

Wederhoor, dossiernr. 50-56300-98-250

Virus neutralisatie test op biologisch inperkingsniveau 1 (VNT-ONE)

B.2020.016A3

2.2.

- *Aanname is dat ML-I labs eenvoudig gebruik kunnen maken van VNT-ONE maar neutralisatie testen en virus infecties vergen nog steeds veel expertise en die is niet altijd aanwezig bij ML-I labs itt ML-II en ML-III labs. RE: Virus neutralisatie testen kunnen niet uitgevoerd worden zonder levende cellen. Getraind routine personeel op minimaal MLO niveau met celkweek-expertise volstaat. Het project levert uitvoerige SOPs op die implementatie zullen vergemakkelijken.*
- *In objective 1 wordt automatisering onderzocht maar details missen hoe dit aangepakt gaat worden. RE: VNT-ONE bestaat grotendeels uit pipetteerstappen die zullen worden uitgevoerd door een pipetteerrobot bij WUR, waarbij in de laatste stap een luminometer wordt ingepast (begroot).*
- *Geen preliminary data aanwezig over virus en neutralisatie. Er zijn al verschillende lentivirussen met SARS-CoV-2 pseudotyped envelope aanwezig dus onduidelijk waarom nog geen baculovirus is gemaakt om prelim data te genereren. RE: Onze preliminary data bevestigen dat SARS-CoV-2 spikes aan het baculovirus oppervlak gepresenteerd worden. We hebben ook aangetoond dat deze spikes worden herkend door humane covid-19 sera verkregen via EMC en Isala.*
- *Validatie wordt met serum patiënten gedaan, echter hierbij kan alleen verdunning serum vergeleken worden bij neutralisatie. Gebruik van neutraliserende specifieke antilichamen (gezuiverd) zou veel beter zijn om de virussen echt te kunnen vergelijken. RE: Mee eens. Monoclonale antilichamen van onderzoeksgroepen in Utrecht en Amsterdam zijn aangevraagd. EMC en RIVM genereren geïmmortaliseerde SARS-CoV-2 memory B-cellen, de antistoffen zijn beschikbaar voor dit project.*
- *Kennisoverdracht is erg summier. RE: VNT-ONE heeft een simpele doelstelling en maakt gebruik van standaard technieken, waardoor de kennisoverdracht niet complex is. De methodes worden open access gepubliceerd en uitgebreide SOPs (NL/ENG) worden beschikbaar gesteld.*

3.2.

- *Relevantie blijft onduidelijk omdat neutralisatie testen door gespecialiseerde labs worden uitgevoerd. de vraag is of andere labs ook op ML-I dit willen uitvoeren (vergt toch veel aanpassing/expertise). RE: zie reactie op eerste punt 2.2.*
- *Kennisbenutting is erg summier en implementatie ook dus hoe wordt gewaarborgd dat VNT-ONE inderdaad uitgerold wordt in Nederland? wie zijn de stakeholders die dit willen gebruiken? RE: Uitrol van VNT-ONE kan met de huidige partners zeer goed worden vormgegeven. De strategie is om VNT-ONE eerst te valideren om vervolgens met diverse partijen, waaronder ZonMw, EMC, RIVM de test voorzien van goede instructies gefaseerd aan te bieden aan stakeholders onder de vele COVID-19 laboratoria in Nederland, waaronder ook bloedbank Sanguin. Een 'external quality assessment exercise' door RIVM zal de kwaliteit van de implementatie borgen. Daarnaast kan de test ook internationaal aangeboden worden via het WHO netwerk van SARS-CoV-2 referentie laboratoria (waaronder EMC en RIVM) en het in oprichting zijnde EU/EEA COVID-19 lab netwerk van de ECDC (ECOVID-LabNet). Standaardisatie van functionele antistof bepalingen is het doel van een WHO werkgroep gericht op het meten van vaccinatie respons (diermodellen, evaluatie van fase 1 en 2 trials). Dit zal een extra validatie van VNT-ONE tegen andere functionele assays borgen.*

B.2020.016A4

2.2.

- *Het is niet helemaal duidelijk in hoeverre het verspreiden van deze test binnen Nederland onderdeel is van dit project. Het lijkt buiten dit project te vallen, maar het zou goed zijn om dit binnen dit project tenminste goed voor te bereiden. RE: Het verspreiden van VNT-ONE is na de ontwikkeling inderdaad*

belangrijk en kan met de huidige partners zeer goed worden vormgegeven. Zie opmerkingen hierboven. Is feitelijk core business bij RIVM als onderdeel van nationale verantwoordelijkheden.

- Daarnaast is de validatie alleen op de immuniteit gericht. RE: Klopt, hier is ook het grootste 'knowledge gap'. Met bestaande routine serologische tests kan functionaliteit van de immuunrespons echter niet direct worden gemeten, met VNT-ONE wel.
- Het is belangrijk om de betekenis voor individuele (ex)patiënten meer wordt meegenomen. RE: Individuele PCR tests worden nu uitgevoerd door de GGD en zorginstellingen om virus vast te stellen bij een vermoedelijke infectie. VNT-ONE kan parallel lopen met individuele serologische tests en direct meerwaarde bieden voor ex-patiënten (wie heeft infectie doorgemaakt? wie is er immuun?).

3.2.

- Het is niet helemaal duidelijk of dit de enige manier is om het doel te verwezenlijken, of dat er alternatieven zijn. RE: De enige manier om een beter inzicht in mogelijke immuniteit te verkrijgen is om neutraliserende antilichamen te meten. Dit kan met SARS-CoV-2 (ML-III), met VSV- of lentivirus-gebaseerde pseudotypes (ML-II) of met VNT-ONE (ML-I).
- Omdat er maar een centrum expertise heeft met baculovirus is de borging op dit niveau beperkt. RE: EMC heeft een zeer brede, algemeen virologische expertise waaronder ook baculovirus werk.
- Er wordt in het project niet benoemd in hoeverre de resultaten relevant zijn voor alle leden van onze diverse samenleving. RE: Dat hadden we explicieter kunnen maken. De meerwaarde zit in het feit dat inzichtelijk wordt gemaakt welke percentage van de populatie waarschijnlijk immuun is. Dit is van groot belang voor het zo efficiënt en vrij mogelijk inrichten van de samenleving, op alle niveaus en voor alle bevolkingsgroepen, tijdens en na corona.

B.2020.016A5

2.2.

- In het PvA mis ik aandacht voor de juridische implicaties van gebruik van retrospectieve patiënt gegevens en materiaal. Een informed consent en AVG en WGBO compliance. RE: Alle sera die gebruikt worden voldoen aan de juridische randvoorwaarden voor het afnemen van patiëntmateriaal. EMC heeft een COVID patiënten cohort, aan wie toestemming is gevraagd voor gebruik van biologisch materiaal voor onderzoek. Een biobank is beschikbaar.
- Een datasteward moet zsm worden toegevoegd en geraadpleegd. RE: Mee eens, dat zullen we zsm doen en daarvoor is ook budget opgenomen.
- Powerberekeningen zijn afwezig. RE: Het valideren en doorontwikkelen van een virus-neutralisatie is meer kwalitatief dan kwantitatief. Een powerberekening is derhalve minder noodzakelijk.

3.2.

- De participerende centra zijn toeleveranciers van patientdata en materiaal. Alleen de WUR heeft inhoudelijke expertise. RE: EMC en RIVM zijn beiden expertise centrum coronavirus onderzoek en hebben uitgebreide en jarenlange expertise op het gebied van diagnostiek ontwikkeling en implementatie. EMC heeft de eerste covid-19 serologische assays ontwikkeld, en heeft ervaring met pseudotype assays. RIVM heeft multiplex serologische platforms ontwikkeld (micro-array en luminex-based) voor onderzoek in humane cohorten en experimentele diermodellen.
- Ik zie nog niet hoe de methode snel in praktijk gebracht kan worden. RE: Een plan op detail niveau voor uitrol naar de praktijk kan met de huidige partners zeer goed worden vormgegeven.

4.1.

- Ik vind dat de lab kosten redelijk laag zijn. RE: We hebben reële personeelskosten opgevoerd en 30% hogere consumables dan gebruikelijk.
- Geen kosten voor dataopslag en borging meegenomen. RE: Er worden geen grote databases met gegevens aangelegd, dat is pas relevant nadat VNT-ONE wordt uitgerold. Stakeholders kunnen gebruik maken van bestaande dataopslagsystemen. Kosten voor data stewardship zijn opgenomen.