

Webpagina vaccin tegen COVID-19

1. Titel: De ontwikkeling van vaccins tegen COVID-19.

2. Inleiding:

Nu het SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) zich over alle continenten heeft verspreid lijkt het onmogelijk het virus uit te roeien, zoals in 2003 lukte met het eerste SARS-virus. Wat rest is om de verspreiding van het virus te vertragen. Hiervoor hebben overheden wereldwijd vergaande maatregelen genomen. Tot op heden blijken deze zeer effectief te zijn. Echter hebben ze ook een groot nadelig effect op het dagelijkse leven, zowel op sociaal vlak als op economisch vlak.

Een van de geopperde methoden om de circulatie van het virus terug te dringen is doormiddel van groepsimmunitet. Deze treedt op als rond de 60% van de bevolking immuun is voor het virus. Echter, half april 2020 bleek slechts ca 3% van de Nederlandse bevolking antilichamen tegen het virus te hebben. De uitbraak tot dan toe gaf al een enorme belasting van de zorg en ging gepaard met significante sterfte. De genomen maatregelen waren zeer effectief in het inperken van viruscirculatie, maar geven aanzienlijke economische schade en vertragen daarnaast de opbouw van groepsimmunitet. Het eventueel verder loslaten van de inperkende maatregelen zal naar verwachting weer een hogere druk geven op het zorgsysteem en leiden tot aanzienlijke sterfte.

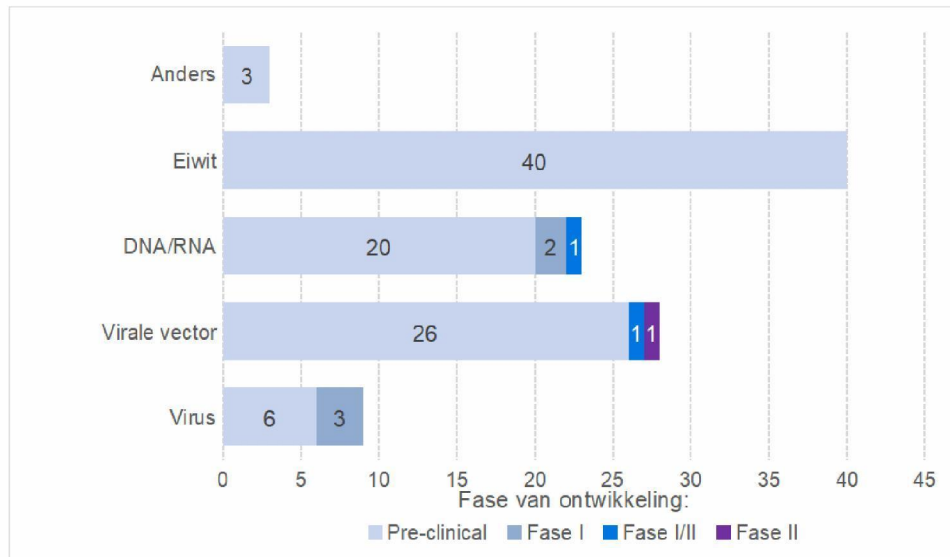
Dit dilemma geeft de complexe situatie weer in Nederland maar ook in de rest van de wereld. Hierdoor is de hoop gevestigd op een vaccin tegen COVID-19. Het is de enige oplossing waarbij alle maatregelen teruggedraaid kunnen worden zonder negatieve impact op de zorg en sterfte. Op dit moment zijn er tientallen vaccins in ontwikkeling. Maar de vraag die iedereen bezighoudt is wanneer ze beschikbaar komen en voor welke doelgroepen. Op deze website houden we bij aan welke vaccins wordt gewerkt, wat de koplopers zijn en wanneer er voldoende aantallen vaccins verwacht kunnen worden. Daarnaast geven we achtergrondinformatie over vaccinontwikkeling in het algemeen en het meten van bijwerkingen en werkzaamheid van vaccins. De informatie wordt elke maandag, of bij een bijzondere gebeurtenis geactualiseerd.

De KNVM (Koninklijke Nederlandse Vereniging voor Microbiologie) wil als wetenschappelijke organisatie gefundeerde informatie te geven, onafhankelijk en zonder commerciële invloed.

3. Welke vaccins zijn in ontwikkeling?

De WHO (Wereld Gezondheid Organisatie) houdt dit bij. Op 30 april 2020 werd er aan 102 vaccinkandidaten gewerkt. Acht daarvan worden al in de mens getest ¹. Om hoeveel vaccins het gaat alsook hun type/platform en de fase waarin ze zich bevinden staat weergegeven in Figuur 1.

¹ <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>



Figuur 1. Pijplijn van COVID-19 vaccins, het type vaccin en de fase van ontwikkeling. Stand van zaken 30 april 2020.

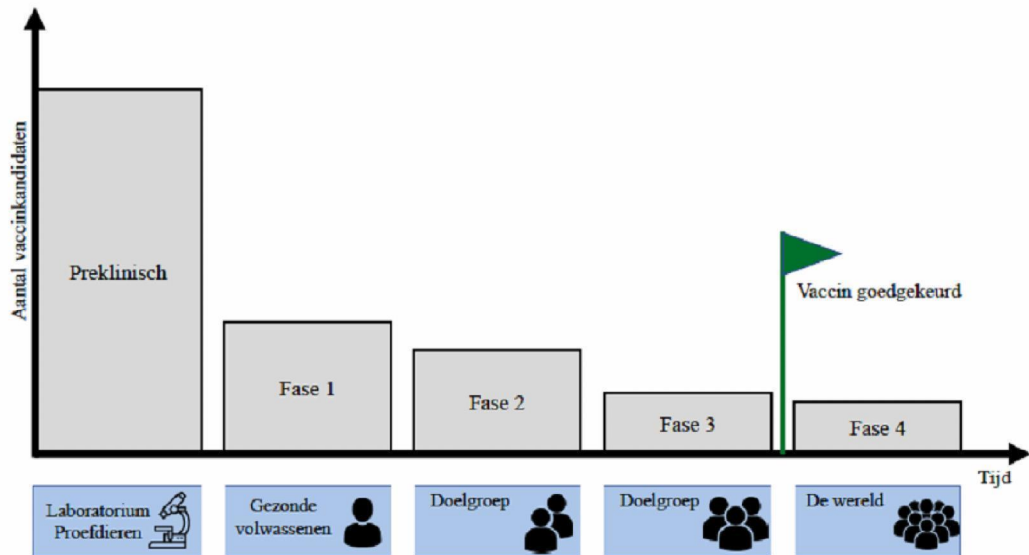
4. Hoe verloopt vaccinontwikkeling voor een virusziekte?
 Vaccinontwikkeling is een stapsgewijs proces (Figuur 2). De eerste stap is om een vaccin te ontwerpen. Volgens de klassieke methode gebeurt dit op basis van het hele virus, hetzij als levend verzwakt virus, hetzij na een behandeling om het virus te inactiveren. Deze geïnactiveerde vaccins worden hier niet nader besproken. Ze kunnen alleen in productiefaciliteiten worden gemaakt waaruit virussen niet kunnen ontsnappen (BSL-3) en hier bestaan er zeer weinig van.

Een nieuwere methode is om alleen specifieke componenten van het virus te gebruiken. Deze worden gekozen op grond van alle beschikbare gegevens over het virus, het infectieproces en hoe het immuunsysteem bescherming opbouwt. Hierna worden de vaccins getest met behulp van laboratoriumstudies. Als er een diermodel beschikbaar is wordt een veelbelovend vaccin hierin getest. De dieren worden gevaccineerd en daarna besmet met het virus om te zien of ze beschermd zijn.

De volgende stap is het produceren van de eerste hoeveelheid vaccin en het testen hiervan in de mens. Dit zogenaamde klinisch onderzoek verloopt in drie fases. In fase 1 wordt het vaccin getest op veiligheid in enkele tientallen gezonde vrijwilligers. Als de signalen uit deze studie op groen staan volgt fase 2 onderzoek. Dit vindt plaats in een grotere groep mensen uit de later te vaccineren bevolking. Er wordt meer informatie over de veiligheid verzameld. Daarnaast wordt er gekeken of, en hoe het immuunsysteem op het vaccin reageert. Dit om een voorspelling te kunnen maken over de werkzaamheid.

Het echte bewijs voor veiligheid en werkzaamheid komt van fase 3 studies. Hierin wordt in een bevolking waar het virus circuleert het aantal ziektegevallen in

gevaccineerde personen (meestal duizenden) vergeleken met dat in mensen die het vaccin niet kregen. Alle resultaten van de klinische studies en de productiemethode van het vaccin worden zorgvuldig vastgelegd en dan aangeboden aan 'de regulatoire autoriteit' die beslist of het vaccin toegelaten wordt. Omdat de verschillende stappen na elkaar moeten worden uitgevoerd duurt vaccinontwikkeling lang, in de praktijk tot wel 24 jaar.



Figuur 2. De stadia in de ontwikkeling van een vaccin. Van alle vaccinprojecten slaagt uiteindelijk ongeveer een zesde.

5. Hoe kunnen we vaccinontwikkeling drastisch versnellen²?

De uitbraak van SARS in 2003 zorgde ervoor dat we veel bewuster werden van de gevaren van nieuwe virusuitbraken. Er zijn immers honderdduizenden virussen in dieren die mogelijk kunnen overspringen naar de mens met onvoorspelbare gevolgen³. Concrete acties bleven echter uit. Die kwamen er pas na de uitbraak van Ebola in West-Afrika in 2013. De WHO ontwikkelde een strategie⁴, maar belangrijker was de oprichting van CEPI (the Coalition of Epidemic Preparedness Innovations). CEPI werd als publiek-privaat partnership opgericht tijdens het World Economic Forum van 2017⁵. Inmiddels wordt CEPI financieel gesteund door een groot aantal landen, sinds kort ook door Nederland, en heeft op dit moment 765 miljoen US\$ beschikbaar.

CEPI heeft uit de vele initiatieven om een vaccin te ontwikkelen 8 veelbelovende kandidaten geselecteerd en fondsen beschikbaar gesteld om deze verder te

² Zie Q&A voor meer informatie over het versneld ontwikkelen van een COVID-19 vaccine

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570460/>

⁴ www.who.int/blueprint/en/

⁵ <https://www.weforum.org/events/world-economic-forum-annual-meeting-2017/sessions/cepi-a-global-initiative-to-fight-epidemics>

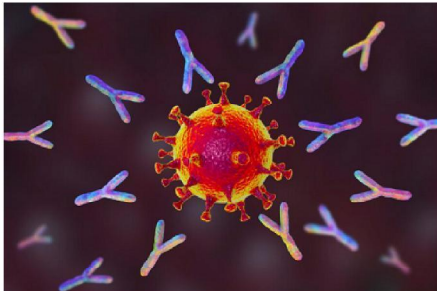
ontwikkelen ⁶.

6. Wat is een vaccinplatform?

Een belangrijke innovatie in vaccinontwikkeling, die sterk gesteund wordt door CEPI, is het gebruik van 'platform technologies'. Het idee achter een vaccinplatform is om dezelfde bouwstenen 'platforms' te gebruiken voor meerdere vaccins. Per vaccin is dan het ingebrachte antigeen (het deel van het virus dat bescherming opwekt) de enige variabele. Wanneer de veiligheid van het platform bekend is zal elk volgend vaccin dat gebruik maakt van hetzelfde platform minder veiligheidstoetsen hoeven te ondergaan. Dit zal de ontwikkeling en goedkeuring van het vaccin versnellen.

7. Waar richten vaccins tegen COVID-19 zich op? Welke platforms worden gebruikt?

De vaccins die het verst in de ontwikkeling zijn gevorderd richten zich op een oppervlakte-eiwit van het virus het, spike eiwit. Dit eiwit speelt een sleutelrol bij het binnendringen van cellen. Het idee is dat antilichamen tegen het spike eiwit dat verhinderen (Zie figuur 3).



Figuur 3. Virusneutralisatie door antilichamen. De rode spike eiwitten zijn goed zichtbaar.

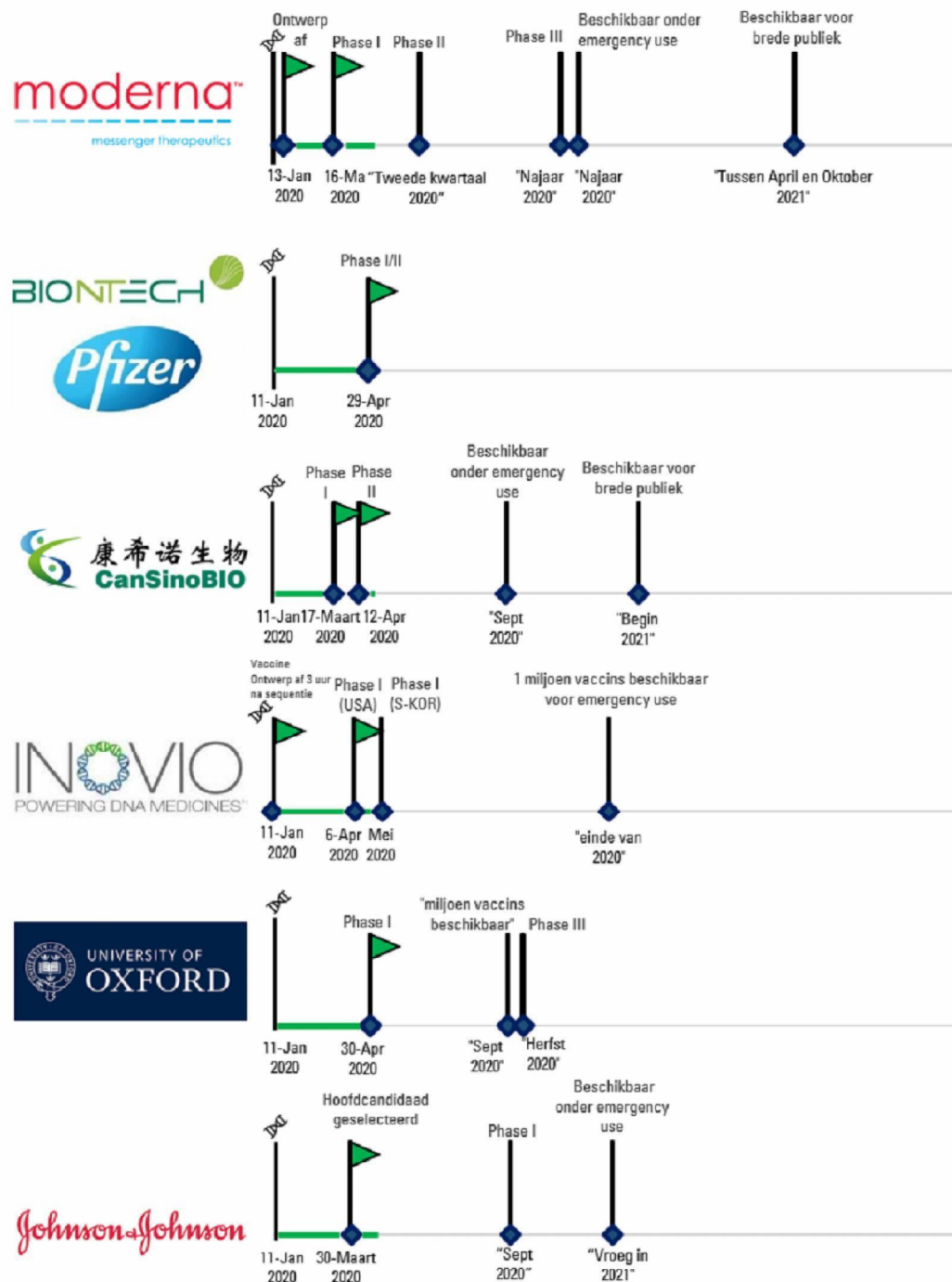
Het eiwit, of relevante deel ervan, kan op verschillende manieren worden geproduceerd, zonder dat er met infectieus virus hoeft te worden gewerkt:

- a. Via het adenovirusplatform. Dit is een bewezen technologie die eerder vaccins tegen Ebola opleverde. Dit platform vereist wel grootschalige en dure productiefaciliteiten, die voor een deel nog in aanbouw zijn.
- b. Via DNA-vaccins. Aan deze vaccins wordt al sinds de 90-tiger jaren gewerkt. Ze berusten op de ontdekking dat na inspuiten van DNA, in dit geval coderend voor het spike-eiwit, het eiwit door het menselijk lichaam wordt aangemaakt en daarna het immuunsysteem afweert tegen dit eiwit ontwikkelt. Voordelen zijn korte ontwikkelingstijden en snelle opschaalbare productie. Op dit moment zijn er nog geen DNA-vaccins op de markt.
- c. Via RNA-vaccins. Deze bestaan uit boodschapper RNA dat door het lichaam wordt vertaald naar het antigeen. Een nieuwe, veelbelovende techniek, met

⁶ CEPI has worked to initiate eight COVID-19 vaccine development projects with [Curevac](#), [Inovio Pharmaceuticals](#), [Moderna](#), [Novavax](#), [The University of Hong Kong](#), [The University of Oxford](#), [The University of Queensland](#) and a consortium led by [Institut Pasteur](#).

vergelijkbare voordelen als DNA-vaccins. Maar er is nog geen RNA-vaccin op de markt.

8. Wanneer begon de ontwikkeling van het coronavirusvaccin?
Snel na de uitbraak van SARS-CoV-2 werd de genetische code ervan bepaald door Chinese onderzoekers. Deze onderzoekers deelden deze code op 11 januari 2020. Dit wordt gezien als het startsein van vaccinontwikkeling.



Figuur 3: De tijdlijnen van de koplopers in de ontwikkeling van vaccins tegen COVID-19 en de productie daarvan. De tijdlijnen starten op het moment dat China de RNA-volgorde van SARS-CoV-2 deelde op 11 Januari. De vlaggen beschrijven reeds gestarte activiteiten. Vlaggenposten zonder vlag beschrijven wanneer de volgende stappen gepland staan. De geplande data staan eronder vermeld. Laatste update: 30 april 2020.

Moderna (USA)

Methode

Voor de COVID-19 pandemie was het Amerikaanse Moderna al ver met de ontwikkeling van een vaccin tegen een ander coronavirus, MERS. Deze ervaring kon gebruikt worden voor een COVID-19 vaccin. Binnen twee dagen na het publiceren van de genetische sequentie door Chinese onderzoekers had Moderna zijn vaccin, mRNA-1273, ontworpen. Zoals de naam aangeeft is dit een mRNA vaccin.

In samenwerking met de Amerikaanse overheid begon Moderna al op 16 maart met de eerste klinische studie. Dit kon zo vroeg doordat dierstudies achterwege konden blijven en direct begonnen kon worden met de fase 1 studie ⁷.

Uitgaande van de voorspellingen van Moderna zal het bedrijf al dit najaar starten met de fase 3 klinische studies. Ook zal het bedrijf dan al vaccins beschikbaar kunnen maken onder de zogenaamde emergency status aan bevolkingsgroepen die een verhoogde kans hebben op infectie zoals zorgmedewerkers. Zie ook: Wanneer is er een vaccin? Hieronder.

BioNtech (DE)

Het Duitse BioNtech ontwikkelt al langer mRNA vaccins voor zowel kanker als infectieziekten. Deze ervaring wordt nu ingezet voor het ontwikkelen van een vaccin tegen COVID-19. Het bedrijf werkt samen met een van de grootste vaccinontwikkelaars van e wereld, Pfizer. In samenwerking met Pfizer heeft BioNtech vier vaccin kandidaten in ontwikkeling die gebruik maken van twee verschillende mRNA vaccintechnieken ⁸.

Op 22 april kreeg BioNtech het groene licht van de Duitse autoriteiten voor de fase 1/2 studies en een week later op 29 april kregen de eerste proefpersonen hun eerste dosering. Hiermee is het het eerste Europese bedrijf dat een vaccin in de mens test. Tot op heden heeft het bedrijf geen informatie vrijgegeven over wanneer het verwacht te kunnen beginnen met de fase 3 studies.

CanSino Biological (CN)

Het Chinese CanSino Biological was het eerste bedrijf dat een Ebolavaccin ontwikkelde voor de Chinese markt. Dit was op basis van een welbekend adenovirus platform. Ditzelfde platform gebruikt het bedrijf nu voor een vaccin tegen SARS-CoV-2.

In samenwerking met het Chinese Institute of Biotechnology begon CanSino al op 16 maart met een fase 1 klinische studie, een dag na Moderna. Later, op 12 april, was het de eerste die begon aan de fase 2 klinische studies. Door het gebruik van een erkend platform, in combinatie met de goede samenwerking met de Chinese overheid zou het bedrijf een van de eerste een COVID-19 vaccins op de markt kunnen brengen. Een vertragende factor kan zijn dat COVID-19 in China weinig meer voorkomt, en men dus naar het buitenland moet gaan voor effectiviteitsstudies.

⁷ <https://www.statnews.com/2020/03/11/researchers-rush-to-start-moderna-coronavirus-vaccine-trial-without-usual-animal-testing/>

⁸ <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-pfizer-announce-regulatory-approval-german>

Inovio Pharmaceuticals (USA)

Net zoals Moderna had het bedrijf al een vaccin in ontwikkeling tegen het andere coronavirus MERS. Gebruikmakend van hetzelfde DNA platform had het bedrijf al binnen drie uur na het ontvangen van de genetische sequentie van SARS-CoV-2 een vaccinkandidaat ontwikkeld. Een record.

Inovio begon al op 6 april met zijn fase 1 studie in Amerika, en verwacht snel een andere te kunnen starten in Zuid Korea. Het bedrijf heeft al duizenden vaccindoses geproduceerd, en verwacht er voor het einde van het jaar al een miljoen te hebben. Deze kunnen potentieel onder emergency use verdeeld worden.

University of Oxford (UK)

De universiteit van Oxford is de enige academische instelling in het lijstje van meest veelbelovende kandidaten. De snelheid waarmee het bedrijf nu het COVID-19 vaccin ontwikkelt is te danken aan eerder werk aan een vaccin tegen MERS, maar ook door goede voorbereiding op een pandemie⁹. De universiteit maakt gebruik van een adenovirus platform.

Met behulp van financiering van de Britse overheid begon de universiteit op 30 april met de fase 1/2 studie. Al in September verwacht de universiteit een grote hoeveelheid vaccins beschikbaar te hebben voor gebruik onder emergency use. Hiervoor werkt het samen met meerdere vaccine producenten waaronder het Nederlandse Halix, maar ook met 's werelds grootste vaccinproducenten, het Serum Institute of India en AstraZeneca. Dit laatste bedrijf heeft aangegeven 5.1.1c vaccins te maken voordat uit de klinische studies blijkt dat het veilig en effectief is. Hiermee neemt het bedrijf een groot risico, maar zullen er ook veel vaccins klaarstaan als het vaccin op de markt komt.

Johnson & Johnson

Het in Nederland gevestigde Janssen, dat onderdeel is van farmaceut Johnson & Johnson (J&J) zet groots in op een SARS-CoV-2 vaccin. In samenwerking met de Amerikaanse overheid investeert J&J meer dan een miljard USD. Het bedrijf maakt gebruik van zijn adenovirus platform waarmee het eerder succesvol een vaccin op de markt bracht tegen Ebola.

Janssen verwacht in september 2020 de eerste klinische tests uit te voeren met zijn vaccin. Gebruikmakend van de aanzienlijke vaccin productiecapaciteiten van J&J, en in samenwerking met andere producten verwacht het bedrijf op termijn meer dan een miljard vaccins te kunnen produceren. Andere deelnemers in de race naar een vaccin tegen COVID-19 voorspellen eerder hun vaccin op de markt te kunnen brengen. Maar de kans is groot dat niet alle vaccins die nu in ontwikkeling zijn de klinische studies zullen overleven en dat de productie ervan niet groot genoeg zal zijn om aan de wereldwijde vraag te kunnen voldoen. Hierdoor zal er een grote vraag kunnen zijn naar de miljard vaccins van J&J.

⁹ <https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/oxford-university-tria-coronavirus-vaccine-covid-news/>

9. Wanneer komt er een vaccin beschikbaar?

Als onderdeel van de klinische studies worden verschillende COVID-19 vaccins nu al ingespoten bij vrijwilligers. Echter dit gebeurt op zeer kleine schaal.

Het eerste moment dat vaccins op grote schaal verspreid zullen worden is als overheden een vaccin een zogenaamde emergency status toewijzen. Hierbij kan het vaccin dan toegediend worden aan bevolkingsgroepen die een verhoogde kans hebben op infectie zoals zorgmedewerkers. De universiteit van Oxford en Moderna verwachten onder dit regime aankomende herfst het vaccin al aan miljoenen toe te dienen.

Maar vaccins zullen tijdens de emergency use periode nog niet de uitgebreide fase 3 klinische studies doorlopen hebben die verifiëren dat het veilig en effectief is. Pas als deze uitgevoerd zijn kan een vaccin dan geregistreerd en toegelaten worden op de markt. Dit is het moment dat een vaccin beschikbaar komt voor het brede publiek. Verschillende producenten verwachten dat hun vaccin in het begin van 2021 op de markt komt. Overigens moet er steeds rekening gehouden worden met de mogelijkheid van zeldzame bijwerkingen. Bijwerkingen die 1:100.000 voorkomen zullen niet opgemerkt worden in fase 3 studies. Het is daarom zaak na introductie van de vaccinatie bijwerkingen goed te registreren en in een centrale database op te slaan (fase 4 studies).

Een tweede beperking is dat op het moment dat een vaccin op de markt komt, de gehele wereld er toegang tot wil krijgen. Het is niet te verwachten dat de vaccinontwikkelaars direct aan deze vraag kunnen voldoen. Normaliter duurt het meerdere jaren om een vaccinproductiefaciliteit op te zetten¹⁰. Er zijn projecten opgestart om productie te versnellen, zoals het herinrichten van de productiecapaciteiten van een van 's wereld grootste vaccinproducenten Sanofi¹¹. Ook zijn mRNA en DNA vaccins makkelijker te produceren, alhoewel er hiervoor nog wel grootschalige, gecertificeerde productiefaciliteiten gebouwd moeten worden.

Het is daarom goed dat er meerdere vaccins komen die de eindstreep halen.

10. Redactie site:

5.1.2e en 5.1.2e redigeren deze site. Ze worden daarin bijgestaan door een redactieraad van vaccinspecialisten¹²

11. Vragen en opmerking over deze site zijn welkom bij 5.1.2e @knvm.org

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518734/>

¹¹ <https://www.fastcompany.com/90495446/this-company-is-preparing-to-manufacture-100-million-doses-of-covid-19-vaccines>

¹² Deze bestaat uit 5.1.2e Prof. Willem van Eden, Prof. Anke Huckriede, Prof. 5.1.2e 5.1.2e en 5.1.2e