenteel circuleren er wereldwijd meerdere SARS-CoV-2 virus varianten. Sommige nieuwe varianten zijn zorgelijk vanwege hun (mogelijk) risicovolle kenmerken en mate van verspreiding. Het kan waardevol zijn om nieuwe varianten te onderzoeken in een CHIM vanwege verschillen in de pathofysiologie. Tegelijk wordt het gevaarlijk gevonden om proefpersonen aan nieuwe varianten bloot te stellen, omdat er nog weinig bekend is over de nieuwe varianten.

### 3.5 Maatschappelijke aspecten

Over de maatschappelijke waarde van een CHIM voor COVID-19 bestaan verschillende inzichten. Voorstanders van een CHIM menen dat een pandemie uitzonderlijke middelen vereist. Volgens hen is het daarom gerechtvaardigd om bepaalde risico's te nemen. Tegenstanders vinden echter dat het blootstellen van proefpersonen aan bepaalde risico's geen wenselijke manier is om een pandemie te bestrijden en zien andere mogelijkheden om meer te leren over de pathofysiologie waarbij niet zo veel risico's genomen hoeven te worden.

De maatschappelijke waarde van een CHIM voor COVID-19 is in deze fase van de pandemie moeilijk te beargumenteren volgens critici. Eén jaar geleden was de impact op de maatschappij veel groter, omdat er o.a. weinig bekend was over het SARS-CoV-2 virus en er nog geen vaccins beschikbaar waren.

Voor een CHIM is een *challenge agent* nodig. Oorspronkelijk duurde het naar schatting drie tot vier maanden om een dergelijke virusbatch te genereren, maar mogelijk kan dit proces worden versneld. Hoe meer tijd het kost om een *challenge agent* te produceren, hoe langer het duurt om te starten met een CHIM. Dit kan een probleem vormen, omdat de relevantie van een CHIM afneemt naarmate de pandemie minder impact heeft op de maatschappij. In een situatie waarin mondiaal de vaccinatiegraad relatief laag blijft en het virus blijft muteren is de lange productietijd een probleem. Terwijl een batch wordt gemaakt van een bepaalde variant kan de volgende variant alweer in aantocht zijn en wordt de vorige variant mogelijk minder interessant. Ook het feit dat mRNA en virale vaccins relatief eenvoudig aangepast kunnen worden, maakt een CHIM minder relevant. Daarnaast is het afhankelijk per land hoe een *challenge agent* wordt gereguleerd. Zo worden *challenge agents* in de Verenigde Staten door de FDA beoordeeld in lijn met geneesmiddelen en vaccins waarbij een Investigational New Drug (IND) aanvraag vereist is. In het Verenigd Koninkrijk en Europa verloopt dit niet via die route. De International Alliance for Biological Standardization (IABS) heeft daarom recent een vergadering over de regulatie van *challenge agents* georganiseerd. Naar aanleiding hiervan zal een document opgesteld worden met aanbevelingen die erop gericht zijn dat een SARS-CoV-2 *challenge agent* ontwikkeld en beoordeeld moet worden alsof het een biologisch product betreft.

Een andere beperking van de CHIM is volgens critici de te includeren proefpersonen. Het gaat om gezonde vrijwilligers uit een beperkte leeftijdsgroep. Voor onderzoeksvragen die primair relevant zijn voor deze jonge leeftijdsgroep, zoals transmissie, kan de CHIM van meerwaarde zijn. Extrapolatie naar andere leeftijdsgroepen, met name ouderen, en naar (klinische) risicogroepen is echter niet zonder meer mogelijk, waardoor er aanvullende studies nodig zullen zijn.

Door de wereldwijde stijgende vaccinatiegraad zullen minder mensen besmet raken met het SARS-CoV-2 virus en/of neemt de kans op een ernstig ziekteverloop bij een besmetting sterk af. Hoe hoger

de vaccinatiegraad, hoe lager de impact van COVID-19 op de maatschappij. De acute druk om kennis te vergaren en daarmee gepaard gaande grotere risico's te accepteren neemt hierdoor af. Een CHIM voor COVID-19 komt daardoor volgens critici te laat.

Onbedoelde, ongewenste en onverwachte gebeurtenissen als gevolg van een CHIM voor COVID-19, zoals het optreden van ernstige complicaties bij een proefpersoon, kunnen het vertrouwen in de wetenschap en de volksgezondheid in gevaar brengen. Dit wordt gezien als een risico. Een deel van de bevolking twijfelt over het nemen van een COVID-19 vaccinatie. Het is daarom belangrijk dat het vertrouwen van het publiek in de gezondheidsautoriteiten en wetenschap en de perceptie van de veiligheid van vaccins niet worden ondermijnd. Desinformatie om het vertrouwen in COVID-19 vaccins te ondermijnen wordt via sociale media actief verspreid. Dit kan het deel van de bevolking dat twijfelt over de veiligheid van COVID-19 vaccins negatief beïnvloeden. Wanneer veel mensen besluiten zich niet te laten vaccineren heeft dit gevolgen voor de volksgezondheid.

Ongewenste gebeurtenissen bij een CHIM voor COVID-19 kunnen negatieve gevolgen hebben voor CHIMs voor andere ziektebeelden. Het vertrouwen in CHIM kan in zijn geheel afnemen, terwijl de veiligheidsaspecten van CHIM voor andere ziektebeelden goed gewaarborgd kunnen zijn. De bevolking zal hier echter mogelijk geen onderscheid in maken waardoor alle CHIMs in een kwaad daglicht kunnen worden gesteld.

### 3.6 Toegevoegde waarde ten opzichte internationale initiatieven

Zoals eerder beschreven zijn twee onderzoeksgroepen in het Verenigd Koninkrijk in maart 2021 gestart met een CHIM voor COVID-19. Vanwege de grenzen aan de beschikbare capaciteit zijn initiatieven buiten het Verenigd Koninkrijk gewenst. Ook om afhankelijkheid van een beperkt aantal faciliteiten te voorkomen. Voordat een CHIM voor COVID-19 in Nederland uitgevoerd kan worden, is het belangrijk inzichtelijk te krijgen welke onderzoeksvragen (nog) niet beantwoord zullen worden door de onderzoeksgroepen in het Verenigd Koninkrijk en de reden daarvan. Op deze manier wordt voorkomen dat het onderzoek in Nederland te veel overlap zal hebben met het onderzoek in het Verenigd Koninkrijk. Door aanvullend onderzoek uit te voeren, stijgt de toegevoegde waarde van een CHIM voor COVID-19 in Nederland. Het is daarbij van groot belang dat alle data beschikbaar komen en met elkaar gedeeld zullen worden in belang van de wetenschap.

Naast het Verenigd Koninkrijk zijn er wereldwijd nog enkele onderzoeksgroepen bezig met het opzetten van een CHIM voor COVID-19. Het is belangrijk om samen te werken met deze onderzoeksgroepen, zodat de onderzoeksvragen afgestemd kunnen worden en snel kunnen worden opgepakt. Bovendien is het opbouwen van een netwerk belangrijk, omdat er tussen onderzoeksgroepen informatie uitgewisseld kan worden wat de kennisontwikkeling ten goede komt.

## 4 Beoordeling aanvraag

Op 19 april 2021 heeft de projectgroep onder leiding van Prof. dr. M. Roestenberg een aanvraag ingediend voor de eerste fase van een CHIM voor COVID-19. De aanvraag betreft een studie waarin gekeken wordt naar de immunreactie en kinetiek van virusuitscheiding na infectie met het SARS-CoV-2 virus in gevaccineerde en niet-gevaccineerde gezonde jonge Nederlandse vrijwilligers. Zie [bijlage 3](#) voor de samenvatting van de aanvraag.

Volgens de projectgroep kan de studie een controlled human infection model met SARS-CoV-2 opleveren waarin bestudeerd kan worden of gevaccineerden minder virus uitscheiden ten opzichte van niet-gevaccineerden en inzicht geven in het moment van virusuitscheiding. Daarmee kunnen nieuwe interventies (met name in de periode dat er minder COVID-19 patiënten zijn) worden getest die virus replicatie remmen, vergelijkingen worden gemaakt tussen *variants of concern* en kan een betere risico inschatting worden gemaakt van het 'openen' van de maatschappij. Het model is niet bruikbaar voor onderzoek naar de behandeling van symptomen ten gevolge van een SARS-CoV-2 infectie.

In de aanvraag zijn de in de uitnodiging meegegeven relevantie- en kwaliteitscriteria meegenomen en beantwoord, zie [bijlage 4](#). De commissie heeft op basis van de hoorzitting, uitgewerkte aanvraag, referenten oordelen, het wederhoor en een interview met de projectgroep de kwaliteit en relevantie van de aanvraag voor een CHIM voor COVID-19 in Nederland beoordeeld.

## 4.1 Kwaliteit van de aanvraag

Binnen de commissie zijn uiteenlopende oordelen over de kwaliteit van de aanvraag. De aanvraag heeft “Voldoende” tot “Zeer goed” gescoord, waarbij de meeste commissieleden de kwaliteit van de aanvraag als “Zeer goed” hebben beoordeeld. De argumentatie is als volgt:

### *Projectgroep en faciliteiten*

De commissie is zeer positief over de multidisciplinaire onderzoeksgroep. De groep heeft de benodigde expertise en beschikt over de juiste faciliteiten om deze studie zorgvuldig en succesvol uit te voeren. De projectgroep is nauw aangesloten op de internationale gemeenschap die werkt aan CHIMs voor COVID-19. De relevante internationale stakeholders zijn adequaat betrokken. De commissie is positief over de nauwe samenwerking met andere onderzoeksgroepen die CHIMs voor COVID-19 uitvoeren en over de bereidheid om data te delen. Er is binnen de groep veel ervaring met het produceren van de benodigde *challenge agents* en alle regulatoire stappen en veiligheidsstappen die ondernomen moeten worden voordat proefpersonen kunnen worden blootgesteld. Eén van de commissieleden heeft opgemerkt dat de immunologische analyses gedetailleerder en vollediger kunnen. Hierbij kan de immunologische expertise die elders in Nederland aanwezig is aangeboord worden.

### *Doelstellingen*

De commissie vindt het studieprotocol zeer gedegen en gedetailleerd beschreven. De doelstellingen zijn helder, waardevol en afgebakend. De commissie is van mening dat de studie-opzet haalbaar is en kan leiden tot het beantwoorden van de gestelde onderzoeksvragen.

### *Proefpersonen selectie*

De commissie is van mening dat het toevoegen van een arm met gevaccineerde deelnemers van toegevoegde waarde is voor de studie gezien de toenemende vaccinatiegraad en de additionele informatie die het oplevert ten opzichte van de reeds lopende studies in het Verenigd Koninkrijk.

De commissie heeft zorgen dat de heterogene vaccinatie achtergrond van de beoogde proefpersonen mogelijk een belemmerende factor kan zijn in het trekken van eenduidige conclusies. In het protocol wordt het type vaccin waar proefpersonen mee zijn gevaccineerd niet gespecificeerd, wat invloed heeft op de power calculatie en daarmee op het benodigd aantal proefpersonen. De commissie geeft de voorkeur aan een homogene vaccinatie achtergrond van proefpersonen en denkt dat dit eenvoudig toepasbaar is aangezien de beoogde doelgroep voor inclusie hoogstwaarschijnlijk alleen met mRNA vaccins gevaccineerd zal worden.

De commissie mist in de onderzoeksofzet dat in de inclusie rekening wordt gehouden met diversiteit en inclusie van minderheidsgroepen. De commissie realiseert zich dat dit inherent is aan het kleine aantal deelnemers die worden geïncludeerd in een CHIM. Er bestaan mogelijk grote verschillen in reeds bestaande immuniteit tussen bevolkingsgroepen. Bij een laag aantal deelnemers is dit niet goed detecteerbaar.

### *Veiligheid en ethische issues*

In de aanvraag wordt rekening gehouden met de criteria die zijn opgesteld door de WHO<sup>15</sup>. De commissie is over het algemeen positief over de aanpak waarmee de risico's voor de deelnemers, personeel en omgeving worden geminimaliseerd. De sociale steun die aan de proefpersonen wordt geboden wordt positief beoordeeld. In de studie worden proefpersonen geselecteerd waarvan het risico op complicaties als laag wordt ingeschat. Dagelijks worden de proefpersonen door een multidisciplinair team beoordeeld en wordt er bepaald of en welke interventies nodig zijn. Dit vindt plaats op basis van de meest actuele stand van de wetenschap en praktijk, en conform de Nederlandse richtlijnen rondom de behandeling van COVID-19 patiënten. Nieuwe behandelopties zoals monoklonale antilichamen zijn

<sup>15</sup> <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>

in ontwikkeling en worden indien beschikbaar en van toepassing ingezet. Daarnaast is een onafhankelijk Data Safety Monitoring Board (DSMB) ingesteld. Het huidige studieprotocol is zo opgesteld dat het op de korte maar ook op lange termijn gebruikt kan worden voor CHIM studies voor COVID-19.

De commissie mist in de onderzoeksopzet duidelijke prospectieve criteria voor het pauzeren of stoppen van de studie. Aangezien Long COVID klachten pas na enkele weken tot maanden na infectie duidelijk worden, zullen deze geen duidelijk signaal opleveren dat het voortzetten van de studie kan beïnvloeden en dat als 'trigger' kan functioneren om het onderzoek voortijdig te staken.

In de WHO richtlijnen wordt geadviseerd om te werken met onderdruk kamers, omdat proefpersonen mogelijk zeer infectieus zijn. Dit is in de aanvraag niet opgenomen. De projectgroep geeft aan dit onnodig belastend te vinden voor personeel en proefpersonen en geeft aan dat in de reguliere COVID-19 zorg dit niet nodig bleek te zijn. De commissie is van mening dat een CHIM een andere situatie oplevert dan bij de reguliere zorg het geval is, wat de noodzaak van het gebruik van onderdruk kamers benadrukt. De commissie vindt dit een onderwerp dat nader afgewogen moet worden door de CCMO.

De commissie heeft zorgen over de dosis aan *challenge agent* die wellicht nodig zal zijn als blijkt dat de gebruikte dosis in de studie tot een variabele infectie of tot geen infectie leidt bij gevaccineerde deelnemers. De commissie verwacht dat vaccinatie met mRNA vaccins leidt tot een langere en hogere bescherming dan vaccinatie met een virale vector, wat implicaties heeft voor het infecteren van reeds gevaccineerde deelnemers. Een hogere dosis dan het protocol voorziet, kan risicovol zijn voor deelnemers waarbij er meer tijd tussen vaccinatie en besmetting zit of waarbij de vaccinatie tot een mindere respons heeft geleid. Het is onbekend wat de gevolgen van deze hogere dosis zijn. De resultaten op basis van gevaccineerde deelnemers met hogere dosis kunnen niet vertaald worden naar de situatie van een natuurlijke besmetting in niet-gevaccineerden. De commissie is daarom van mening dat in het geval van een gevaccineerde populatie, gekozen dient te worden voor een groep vrijwilligers waarbij de vaccinatie tot een lagere respons heeft geleid dan gemiddeld.

De projectgroep heeft toegelicht dat er op dit moment geen dekkende verzekering is voor proefpersonen. Risico's waarover proefpersonen van te voren schriftelijk zijn geïnformeerd worden volgens de projectgroep niet vergoed door verzekeraars. De commissie vindt dat het op dit moment onvoldoende duidelijk is wat de gevolgen van Long COVID voor de gezondheid zijn. Duidelijke afspraken zijn een vereiste voordat proefpersonen blootgesteld mogen worden. Zo moet er nagedacht worden over het scenario dat een proefpersoon arbeidsongeschikt wordt ten gevolge van Long COVID klachten. In het Verenigd Koninkrijk is gewerkt met een apart fonds van de overheid, dit zou een uitkomst kunnen bieden. De commissie vindt het noodzakelijk dat hiervoor een oplossing komt. De onderzoeksgroep heeft aangegeven graag een oplossing te willen vinden voor dit probleem, maar kan hier niet zelf in voorzien. Zij zouden graag ondersteuning krijgen van CCMO, ZonMw en het ministerie van VWS om dit aan te pakken.

## 4.2 Relevantie

Binnen de commissie zijn uiteenlopende oordelen over de relevantie van het -op dit moment- ontwikkelen van een CHIM voor COVID-19 in Nederland. De aanvraag heeft laag relevant tot zeer relevant gescoord. De argumentatie is als volgt:

### *Maatschappelijke waarde*

De commissie is van mening dat een CHIM voor COVID-19 in principe een goede manier is om snel kennislacunes te vullen met relatief weinig deelnemers. De medisch wetenschappelijk meerwaarde en noodzaak zijn echter niet vanzelfsprekend voor alle commissieleden.

Een van de aspecten die een CHIM volgens de commissie toevoegt ten opzichte van een epidemiologische studie is dat de kinetiek van virusuitscheiding op een relatief efficiënte wijze en op een groter detailniveau in kaart gebracht kan worden. De commissie heeft echter ook twijfels, bijvoorbeeld of deze kennis in de praktijk geïmplementeerd kan worden. Zo is transmissie niet alleen afhankelijk van de virusuitscheiding door de besmette persoon, maar ook van kenmerken van degene die met de besmette persoon in contact komt.



Eén van de relevantiecriteria voor de ontwikkeling van de CHIM is dat het model vragen beantwoordt die niet op een andere manier beantwoord kunnen worden. De commissie is er niet unaniem van overtuigd dat kennisvragen zoals de kinetiek van virusuitscheiding, correlaten van bescherming en vaccin-geïnduceerde immuniteit alleen door een CHIM adequaat en in voldoende detail beantwoord kunnen worden.

De commissie vindt het een goede keuze om alleen gezonde jonge proefpersonen te includeren in de studie, omdat deze groep het minste risico loopt op complicaties ten gevolge van COVID-19. Het is volgens de commissie belangrijk dat onderzoeksresultaten geëxtrapoleerd kunnen worden, omdat resultaten relevant dienen te zijn voor de klinische praktijk. Hierbij is het echter afhankelijk van de vraagstelling of de resultaten ook daadwerkelijk geëxtrapoleerd kunnen worden naar de doelgroep en ook toepasbaar zijn. In deze aanvraag wordt gekeken naar transmissie waarin jongvolwassenen een grote rol spelen. Het is daarbij minder relevant of de resultaten direct vertaalbaar zijn naar ouderen of risico groepen om wel degelijk van waarde te zijn. De commissie is wel van mening dat het goed was als deze aspecten uitgebreider in het protocol aan bod waren gekomen. In het geval er wordt gekeken naar bescherming van vaccinatie twijfelt de commissie of de resultaten uit gezonde jonge proefpersonen geëxtrapoleerd kunnen worden naar ouderen en risico groepen. Wel is zij van mening dat de resultaten in gezonde jonge proefpersonen een indicatie kunnen geven over de mate en duur van bescherming van het immuunsysteem, maar is zij niet overtuigd of dit voldoende is.

Voor het testen van vaccins wordt door de referenten verwezen naar de vele populatiestudies die in de huidige situatie (met veel COVID-19 besmettingen) zowel uitvoerbaar zijn als informatie opleveren over immuun correlaten die vervolgens een *immunobridging* voor nieuwe kandidaat vaccins eventueel mogelijk maken. Voor het testen van antivirale middelen geeft de commissie aan dat dit ook mogelijk is in een gevaccineerde populatie voor COVID-19. In de situatie waarbij minder besmettingen optreden en het testen van antivirale middelen in de gevaccineerde populatie lastig wordt, kan een andere afweging hierin een rol spelen.

#### *Varianten*

De commissie is van mening dat het *challenge agent* dat wordt voorgesteld voor de CHIM, de Wuhan variant, de relevantie negatief beïnvloedt. Deze variant komt tegenwoordig nauwelijks meer voor in Nederland. Wel is het dezelfde variant als die wordt gebruikt in de Oxford-studie waardoor de resultaten direct vergelijkbaar zijn en complementair.

De CHIM biedt de mogelijkheid om vragen te beantwoorden rondom nieuwe varianten van het SARS-CoV-2 virus, zogenaamde *variants of concern*. De ontwikkeling van een agens van een nieuwe variant kost echter momenteel minstens 3 à 4 maanden. Gezien de snelheid en diversiteit waarmee nieuwe virusvarianten verschijnen en de snelheid waarmee mRNA en virale vector vaccins aangepast kunnen worden, heeft de commissie twijfels of de CHIM een waardevolle rol kan spelen in onderzoek naar nieuwe varianten. Een complicerende factor daarbij is dat er onvoldoende bekend zal zijn over de klinische presentatie van de variant wat risico's met zich meebrengt.

#### *Long COVID*

De commissie heeft zorgen over de onzekerheid rondom het risico op het ontstaan van Long COVID, in het bijzonder vanwege het feit dat de proefpersonen jongvolwassenen betreft. Op dit moment is er beperkt wetenschappelijk onderzoek beschikbaar over het risico op Long COVID en over de gevolgen van Long COVID op de gezondheid. De percentages die worden gehanteerd door de referenten en de projectgroep lopen uiteen, mogelijk vanwege verschillen in definities. Het risico op Long COVID wordt door de projectgroep op basis van de beschikbare kennis als laag ingeschat voor de leeftijdscategorie van de proefpersonen. De commissie maakt echter een andere afweging wat betreft de risico's op Long COVID en de mogelijke gezondheidsschade ten gevolge hiervan.

### **4.3 Eindbeoordeling aanvraag**

De meerderheid van de commissie is zeer positief over de kwaliteit van de aanvraag. Van de negen commissieleden beoordelen zeven commissieleden de kwaliteit van de aanvraag als "Zeer goed", één commissielid beoordeelt de kwaliteit als "Goed", en één commissielid als "Voldoende".

Van de negen commissieleden beoordeelt één de aanvraag als "Zeer relevant", vier als "Relevant" en vier als "Laag relevant".

Om tot honorering van een aanvraag over te kunnen gaan, wordt conform de ZonMw beoordelingsprocedure gebruik gemaakt van een beoordelingsmatrix, waarbij in dit geval relevantie zwaarder weegt dan kwaliteit. Een aanvraag dient minimaal van goede kwaliteit te zijn en als relevant te worden beoordeeld. Een eindbeoordeling “Laag relevant” leidt er volgens deze procedure toe dat een aanvraag niet gehonoreerd kan worden.

In een reguliere beoordelingsprocedure bepaalt de meerderheid van de stemmen het eindoordeel als men in gezamenlijkheid niet tot één eindoordeel kan komen. Het kwaliteitsoordeel komt daarmee op ‘Zeer goed’. Omdat de relevantieoordelen behoorlijk uiteenlopen, en hierbij principiële argumenten plus een tijdsfactor een rol spelen, heeft de commissie geen relevantieoordeel kunnen geven maar een advies voor vervolgstappen.

#### 4.4 Aanvullende opmerkingen

Na aanleiding van de eindbeoordeling geeft de commissie nog de volgende opmerkingen mee:

##### *Sociale context*

SARS-CoV-2 is op dit moment in Nederland een zeer variabel onderzoeksobject. Dit is het gevolg van drie factoren. Het virus zelf is instabiel en veranderlijk, met nieuwe varianten die regelmatig opkomen. De immuniteit van de onderzoekspopulatie verandert snel als gevolg van een toenemende vaccinatiegraad. Het blootstellingsrisico verandert als gevolg van de reductie aan lockdown maatregelen, het terugkeren van fysieke contacten, en het heropenen van grenzen. Gecontroleerde trials leveren relevante informatie op wanneer laboratoriumomstandigheden de dagelijkse omstandigheden benaderen. De mate waarin het SARS-CoV-2 virus biologisch, sociaal, en politiek bedwongen moet worden om onderzocht te kunnen worden in een gecontroleerde trial zou betekenen dat onderzoeksresultaten mogelijk niet relevant zullen zijn voor lopende en toekomstige maatregelen om COVID-19 te voorkomen, beperken en te beheren.

Modellen zijn bedoeld om het beleid inzake volksgezondheid te informeren. De modellen die ontstaan uit het voorgestelde onderzoek zijn hiervoor mogelijk niet van toegevoegde waarde. Wat nodig is voor de wetenschap om relevant te zijn voor het publiek is een meer adaptieve aanpak, bijvoorbeeld modellen die zich kunnen aanpassen aan de groeiende kennis, een veranderende sociaal-politieke context, veranderende populatie immuniteit en een muterend virus. Dit is niet mogelijk in een CHIM.

##### *Timing*

De timing van de ontwikkeling van een CHIM voor COVID-19 brengt verschillende dilemma's met zich mee. De commissie beargumenteert dat het ontwikkelen van een CHIM voor COVID-19 op dit moment mogelijk beperkt relevant is. Een deel van de kennis komt mogelijk al voort uit andere studies. Daarnaast is de pandemie momenteel in een fase waarin de afnemende besmettingsaantallen als gevolg van het vaccinatiebeleid leiden tot een andere afweging dan wanneer er op dit moment nog geen vaccins beschikbaar waren geweest. Tegelijkertijd ziet de commissie potentie in het ontwikkelen van een CHIM voor de toekomst. In de huidige pandemie is het onbekend wat er nog op ons af kan komen en of er in de nabije toekomst wellicht nieuwe vragen zullen zijn die urgent beantwoord moeten worden, en waarvoor het belangrijk is dat er een model klaar staat. Hierbij wordt bijvoorbeeld het ontstaan van nieuwe ernstige varianten genoemd. De commissie realiseert zich ook dat wachten met het opzetten van een CHIM risico's met zich mee brengt. Indien er urgente vragen zijn die snel beantwoord moeten worden en er dan nog een CHIM moet worden opgezet, kunnen die urgente vragen niet snel beantwoord worden. Niet alleen kost het opzetten van een model voorbereidingstijd, maar zullen de randvoorwaarden van een dergelijk model ook nog verkend moeten worden. Een voordeel van het opzetten van een CHIM op dit moment is volgens de commissie dan ook dat onverwachte urgente vragen in de toekomst snel beantwoord kunnen worden. Daarnaast leert het ons veel dat toepasbaar is voor andere infectieziekten. Echter, de grote mate van zorgvuldigheid waarmee een CHIM voor COVID-19 moet worden opgezet kan haaks staan op de snelheid van studies die nodig is om de pandemische situatie onder controle te krijgen.

De commissie is zich ervan bewust dat het later starten van een CHIM ook tot gevolg heeft dat het includeren van niet gevaccineerde deelnemers steeds complexer wordt. De groep niet-gevaccineerde

deelnemers is belangrijk voor het vaststellen van de te inoculeren dosis. Hierbij is het wel de vraag hoe relevant deze kennis zal zijn als er in vervolg CHIMs ook alleen gebruik gemaakt zal worden van niet-gevaccineerde deelnemers. Gevaccineerden zullen een hogere dosis nodig hebben voordat er mogelijk een infectie optreedt, omdat zij al (deels) immuniteit hebben opgebouwd. De commissie is er met de beschikbare informatie niet van overtuigd dat het veilig is om proefpersonen een hoge dosis virus toe te dienen, immers onbekend is wat de gevolgen hiervan zijn.

#### *Nationale inbedding*

Een belangrijk aspect voor een CHIM voor COVID-19 in Nederland is dat het nationaal is ingebed, er voldoende samenwerking met andere instituten is en de data beschikbaar gesteld worden. De commissie vraagt zich af of de instelling van een stuurgroep (zoals beschreven in de aanvraag) met leden afkomstig uit verschillende instituten buiten Leiden voldoende leidt tot breed draagvlak en de gewenste samenwerking met andere instellingen. De commissie is van mening dat gezien de aanwezige expertise in Nederland op dit gebied meer samenwerking met andere instellingen gezocht moet worden, zowel wat betreft de model ontwikkeling als het betrekken van immunologische expertise in Nederland. Het is de commissie op basis van de beschikbare documentatie onduidelijk of en wie kan meedoen aan het model, en wie zeggenschap over het model heeft. Aangezien de financiering uit publieke gelden afkomstig is, is het belangrijk dat de inrichting en financiering transparant is en ruimte biedt aan de verschillende spelers in Nederland.

#### *Positionering ten opzichte van andere studies*

Los van de specifieke aanvraag (die door de commissie is beoordeeld) speelt bij de commissie de vraag hoe een dergelijk model moet worden gepositioneerd in een pandemische setting. Met name wanneer er een dynamiek optreedt waarin ontwikkelingen heel snel gaan en voor bepaalde urgente vragen voldoende ruimte en tijd beschikbaar zijn om ze te beantwoorden en voor andere urgente vragen onvoldoende ruimte en tijd beschikbaar zijn. Hoe kan een CHIM idealiter worden gepositioneerd in de context van toekomstige studies? Belangrijk is dat er wordt gewaarborgd dat van het huidige proces wordt geleerd en er in toekomstige studies dan wel in geval van andere infecties, er efficiënte besluitvorming mogelijk is.

Mocht deze initiële studie doorgang vinden dan is de opgedane kennis alleen van meerwaarde wanneer ook vervolgstudies mogelijk zijn. Voor het doen van vervolgstudies dient er financiering beschikbaar te zijn (of komen). Idealiter binnen een apart programma waarmee fundamentele vragen en behandelvragen kunnen worden beantwoord, en vaccinonderzoek wordt uitgevoerd. De financiering hiervoor zou afkomstig moeten zijn van publieke en private partijen. De belangrijkste opbrengsten zijn veelal indirect van aard: de ontwikkeling van de kennis om toekomstige follow-up studies met nieuwe vaccins en nieuwe *challenge* stammen uit te voeren, heeft naar verwachting een zeer grote maatschappelijke en klinische relevantie. Het is momenteel echter onduidelijk of zo'n programmatische aanpak er komt en wat de randvoorwaarden van zo'n programma zijn.

#### *Noodzaak tot communicatie met publiek*

Het betrekken van de gemeenschap is van groot belang voor de acceptatie van het model. Door het ontbreken van een *rescue* behandeling verwacht de commissie dat het uitvoeren van een CHIM voor COVID-19 omstreden zal zijn wat mogelijk kan leiden tot veel media aandacht. Het is daarom van groot belang dat kwesties rondom een CHIM voor COVID-19 niet de vaccinatiebereidheid zullen beïnvloeden. Een goede communicatiestrategie, vanuit zowel de onderzoekers, de financiers en de overheid, richting het algemeen publiek is daarom noodzakelijk.

## **5 Advies aan VWS**

Op basis van de WHO documentatie, de input vanuit internationale experts tijdens de hoorzitting, de referenten oordelen en de beoordeling van de aanvraag voor een CHIM voor COVID-19 heeft de commissie een afweging gemaakt over nut en noodzaak van een CHIM voor COVID-19 in Nederland.

De commissieleden zijn unaniem van mening dat een CHIM op een relatief efficiënte wijze waardevolle informatie kan opleveren op een groter detailniveau. Rekening houdend met de huidige stand van zaken van de pandemie, alternatieve mogelijkheden om kennis te verwerven, beschikbare kennis over COVID-19, en mogelijkheden voor behandeling van een SARS-CoV-2 infectie, zijn de commissieleden verdeeld

over de vraag of er op dit moment voldoende noodzaak is om een CHIM voor COVID-19 te ontwikkelen. Verschillende commissieleden zijn van mening dat de wetenschappelijke en maatschappelijke waarde van een CHIM voor COVID-19 op dit moment niet opweegt tegen de risico's en gevolgen die gepaard gaan met een opzettelijke besmetting van gezonde proefpersonen met het SARS-CoV-2 virus. Twijfel over de urgentie en de extrapolatie van de onderzoeksresultaten die met het model en de beschikbare alternatieven verkregen kunnen worden, in combinatie met het risico op Long COVID, speelt hierbij een belangrijke rol. Andere commissieleden zijn van mening dat de wetenschappelijke en maatschappelijke waarde van een CHIM voor COVID-19 op dit moment wel opweegt tegen de risico's en gevolgen. De bijdrage van een CHIM in het ontwikkelen van de kennis die nodig is voor toekomstige follow-up studies met nieuwe vaccins en nieuwe varianten, en ter voorbereiding op toekomstige pandemieën weegt voor deze commissieleden zwaar.

Afhankelijk van de ontwikkelingen ten aanzien van de pandemie kan de balans tussen nut en noodzaak veranderen. De commissie is daarom van mening dat blijvende aandacht nodig is voor het inrichten van een CHIM. Daarbij is het van groot belang nu voorbereidingen te treffen. Dit is een essentiële stap om direct te kunnen handelen in de situatie dat de CHIM een overtuigende toegevoegde waarde heeft en de noodzaak evident en onomstreden is.

## Bijlage 1. Opdrachtbrief VWS

			<b>Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport</b>
		<small>&gt; Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag</small>	
<b>ZonMw</b> T.a.v. mevrouw Timmerhuis Postbus 93245 2509 AE DEN HAAG		<b>Bezoekadres</b> Parnassusplein 5 2511 VX Den Haag T 070 340 79 11 F 070 340 78 34 <a href="http://www.rijksoverheid.nl">www.rijksoverheid.nl</a>	
		<b>Inlichtingen bij</b> Kruger, P.P. (Patrick) Beleidscoördinator T (070)-3406876 M (+31)-611585033 <a href="mailto:pp.kruger@minvws.nl">pp.kruger@minvws.nl</a>	
<b>Datum</b> <b>08 DEC. 2020</b>			
<b>Betreft</b> verzoek om voorbereiding Human Challenge Studie		<b>Kenmerk</b> 1782782-214361-PDC19	
		<b>Uw brief</b>	
		<b>Bijlage(n)</b>	
Geachte mevrouw Timmerhuis,		<small>Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.</small>	
<p>Onlangs heeft het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) vanuit ZonMw 50.000 euro ontvangen voor het opstellen van een studieprotocol voor een controlled human infection model voor covid-19. Deze financiering door u is mede tot stand gekomen omdat het adviespanel innovatieve therapieën positief heeft geadviseerd over het nut en noodzaak van zo'n model. Vanuit mijn ministerie is ook ingestemd met het beschikbaar stellen van budget voor het opstellen van het protocol.</p>			
<p>Nu het protocol vrijwel afgerond is, komt de vraag vanuit het LUMC aan de minister van VWS of de Nederlandse overheid deze studie wil financieren. Het principe van een covid-infection model is eind september in het eerdergenoemde adviespanel besproken en heeft met een paar kanttekeningen een positief oordeel gekregen. Over het model is ook met de Dutch Science Board COVID-19 vaccins contact geweest via onze collega's van het RIVM. Vanuit deze leden kwamen een aantal vragen naar voren.</p>			
<p>Mede gezien het positieve oordeel van het adviespanel over het nut van een controlled human infection model voor Covid-19 wil ik u vragen om de voorbereidingen te treffen dat dit model verder ontwikkeld wordt. Als onderdeel van de voorbereiding wil ik u wel vragen om het nut en noodzaak van zo'n model verder uit te werken, ook gezien het veranderde landschap van vaccin ontwikkeling en de stijgende kansen op een of meer vaccins die tot registratie zullen komen en toepassing in Nederland. En het nut van zo'n model voor therapieontwikkeling. Ik wil u vragen om wel verder te kijken dan het nu voor de ontwikkeling van een model voor Covid-19, maar ook voor mogelijk toekomstige uitbraken.</p>			
<p>Ik zie de ontwikkeling van een human challenge model passen in mijn beleid om te faciliteren in een Clinical Trial Network zoals op medewerkersniveau vanuit de programmadirectie-COVID-19 en ondermeer met Saco de Visser en Benien Vingerhoed besproken wordt. En ik vraag u dit mee te nemen bij de vervolg programmering voor het Covid-19 programma, waar uw en mijn medewerkers momenteel over in gesprek zijn. Voor dit onderdeel is € 3 miljoen beschikbaar.</p>			
		<small>Pagina 1 van 2</small>	



Mijn intentie is dat alle kennisinstellingen in Nederland kunnen werken met een model als dit, dan faciliteert dit klinisch onderzoek op het gebied van therapie- en vaccinontwikkeling; nu voor Covid-19 en straks ook voor andere ziekten.

Ik wil u verzoeken de volgende randvoorwaarden mee te nemen in uw voorbereiding cq. zaken nog te verhelderen.

**Kenmerk**  
1782782-214361-POC19

- U wordt verzocht het Dutch Science Board COVID-19 te betrekken bij de beoordeling van de aanvraag voor dit project. Uw contactpersoon hiervoor is Nynke Rots van het RIVM.
- U wordt verzocht in de beoordeling mee te nemen dat de onderzoekers die het model verder zullen uitwerken, voor een goede inbedding in het internationale speelveld zorgen.
- U wordt verzocht in de beoordeling mee te nemen dat de onderzoekers het model ook afstemmen met andere kennisinstellingen in Nederland. Hierbij is het van belang dat als het model toegepast gaat worden om effectiviteit van vaccins of therapieën te kunnen testen, nader onderzoek ook buiten de testlocatie in Leiden kan worden uitgevoerd. En de daarvoor benodigde kennis en kunde breder beschikbaar is.
- U wordt verzocht dat de onderzoekers ervoor zorgen dat de kennis goed in het Nederlandse ecosysteem rondom vaccin ontwikkeling geborgd wordt.

Ik wil u vragen om mij op de hoogte te houden van uw voorbereidingen en na afronding hiervan mij uw bevindingen te sturen en een begroting met een liquiditeitenprognose om bovengenoemde uit te kunnen voeren. Op basis van uw bevindingen zal ik beslissen om u de opdracht te geven dat de studie uitgevoerd kan worden en de benodigde financiële middelen beschikbaar te stellen.

Hoogachtend,

de directeur-generaal Volksgezondheid,

  
Marjolijn Sonnema

## Bijlage 2 Commissieleden

<i>Commissieleden</i>	<i>Instelling</i>	<i>Expertise</i>
J.K. (Jan) van Wijngaarden (Voorzitter)	<i>(oud hoofdinspecteur Volksgezondheid)</i>	Infectieziekten
• Prof. Dr. L. (Louis) Bont	<i>(UMC Utrecht)</i>	Luchtweginfecties, kinderinfectioloog
• Dr. D. (Dimitri) Diavatapoulos	<i>(Radboud UMC)</i>	Medische microbiologie, infectieziekten en publieke gezondheid
• Prof. Dr. C.A.H.H. (Toos) Daemen	<i>(UMC Groningen)</i>	Vaccin ontwikkeling, medisch bioloog, tumor immunologie, virologie, medische microbiologie
• Dr. E. (Else) Bijker	<i>(Oxford University)</i>	Paediatrische infectieziekten, humaan challenge model malaria
• Dr. J.E. (Jim) van Steenberg	<i>(emeritus LUMC, RIVM)</i>	Publieke gezondheid
• Prof. Dr. R.W. (Rogier) Sanders	<i>(Amsterdam UMC – locatie AMC)</i>	Virologie, parasitologie, HIV, HIV vaccins
• Prof. Dr. E.M. (Eileen) Moyer	<i>(UvA)</i>	Medische antropologie
• Dr. B.L. (Bart) Haagmans	<i>(Erasmus MC)</i>	Proefdieronderzoek COVID-19
• Prof. Dr. M.F. (Marcel) Verweij	<i>(Wageningen Universiteit)</i>	Filosofie, ethiek van publieke gezondheid
<i>ZonMw secretariaat</i>		
W.A. (Wietske) Babeliowsky	<i>ZonMw</i>	Programmamanager COVID-19
L. (Lamiae) Belhadji	<i>ZonMw</i>	Programmasecretaris COVID-19
C. (Claudia) Leusink	<i>ZonMw</i>	Programmasecretaris COVID-19
Dr. B.E. (Benien) Vingerhoed – van Aken	<i>ZonMw</i>	Clusterhoofd Translationeel Onderzoek

## Bijlage 3 Samenvatting van de uitgewerkte aanvraag

The COVID-19 pandemic has led to tremendous morbidity, mortality, and negative socioeconomic and psychological consequences worldwide. “Lockdown fatigue” is leading to social unrest and decreasing mental well-being and cognitive functioning. Unprecedented research efforts have resulted in four EMA- and FDA-authorized vaccines in one year. The availability of vaccines has been heralded as the key to reopening society thanks to two possible effects: 1) the ability to protect vaccinated persons against symptomatic infection by the SARS-CoV-2 virus and 2) reduction of viral transmission. While there are preliminary indications, the extent to which currently available vaccines prevent the transmission of SARS-CoV-2 virus by

vaccinees is unclear. Understanding the extent to which vaccines can reduce vaccinees’ transmission potential is key to informing effective and relevant public health strategies in populations with increased vaccine coverage.

Controlled human infection model (CHIM) studies are inherently designed to permit close prospective evaluation of the natural history of infections from the moment of infection over time. In a CHIM study with vaccinated and nonvaccinated volunteers, we will be able to conduct a comparative evaluation of the viral kinetics and immune responses to infection with the SARS-CoV-2 virus and identify markers related to protection, infectiousness, and potential for viral transmission.

The primary objectives of the proposed CHIM study are as follows:

- To test the safety of the CHIM in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who are inoculated with a wild-type SARS-CoV-2 virus using escalating dose levels.
- To establish the SARS-CoV-2 virus infective dose at which =70% of nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers are infected, where infection is defined as having a positive SARS-CoV-2 qPCR test result in at least one of five respiratory tract samples (i.e., nasopharyngeal swab, throat swab, saliva, nasal wash or mid-turbinate swab), collected between Day 3 and Day 10 after inoculation on two or more consecutive days.
- To determine how infectious vaccinated, healthy, young-adult volunteers are compared to nonvaccinated volunteers after being inoculated and infected with SARS-CoV-2 virus, where infectiousness is defined as at least one respiratory sample that contains culturable SARS-CoV-2 virus between Day 3 and Day 10 following inoculation.

The design of the proposed CHIM study has been informed by WHO guidelines, published literature, input from UK and US partners, and an external review of an earlier study protocol by international experts. We have gathered input from key stakeholders (researchers, clinicians, volunteer advocates, pharmaceutical industry, regulators, policy makers) as well as proponents, critics, and neutral parties of CHIM studies.

The SARS-CoV-2 challenge dose starts at 10E1 PFU, followed by stepwise increments of 1-log up to 10E4 as permitted. The stepwise entry of volunteers will also progress as permitted. At each challenge dose, nonvaccinated volunteers will enter stepwise in subgroups of n=3, n=7, and n=10. Entry of vaccinated volunteers is staggered behind the nonvaccinated group of n=3 and at each challenge dose, vaccinated volunteers will enter in subgroups of n=7 and n=13.

Safety is the cornerstone of our proposed study. Our research group has published an assessment of risks associated with SARS-CoV-2 CHIMs and we have embedded risk mitigating strategies into our study protocol. Potential volunteers will undergo a thorough 4-step screening process to determine eligibility. During the quarantine period, volunteers will reside in individual quarters that meet biosafety standards for housing of COVID-19 patients and be closely monitored with twice-daily assessments, and medical and psychological support. The study site will be staffed with experienced and qualified personnel 24/7, fully equipped with PPE, and have a full crash cart. A protocol for emergency care and a multidisciplinary team dedicated to overseeing the safety of volunteers have been established. Furthermore, a data safety monitoring board will review interim safety and efficacy data to determine whether a new subgroup of volunteers may enter the study or the challenge dose may be escalated.

We are committed to sharing our expertise and any knowledge acquired from this proposed project with all interested members of the (inter)national community. To ensure rapid dissemination of knowledge,



implementation of findings, and perpetuation, we have established an international steering committee with representation of key stakeholder groups as well as a comprehensive communication and outreach plan. We will also use harmonized and externally validated laboratory procedures and clinical questionnaires. Lastly, all trial endpoint data will be collected, stored, and managed within the LUMC's existing FAIR data network.

## Bijlage 4 In de aanvraag meegenomen relevantie- en kwaliteitscriteria

In order to be eligible for funding the applicant was asked to comply to several criteria. In this appendix the criteria are answered in summary, and are based on the application and protocol, the rebuttal in response to the assessment of the reviewers, and the interview during the committee meeting.

### Relevance criteria

*The application is directed towards the development of a controlled human infection model (CHIM) for SARS-CoV-2, it includes the dose escalation part in healthy volunteers but doesn't include testing of vaccines or therapies.*

In the application three primary objectives are described:

- 1) To test the safety of the CHIM in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who are inoculated with a wild-type SARS-CoV-2 virus using escalating dose levels.
- 2) To establish the SARS-CoV-2 virus dose at which  $\geq 70\%$  of nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers are infected, (where infection is defined as having a positive SARS-CoV-2 qPCR test result in at least one of the five respiratory tract samples (i.e. nasopharyngeal swab, throat swab, saliva, nasal wash or mid-turbinate swab), collected between Day 3 and Day 10 after inoculation on two or more consecutive days.
- 3) To determine how infectious vaccinated, healthy, young-adult volunteers are compared to nonvaccinated volunteers after being inoculated by the SARS-CoV-2 virus in terms of having at least one respiratory sample that contains culturable SARS-CoV-2 virus between Day 3 and Day 10 following inoculation; the number of days of culturable virus in respiratory samples; and quantity and duration of viral RNA shedding and replication-competent virus in respiratory samples detected by qPCR.

The applicant states that the most urgent questions are currently related to the efficacy of the used vaccines, primarily to be able to reduce transmission. The COVID-19 pandemic has led to tremendous morbidity, mortality, and negative socioeconomic and psychological consequences worldwide. The availability of vaccines has been heralded as the key to reopening society thanks to two possible effects: 1) the ability to protect vaccinated persons against symptomatic infection by the SARS-CoV-2 virus and 2) reduction of viral transmission by herd immunity. Understanding the extent to which vaccines can reduce vaccinees' transmission potential is key to informing effective and relevant public health strategies in populations with increased vaccine coverage. In particular, implementation of "vaccination passports", which grant access to large-scale events for vaccinees, will only work if potential transmission by vaccinated individuals is known to be very low. In addition to the primary objectives, there are several secondary objectives:

- To identify which of the five respiratory sampling methods (i.e. nasopharyngeal swab, throat swab, saliva sample, nasal wash and mid-turbinate swab) results in the highest positivity rate on qPCR tests among vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers inoculated with SARS-CoV-2.
- To investigate the kinetics of IgG, IgM and IgA circulating and mucosal antibody response in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers after inoculation with a wild-type SARS-CoV-2 virus and correlate these responses to viral shedding.
- To investigate the shedding of viral RNA and replication-competent virus in environmental samples of vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who have been inoculated and infected with a wild-type SARS-CoV-2 virus.
- To determine the severity of infection caused by each SARS-CoV-2 test dose by comparing signs, symptoms and laboratory values observed in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteer after inoculation.

And exploratory objectives:

- To identify an immune and nonimmune biomarker profile that is associated with clinical and subclinical SARS-CoV-2 infection in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who have been inoculated with a wild-type SARS-CoV-2 virus.
- To identify immune and nonimmune biomarkers that predict clinical or subclinical SARS-CoV-2 infection in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who have been inoculated with a wild type SARS-CoV-2 virus.

- To determine the eNose exhaled breath profiles of clinical and subclinical infection in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers who have been inoculated with a wild type SARS-CoV-2 virus.
- To explore the role of general (e.g. optimism, neuroticism) and specific (e.g. directed to the course of the illness) outcome expectations in clinical and immune responses in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers following SARS-CoV-2 inoculation.
- To investigate the role of trait (e.g. optimism, neuroticism) and state-specific factors (e.g. mood, social support, specific outcome expectations) that buffer the clinical and immune responses in vaccinated and nonvaccinated, healthy, young-adult volunteers following SARS-CoV-2 inoculation.

*The application describes convincingly that the potential benefits of exposing healthy volunteers outweigh the risks associated with the SARS-CoV-2 infection, including long covid-19 symptoms.*

The application describes the following risks associated with SARS-CoV-2 infection:

**1) Risk of severe disease**

Based on epidemiological data, the estimated risk of severe disease requiring hospitalization after natural infection among symptomatic cases in the 18- to 30-year age group was <1:1000. All volunteers may develop any of the common symptoms such as fever, coughing and fatigue, however, we anticipate that a substantial number of volunteers will reach the primary infection endpoint without being symptomatic and that the viral dose required to do so may be lower than in natural infections, thereby further reducing the risk of severe disease. The risk of developing severe disease in this study is unknown, but the risk of severe disease (defined as oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) less than 93%) has been estimated at 1:1000<sup>27</sup>. This risk may be further reduced by early treatment of (symptomatic) individuals with European Medicines Agency (EMA)-approved therapy such as remdesivir and corticosteroids. We have established a multidisciplinary committee dedicated to oversee the safety of volunteers during the proposed project.

**2) Risk of Long COVID**

Given the lack of prospective data, the risk of Long COVID is hard to estimate. However, according to prospective study collecting symptoms in a broad group of individuals in the UK, this risk should be estimated at roughly 1% in symptomatic infections after 84 days. Therefore the risk for trial volunteers to have symptoms lasting longer than 56 days in this study is estimated to be around 1% or lower.

**3) Risks to third parties**

Onward transmission from the trial participants to trial personnel or directly to relatives from trial participants is a potential risk in this study. This risk can be mitigated through standard hygienic measures and quarantine of the study participants at times when they are infectious.

Following inoculation, all volunteers are at risk of developing COVID-19 and Long-COVID; however, the risk is presumed to be lower in vaccinated volunteers than nonvaccinated. In addition to the risk of severe disease and Long COVID, volunteers may experience discomfort during the collection of blood and nasal samples. Moreover, taking multiple nasal samples, especially twice a day, could compromise the integrity of the mucosa. To minimise the risk of compromising the integrity of the mucosa, it will be reconsidered whether samples can also be taken once a day instead of twice a day. The length of quarantine can range from 15 to 28 days from admission and volunteers may experience loneliness or boredom during this phase. The planned 2-3 low dose CT scans for early detection of lower respiratory tract involvement corresponds to 3 mSV of radiation, which may be associated with an increased possibility of fatal cancer of approximately 1 chance in 33,333.

The application describes the following potential benefits of exposing healthy volunteers with the SARS-CoV-2 virus:

**1) Benefits for vaccinated and nonvaccinated volunteers**

The potential benefits for volunteers such as developing protective antibodies are uncertain and as such, it must be assumed that volunteers will not experience any benefit from their participation in the study. Nevertheless, when taking the possibility of developing broadly protective antibodies, the high quality of care volunteers will receive during the study into

account, volunteers in the challenge trials might, on average, come out better than non-volunteers who become infected because of pandemic conditions. For young people who believe that their chances of becoming infected sooner or later are high in any case, participating in a challenge trial might be a way to avoid major harm resulting from infection by SARS-CoV-2.

## 2) **Benefits for third parties**

It is possible that third parties may experience indirect benefits if volunteers develop protective immunity as a result of the experimentally-induced infection. That is, volunteers who become immune would be less likely to become reinfected and transmit the virus to others.

## 3) **Benefits for society**

While volunteers carry the greatest risk, society stands to enjoy the greatest benefit while carrying the least risk. The proposed CHIM study will provide information regarding the transmission of the SARS-CoV-2 virus in vaccinated and non-vaccinated volunteers, as the proposed dose escalation study with SARS-CoV-2 inoculation, will provide insight into the following:

- The safe inoculation dose with a high and consistent attack rate for future CHIMs to evaluate vaccines and therapeutics.
- The relationship between clinical and subclinical infections, and dose of the virus (i.e. How many vaccinated and nonvaccinated volunteers develop a SARS-CoV-2 infection with or without symptoms at a given dose of the virus?).
- The kinetics of virus excretion and thus transmission (i.e. How long are vaccinated and nonvaccinated volunteers infectious before and after symptoms appear? How long is shedding of viral RNA and replication-competent virus evident in environmental samples taken from volunteer isolation quarters? ).
- The kinetics of building up protective antibodies (i.e. Who among vaccinated and nonvaccinated volunteers develop antibody responses after infection and how long do these last?).
- Do expectancies about health and illness and personality characteristics influence the clinical and immune response of vaccinated and nonvaccinated volunteers?

The information from a CHIM study will benefit society as it may have important consequences for the roll-out of vaccines, and help to prioritize vaccine development or novel treatments. The secondary and exploratory objectives may provide insights that can inform public health responses and clinical practices. And the objectives related to the kinetics of the immune responses and the association with symptoms and shedding may provide further knowledge to help identify individuals 'at risk'.

*The application clearly describes the goals of the project and why these goals cannot be achieved by other means.*

The goal of this study is to determine the infectivity of vaccinated versus unvaccinated individuals by comparing vaccinated and nonvaccinated individuals. These two groups will be exposed to the same viral dose after which a comparative evaluation of the viral kinetics and immune responses to infection with the SARS-CoV-2 virus will be conducted and markers related to protection, infectiousness, and potential for viral transmission will be identified.

Alternative studies are possible. Cohort studies may be a valuable option. Such a study in which symptomatic individuals are followed over time is one possibility. However, this design will not provide sufficient insight into those individuals who experience an asymptomatic infection or those who are pre-symptomatic (do not yet have symptoms but are still infectious). Another possibility is a cohort study in which exposed individuals are followed over time (e.g. the Diamond Princess cruise ship cohort), however, these cohorts are rare. So although a cohort study can provide very important data on possible infectivity of people after vaccination, the number of 'take moments' in these cohorts are always limited and bias related to behavioural changes or clustering of vaccinees might occur. As a result, the kinetics of virus shedding cannot be described in the same detail as in the current proposal. Moreover, studying transmission in a non-vaccinated setting will become more difficult after the vaccination campaigns and a CHIM study will be faster to perform.

Another alternative is a ring vaccination study design. This design may be an option for testing vaccines if the incidence of infections is low. It involves tracing and vaccinating contacts of a confirmed case as well as contacts of the contacts. However, because SARS-CoV-2 is transmitted via a respiratory route and has short incubation period, such a design is not feasible.

A third alternative are animal studies. Key limitations of animals models are that no animal model fully recapitulates all COVID-19 features observed in humans, and that findings such as correlates of protection would require some level of extrapolation or validation in human trials. Furthermore, the immune system of animals differs structurally and functionally from the human immune system, and experience from the search for treatment and vaccines for RSV and HIV indicate that overreliance on animal models should be avoided. Therefore, although valuable, animal model studies cannot provide the ultimate answers to the questions posed by the proposed study.

Finally, ex vivo human cell studies may provide insights into how a SARS-CoV-2 infection affects specific organ and tissue function. Ex vivo studies have been conducted with cells from human lung, intestinal, respiratory tract, conjunctiva and kidney tissue. Although extremely valuable, ex vivo models do not fully recapitulate the complexity of the in vivo immune system, in which immune interactions in other sites are key to a host's immune response. An example of an interaction are the regional lymph nodes which mediate antibody isotype switching or induce T-cell maturation. Furthermore, cell lines may be defective in the expressions of certain genes and gene expression in organoids may vary considerably because of differences in the methods used for differentiation and the composition of growth factors.

CHIM studies fill the gap between animal models and epidemiological studies. In animal studies there is homogeneity within species, however, between species there is a lot of variation in immune response. In epidemiological studies the population is heterogenous, which makes it difficult to compare results. Moreover, asymptomatic infections may not be noticed and there is no data on the participants before infection. CHIM studies have the potential to complement animal studies and epidemiological studies. In CHIMs homogeneity and heterogeneity is balanced. In a small homogenous group of volunteers virus kinetics after a standardized inoculum can be followed frequently over time and in more detail. It provides answers with a different depth of detail than in epidemiological cohort studies, and answers you are not getting otherwise.

*The application describes the necessity and added-value (in Dutch nut en noodzaak) of the development of a SARS-CoV-2 infection model convincingly. In particular, given the changing landscape of vaccine rollout in the Netherlands, the new emerging variants of the virus and the start of an infection model in the UK.*

Approval and use of the first vaccines will not mean the end of the search nor will they be the ultimate solution to the pandemic since the number of confirmed cases of COVID-19 continues to increase around the world, despite the roll-out of the available vaccines. A combination of effective public health measures, vaccines, and treatment options are needed to overcome the pandemic now and prevent new ones in the future. Findings from this proposed project may be used to improve all three aspects. Insight into whether, for example, vaccination of 20- to 30-year-olds reduces virus transmission, and as such ultimately protect the more vulnerable age group, can be used to inform the effective deployment of vaccines. Although there are preliminary indications, the extent to which currently available vaccines prevent the transmission of the SARS-CoV-2 virus by vaccinees is unclear. This model provides an opportunity to come to a comprehensive understanding of the risk of transmission for vaccinated individuals. Furthermore, as phase 3 randomized clinical trials become deemed unethical and unfeasible with the availability of vaccines alternative methods to evaluate the efficacy of candidate vaccines are necessary. CHIMs are an example of such an alternative method.

There are currently two CHIM studies for SARS-CoV-2 conducted in the UK. The first study in the UK focused on finding the virus dose at which infection occurs and the second study looks at natural immunity by exposing COVID-19-experienced volunteers to SARS-CoV-2 virus. A CHIM study with SARS-CoV-2 investigating vaccine-induced protection has not been initiated.

*The application describes the potential use of the model for therapy development and added value to answer scientific questions on COVID-19 which are of sufficient importance to justify exposing healthy volunteers.*

Following the first dose escalation study, new CHIM studies can be designed to answer additional scientific questions on COVID-19. Results of these future CHIM studies could include:

**1) Correlates of protection**

Correlates of protection indicative of preventing mucosal infection can be identified using CHIM. These correlates can then be used to compare the efficacy of first and second generations of vaccines in preventing mucosal infection. Furthermore, once correlates of protection are identified, they can be used as a non-inferiority bridge for vaccines developed using the same platform (e.g. spike-based). In addition, identification of a (vaccine-induced) correlate of protection would provide an enormous boost to the vaccine development community. Such a correlate is critical for the ability to compare different (novel) vaccines against different virus variants of concern. Thanks to their inherent controlled nature, CHIM studies permit comparisons of baseline immune status (antibody levels, cellular immunity, innate immune parameters) with outcome (infected yes/no) and simplify the identification of immune correlates. Similar to the trial currently being performed in Oxford, such CHIM trials could be performed for vaccinated individuals.

**2) Longevity of vaccine-induced protection**

Going forward, with a large part of the worldwide community being vaccinated towards the end of 2021 and beginning 2022, the longevity of protection will become an important question to determine booster vaccination frequency. The lack of an immune correlate of protection currently hampers the evaluation of longevity of protective effects. Therefore, CHIM with SARS-CoV-2 virus can have a critical role to assess the protection status of vaccinees at different timepoints.

**3) Novel variants of concern**

Wellcome Trust and Imperial College have initiated the Good Manufacturing Practices (GMP) production of a “Brazilian” SARS-CoV-2 variant (P.1). This escape variant may be responsible for a second wave of infections in individuals previously infected with the predominant B.1.1.7 variant. It seems likely that as the vaccine coverage increases, novel variants will appear which may escape vaccine immunity. SARS-CoV-2 CHIM studies may provide an easy methodology to study immune escape, infectiousness, and assess cross-variant protection for vaccines.

**4) Novel treatments for COVID-19 and effectivity**

It has been suggested that SARS-CoV-2 CHIM studies may be ideally suited to test the efficacy of novel therapeutics for COVID-19, also targeting early stage of COVID-19 disease. Particularly for prophylactic drugs or biologicals, or therapies which should be provided early in infection, the access to a SARS-CoV-2 CHIM model may expedite testing and help define the clinical use case.

**5) Identification of biomarkers/predictors for COVID-19 disease and transmission**

Biomarkers/predictors for COVID-19 disease and transmission could potentially be identified using CHIM. The inoculation of vaccinated and nonvaccinated healthy, young-adult volunteers with a wild-type SARS-COV-2 virus can lead to the identification of an immune and nonimmune biomarker profile that is associated with clinical and subclinical SARS-CoV-2 infection in vaccinated and nonvaccinated individuals.

**6) Head to head comparison of vaccines**

A CHIM for SARS-CoV-2 can aid in the head-to-head comparison of different vaccines to determine superiority or non-inferiority between vaccines of the first versus second generation. Head to head comparisons of different vaccines are necessary in order to prioritize the development/roll-out process and inform resource reallocation. Results from CHIM studies are more comparable than the results of multiple phase 3 studies.

**7) Natural protection of SARS-CoV-2 infection**

By testing clinical illness and shedding of virus in a challenge/re-challenge study the natural protection of SARS-CoV-2 infection can be assessed, allowing to make better assumptions about herd immunity and correlates of protection.

Gaining more knowledge will help inform public health strategies for disease control. In doing so, we believe that COVID-19–related morbidity and mortality can be reduced or prevented, ultimately saving lives.

CHIM studies are inherently designed to permit close prospective evaluation of the natural history of infections from the moment of infection over time. CHIMs have yielded essential information about infection and transmission, immune response, correlates of protection, and vaccine and drug efficacy in other infectious diseases malaria, cholera, typhoid, schistosoma, and for respiratory viral pathogens such as endemic human coronaviruses, respiratory syncytial virus, rhinovirus, and influenza.

*The application convinces the committee that the way the model is set-up makes it suitable for further research to answer questions on the disease, transmission and/or the efficacy of vaccines or therapies*

If the initial studies are successful, the World Health Organization (WHO) Advisory Group envisions that there may be a need to develop SARS-CoV-2 challenge models with other strains and expand rapidly to other trial centers in order to meet the demand in a very short timeframe. Selection of such sites may be done based on expertise with regards to COVID-19 care and CHIM studies but also the requirement to fully recognize critical capacity issues such as experienced personnel, strict facility engineering controls and rigorous infection control procedures. The researchers and collaborators of this proposed dose escalation study have the expertise and capacity to carry it out safely and successfully.

*Preferably the project team provides evidence of discussions with regulatory agencies that show how data acquired from future CHIM studies will be used to aid clinical development of new vaccines and therapies.*

In vaccine research, the first vaccine against malaria (Mosquirix) approved by the EMA was based on CHIMs and the vaccine VaxChora was registered by the Food & Drug Administration (FDA) on the basis of only CHIM data. The typhoid conjugate vaccine, Typbar TCVR, was granted prequalification by the World Health Organization (WHO) based on data from CHIMs. This prequalification enabled entities such as UNICEF, the Pan-American Health Organization and Global Vaccine Alliance (GAVI) supported countries to procure and supply this vaccine.

In the case of influenza, CHIMs were used to develop the antiviral drug, oseltamivir, and to define the hemagglutination titer, which is a correlate of protection. To date, influenza hemagglutination titer remains the most commonly used parameter to measure protective antibodies against influenza. Similar to the primary endpoint of an influenza controlled infection model, the endpoint of the proposed SARS-CoV-2 infection model, is virological since only a limited number of individuals develop clinical disease. The availability of an (immunological) assay which correlates with protection against the SARS-CoV-2 virus, similar to hemagglutination for influenza, would expedite the SARS-CoV-2 vaccine development field as it offers the possibility of comparing and licensing vaccines based on their immunogenicity.

*The application describes that the model (in particular the way the virus is administered, and the outcome measures) provides answers that can be translated for use in clinical practice. In particular the extrapolation to elderly and high-risk groups must be made clear.*

Data from a CHIM for COVID-19 would provide the opportunity to assess the longevity of responses after vaccination. Such insight would help answer the question as to how long individuals are protected after vaccination and whether vaccine booster doses are needed. This information may inform public health measures and the development of an immunity passport which could permit individuals who are no longer at risk for reinfection to return to work or school and move freely during a lockdown.

The strict inclusion criteria allowing inclusion of individuals between 18- to 30-years of age will limit extrapolation of data to other age groups. However, given the fact that infection rates in this group are currently highest, study findings may still be relevant for public health policy implementation. Moreover, it seems likely that similar effects can be inferred to other age groups.

Given the increased risk of serious disease in the elderly or individuals with co-morbidity, these populations seem less suitable for inclusion in a SARS-CoV-2 study. Questions in this population will therefore have to be answered with a different type of research.

*As the model is intended to be the start of further COVID-19 research in the Netherlands, the application should convincingly describe that other research groups outside the LUMC can make use of the model. Please describe in the application how you will make sure that the model can be used by other research groups, how you will align the model with other Dutch research groups that work on this kind of research and how the knowledge and knowhow will be made available to others in the Netherlands and abroad.*

In the proposed project, we have embedded our commitment to the transfer of knowledge, implementation and perpetuation in several ways. We have established an international steering committee of key stakeholders that will ensure rapid dissemination of study results. Within the steering committee, we have representatives of other (Dutch, UK, and US) academic institutions, the pharmaceutical industry, potential volunteers, RIVM, Long COVID specialists, and other SARS-CoV-2 challenge trial centers. The steering committee will also provide advice to ensure the efficient transfer of knowledge and technology (including the challenge virus) to other SARS-CoV-2 challenge centres; harmonisation of standard operating procedures (SOPs); and integration of this project in vaccine development and deployment.

Many other University Medical Centers (UMCs) in the Netherlands would also qualify as partners in these research endeavors involving CHIMs for SARS-CoV-2. Clearly, real time sharing of data would prevent the duplication of efforts, and we are committed to using the FAIR data point structure of the LUMC. We are also committed to sharing of any expertise, SOPs, or best practices to any qualified site during or after this SARS-CoV-2 CHIM dose escalation trial.

Community engagement and public outreach to inform citizens about the trial design, risks, and goals are key components of performing a controlled human infection study. A communication plan to engage local communities will be drafted. To specifically target Dutch health care professionals and scientists with interest in SARS-CoV-2 challenge studies, free webinars will be hosted to transfer knowledge.

*The development of infection models takes place in an international arena. Preferably the development of the models and the GMP challenge agents, with different variants, takes place in a collaborative effort of the research groups in different countries. Please describe how the proposed model development fits in such a collaborative effort and which collaborations are already in place or being developed. In addition, describe how your group makes use of international experience on COVID-19 challenge studies.*

In order to prioritize the next steps and to choose appropriate study designs, international collaboration with relevant stakeholders is essential. Moreover, there is a need and ethical imperative to share SARS-CoV-2 CHIM data in real time to allow for global coordination and harmonization and avoid duplication. Therefore, we have liaised with other centers that are developing CHIMs for SARS-CoV-2 (Imperial College London, hVivo, and the University of Oxford in the United Kingdom and the National Institute of Health in the United States). We are also collaborating with the international CHIM volunteer advocacy organization 1Day Sooner. The WHO and the Wellcome Trust are leading coordination efforts. We have committed to making the viral challenge strain, this clinical trial protocol and all potential data available to any of these partners at no cost. Furthermore, we have established an international steering committee of key stakeholders that will ensure rapid dissemination of study results. The steering committee will also provide advice to ensure the efficient transfer of knowledge and technology (including the challenge virus) to other SARS-CoV-2 challenge centers; harmonisation of standard operating procedures (SOPs); and integration of this project in vaccine development and deployment.

### **Quality criteria**

*The application and protocol are scientifically of high quality, contain all necessary components and describe the strengths and weaknesses of the model.*

The knowledge gap related to SARS-CoV-2 infection and transmission may be answered with the help of a CHIM. A strength is that CHIM studies can be implemented as an accelerated and focused cohort study to explore vaccine-induced immunity to SARS-CoV-2. Correlates of protection indicative of



preventing mucosal infection can be identified. These correlates can then be used to compare the efficacy of first and second generations of vaccines in preventing mucosal infection. Furthermore, once correlates of protection are identified, they can be used as a non-inferiority bridge for vaccines developed using the same platform (e.g. spike-based).

A weakness of a CHIM is that quarantine is a serious burden on trial participants and boredom is a risk. However, it is difficult to deal with quarantine because of deprivation of liberty and the right that participants have to stop with their participation at any time.

Regardless of mitigation strategies, proper compensation methods for volunteers in case of long-term sequelae or severe disease should be in place. In the Netherlands the “proefpersoonverzekering” does not cover any costs incurred by a risk that the participant has been informed about. In other words, any complication which has been described in the participant information leaflet, will not be covered by insurance. Insurance companies are unwilling to discuss this issue or offer possibilities to expand coverage, as the insurance statements are established on a national level.

This compensation for sequelae needs to be arranged before the study can start. We would need the help from ZonMw and the Ministry of Health, Welfare and Sport to make the appropriate arrangements. In the UK for example, a separate fund has been installed by the government to cover any compensation as result of clinical trial complications.

*In the study maximal possibilities for safety measures for the volunteers and the personnel involved in the study are taken care of, including psychological assessment and support.*

Onward transmission from the trial participants to trial personnel or directly to relatives from trial participants is a potential risk in this study. To minimize risks to the research and hospital staff, those who will come in contact with the volunteers will be vaccinated against SARS-CoV-2. Vaccinated staff will enter wearing full Personal Protective Equipment (PPE) (PAPR masks will not be used as it is not part of the clinical guidelines for treating COVID-19 patients in the Netherlands). Data will be collected electronically so there is no risk of inadvertently spreading the virus by bringing paper case report forms (CRFs) out of a volunteer’s isolation room. Study equipment and sample containers will be disinfected according to SOPs. Ventilation in the isolation rooms will meet infection control requirements. The time staff are in contact with a volunteer will be kept short as possible. Staff at the study center will be monitored for symptoms and tested immediately if they develop symptoms. Doors will be kept closed to prevent spread outside the volunteer quarters. The facility and quarantine SOPs (regarding staff, food, waste etc.) has been inspected, reviewed and approved by a qualified and experienced biosafety officer who has led COVID-19 care at the LUMC throughout the pandemic. Volunteers will be housed individually in rooms that will not mechanically ventilate into other rooms. The distance between various (spacious) rooms with closed doors and individual extraction is also sufficient to prevent contamination from one to another. We believe that it is unnecessarily burdensome for the trial participants and staff to use negative pressure rooms, also this has not turned out to be necessary for regular COVID-19 care.

The facility will be stocked with sufficient PPE to ensure shortages will not occur. Equipment for emergency situations are available on the study site including a full crash cart. Protocols will be in place for initiating advanced care, and the study site has access to a hospital and necessary transport services. Any related serious adverse events (i.e. rated as possible, probable or definite) will be reported within 24 hours. If a serious adverse event occurs, remaining volunteers will be informed and asked if they still consent to participate in the study.

Volunteers will be under close clinical monitoring throughout the study period by experienced clinicians. A multidisciplinary committee will review clinical data daily while volunteers are quarantined as inpatients in order to enable timely intervention with regards to rescue medication and quarantine. At any time during the clinical trial, the committee may deviate from the protocol for treatment or quarantine if deemed necessary for the safety of the volunteer or third party.

The treatment of possible symptomatic COVID-19 cases in the study will take place in accordance with the guidelines applicable in the Netherlands. To ensure that escape medication will be available for the trial volunteers, we will have 1 full 5-day regimen of remdesivir reserved in the LUMC pharmacy for every 4 volunteers inoculated. Prophylactic treatment with antibiotics is currently not recommended. If

necessary, in case of symptomatic COVID-19, the multidisciplinary team will discuss treatment – thrombosis prophylaxis is part of this.

To ensure that volunteers can be transferred to the LUMC at any time during the trial, the investigator will review the regional health care capacity as outlined by the COVID-19 upscaling plan of the National Network for Acute Care (Opschalingsplan COVID-19, Landelijke Netwerk Acute Zorg) with the multidisciplinary committee. This review will take place 10 days before a subgroup will be included into the study (when eligible volunteers are asked to stay in home quarantine). As such, the review will be conducted at periodic intervals. Volunteers will not be inoculated during a “Phase 3” crisis situation where all hospital beds are occupied or when a progression to Phase 3 is expected within 3 to 4 weeks. Should a volunteer from the trial be admitted to the LUMC for escape medication (or other reasons), this volunteer will not be displaced to another hospital because of a shortage of beds. The LUMC Board of Directors and ICU staff have committed to ensuring capacity for trial volunteers.

To minimize risks to society, we have established partnerships with (inter)national stakeholders. We have established quarantine rules and have taken precautions to handle the risk of withdrawals from quarantine, and we will offer volunteers activities for diversions. In addition, we have established a procedure to ensure that a volunteer’s home situation is compatible with home quarantine infection control requirements. If volunteers are in home quarantine, then a study staff member will conduct a home visit in order to monitor the volunteer and perform required tests. With regard to scarce health care resources, we will regularly monitor regional infection dashboards and will not conduct the study during or pending phase 3 crisis situations so that the full capacity of the LUMC will remain available during the peak(s) of any outbreak.

*The study protocol convinces the committee that it is feasible to develop the model in the Netherlands based on the study protocol and associated governance structure.*

The researchers and collaborators of this proposed dose escalation study have the expertise and capacity to carry it out safely and successfully. Researchers at the Leiden Controlled Human Infection Center have experience with developing CHIMs for other pathogens such as malaria, schistosoma and hookworm. Collaborators at the LUMC’s Interdivisional GMP facility, which is the only academic Biosafety Level 3 (BSL-3) facility in The Netherlands, have proven to be capable of producing the virus isolate according to GMP guidelines. Compliance with GMP guidelines is a requirement of European Union and FDA guidelines and a condition for regulatory acceptance. Collaborators, Professor Eric Snijder and Dr. Marjolein Kikkert of the LUMC Department of Virology, have more than 30 years of experience studying the molecular biology and evolution of coronaviruses, and developing new antivirals. The Centre for Human Drug Research (CHDR) as a collaborator has extensive experience in the execution of early phase clinical trials with new drugs or vaccines and the validation of (pharmacological) challenge models, with Dr. Ingrid de Visser-Kamerling of the CHDR as the PI of the beReady protocol, which positions the CHDR to efficiently test new vaccines for COVID-19 in first-in-human studies.

*The model development complies to international guidelines and requirements on challenge studies, such as those from the WHO.*

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (version 2013) and in accordance with the WMO (Medical Research Involving Human Subject Act; in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen), WHO key criteria for ethics of SARS-CoV-2 challenge studies, applicable International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (ICH-GCP) Guidelines, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) COVID-19 regulations, and applicable laws and regulations.

The WHO guidance recommends the prioritization of individuals with a high background risk. Background risk is associated with age, co-morbidities, behavior (number of social contacts, housemates, job-related risk such as health care workers) and ethnicity. Given the value of diversity and equity, it does not seem reasonable to select based on ethnicity. Co-morbidities will pose an unacceptable risk for participants, whereas the selection of individuals with multiple housemates will pose an unacceptable third-party risk to these people. We did consider selecting health care workers preferentially, however, given the shortage of health care staff in these times of crisis, we believe that it

is not acceptable to select them preferentially as they perform essential jobs that cannot be carried out remotely. Therefore, we have decided to refrain from preferential selection of individuals with a high background risk.

During quarantine, volunteers will be isolated in individual quarters. The volunteers' quarters will not be pressure-controlled as advised by the WHO expert panel, but will follow the biosafety regulations as required for COVID-19 patient care to ensure that the SARS-CoV-2 virus will not spread outside of the facility or to nursing staff.

When volunteers consent to join the study, they will be asked to sign two duplicate statements of informed consent that meets the requirements of local regulations; ICHGCP guidelines; Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) requirements, where applicable; and the MREC or study centre.

All records and document pertaining to the conduct of this study will be retained by the investigator for 15 years after the completion of the study, unless a longer period is required by applicable regulations, ICH-GCP guidelines, institutional policies or the Sponsor.

*The application describes how the project fits in with the harmonisation of assays within the ongoing vaccination studies in order to be able to compare data.*

We have adapted our dose escalation design to include the same starting dose as the UK consortium. Activities to harmonize the procedures between the two UK studies and our potential study are currently ongoing and led by the Wellcome Trust. In order to compare and pool our data on virological and immunological endpoints with that of the UK and future CHIM studies, we will, wherever possible, use assays that have been harmonized or externally validated. Also, we will perform assays in "batch" to reduce assay variability. Serological assays for anti-S and anti-N SARS-CoV-2 protein assays are externally validated, and a harmonized total Ig SARS-CoV-2 assay that will be used is harmonized with the Sanquin Blood Supply Foundation (Stichting Sanquin Bloedvoorziening). Cellular assays will be also be harmonized with ongoing vaccine studies in The Netherlands; the harmonization process for T cell assays will be led by Mirjam van Heemskerk who is the LUMC's primary contact for the Harmony group. Furthermore, standardized and validated psychology assessment tools will be used to enable comparison and pooling of data with future CHIM studies.

The UK consortium of the Imperial College of London, hVIVO, and the University of Oxford have started a set of SARS-CoV-2 CHIM studies involving a wide array of previously exposed individuals (short and long periods after exposure). The results of our proposed dose-escalation study may be used immediately to inform the dose that needs to be used in such studies and thus, expedite their execution.

---

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

ZonMw stimuleert  
gezondheidsonderzoek en  
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
info@zonmw.nl  
www.zonmw.nl