



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

Datum

15 mei 2020

Ons kenmerk

Behandeld door

5.1.2e 5.1.2e
Centrum IIV, Cib, RIVM
5.1.2e@rivm.nl

Bijlage(n)

VWS projectgroep xxxxx

memo

5.1.2e en 5.1.2e m.b.t. COVID-19
vaccins in ontwikkeling

Deze notitie beschrijft en prioriteert kansrijke initiatieven op het gebied van COVID-19 vaccins in ontwikkeling. Aanvullend bevat deze notitie een korte typering van de in Nederland aanwezige (productie)faciliteiten. Deze analyse draagt bij aan de impuls vaccinontwikkeling van het kabinet en de daarbij op te stellen investeringsstrategie. Daarnaast biedt het de basis voor de gesprekken die 5.1.2e vaccinontwikkeling zal voeren met koplopers.

Samenvatting/leeswijzer

Wereldwijd zijn er op dit moment 110 COVID-19 kandidaat vaccins in ontwikkeling die verschillende vaccin types zoals levend verzwakt of geïnactiveerd heel virus, virale vector, eiwit en DNA/RNA-vaccins (tabel 1, WHO 11 mei 2020). Van deze 110 kandidaat vaccins worden er inmiddels 8 in de mens getest. In achtereenvolgende drie klinische fasen wordt beoordeeld of kandidaat vaccins veilig en/of effectief zijn. In deze memo gaan we op basis van dit huidige landschap van kandidaat COVID-19 vaccins na wat de te verwachten werkzaamheid zal zijn, op grond van vaccintype en het precieze ontwerp.

In het eerste deel van de memo bespreken we de verschillende COVID-19 kandidaat vaccins per type/technologie platform, de bijbehorende verwachte werkzaamheid, en onderliggende immunologische kenmerken. Voor een nadere beschouwing over de werking van het immuunsysteem en de belangrijkste kenmerken van de verschillende verdedigingslijnen wordt verwezen naar de annex. Hierna volgt uitgebreidere informatie over de COVID-19 kandidaat vaccins die inmiddels in de mens getest worden, inclusief informatie met betrekking tot beschikbaarheid en een indicatie van de bijbehorende tijdslijnen. Het is verder nog van belang om te weten dat de kans dat een kandidaat vaccin de eindstreep van toelating tot de markt haalt, beperkt is. Van kandidaten voor infectieziekte gerelateerde vaccins die in fase 1 klinische studies zijn getest is dat 33%, en voor vaccins die fase 1 studies succesvol doorlopen hebben en in fase 2 klinische studies zijn getest neemt dit percentage toe tot 42%. Deze percentages zijn beduidend hoger dan voor geneesmiddelen, maar ook voor vaccins geldt dus dat de meerderheid de eindstreep niet haalt.

Op basis van zowel werkzaamheid als beschikbaarheid schatten we in dat het kandidaat vaccin van Oxford op dit moment het meest veelbelovende vaccin is. Gevolgd door de kandidaat vaccins van CanSino en Janssen, die een vergelijkbare verwachte werkzaamheid hebben. Van het CanSino vaccin is het echter niet duidelijk wat de productiecapaciteit is en wanneer het vaccin beschikbaar zal zijn. De RNA/DNA-vaccins zijn snel te ontwikkelen en te produceren

alleen het registratietraject is onzeker, omdat er geen ervaring is met dit type vaccins in de mens.

Deel twee van deze memo geeft kort weer welke bedrijven of locaties in Nederland relevante productiecapaciteit hebben. Het gaat daarbij om zowel vaccinproductie als afvul- en verpakkingscapaciteit.

Tot slot volgt een bespiegeling op de kansrijke initiatieven en de daarvoor noodzakelijke productie en hoe deze zich verhouden tot de in Nederland beschikbare faciliteiten. Een vervolgschatting en advies of en waar Nederland nog op kortere termijn nieuwe faciliteiten zou kunnen creëren zal op basis van de gesprekken van de 5.1.2e met onder meer koplopers worden beantwoord. Dit wordt dan een bespreekpunt in de investeringsstrategie en via die route meegenomen in nadere besluitvorming.

Deel 1. Beschouwing van het verwachte werkzaamheidsprofiel van COVID-19 kandidaat vaccins

Zoals eerder aangegeven zijn er op dit moment wereldwijd meer dan honderd COVID-19 vaccins in ontwikkeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende technologieën. Voor sommige kandidaat vaccins wordt gebruik gemaakt van de traditionele technologieën die we ook kennen van de productie van de vaccins uit het huidige Rijksvaccinatieprogramma, zoals levend verzwakt virus (mazelen en bof), heel geïnactiveerd virus (polio, hepatitis A en griep) en sub-unit (griep, HPV) vaccins. Daarnaast wordt er ook gebruik gemaakt van meer innovatieve technologieën zoals DNA en RNA en virale vector vaccins, die snel te ontwikkelen en produceren zijn, maar waarvan nog geen voorbeelden op de markt zijn. De vaccins zijn ook onder te verdelen in *gene-based* vaccins die de genetische code van een viruseiwit bijvoorbeeld van het S-eiwit in cellen van de mens brengen. Deze cellen gaan dan de genetische code vertalen en het viruseiwit maken, zodat het immuunsysteem dit eiwit leert herkennen en daarop kan reageren. De levend verzwakte, virale vector en RNA/DNA-vaccins vallen in deze categorie. Daarnaast heb je op eiwit gebaseerde vaccins zoals heel geïnactiveerd virus en individueel viruseiwit of (sub-unit) vaccins die delen van virus eiwit bevatten.

De vaccin types verschillen in de eisen die gesteld worden aan de productiefaciliteiten. Voor de productie van op heel virus (levend verzwakt of heel geïnactiveerd) gebaseerde vaccins moeten grote hoeveelheden virus opgekweekt worden waarvoor aan strenge veiligheidseisen voldaan moet worden. Dit betekent werken in ruimtes die voldoen aan Bio Safety Level (BSL) 2-3.

Tabel 1: COVID-19 vaccins in ontwikkeling op basis van WHO lijst (11 mei 2020)^{1,2}

Vaccin type	Kenmerken (antigeen dekking)	Productie bijzonderheden	Voorbeelden (fabrikanten met vaccin in klinische fase)	Aantal in (pre-) klinische fase ontwikkeling
Heel virus: Geïnactiveerd virus	Gedood heel virus (alle eiwitten)	Grootschalige viruskweek in BSL2-3 ruimte. Veel langdurige ervaring mee	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Beijing instituut Sinopharma (China) ✓ Wuhan institute ✓ Sinovac 	3 klinische fase 4 preklinische fase
Heel virus: Levend verzwakt vaccin	Levend virus wordt verzwakt zodat je er niet ziek van wordt, bv door genetische verandering of door bij lage temperatuur te kweken (alle eiwitten)	Grootschalige viruskweek in BSL2-3 ruimte. Veel langdurige ervaring mee		0 klinische fase 3 preklinisch

(Niet)- replicerende Virale vector	Onschuldig virus dat zich niet meer kan vermenigvuldigen en waarin een stukje DNA van Spike (S)-eiwit van Sars-CoV-2 virus (S) is geplakt	Goed opschaalbaar proces, hoge eiwit expressie, stabiel vaccin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Oxford/Jenner ✓ CanSino/Beijing ✓ (Janssen (J&J, NL) 	2 klinische fase 13 niet-replicerende 11 replicerende preklinisch
Eiwit-based: gebaseerd-unit	Gezuiverd of recombinant eiwit (S)	Snel op grote schaal te produceren. Veel ervaring mee.		0 klinische fase 38 preklinische fase
RNA/DNA	Stukje genetisch materiaal voor S-eiwit van virus (S)*, mens maakt het eiwit	Snel te ontwikkelen en produceren. Nog geen geregistreerde vaccins	RNA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Moderna ✓ BioNTech/Pfizer DNA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inovio 	RNA: 2 klinische fase 14 preklinisch DNA: 1 klinische fase 10 preklinische fase

*Huidige RNA/DNA concepten bevatten tot op heden alleen genetische code voor (een stukje van) Spike eiwit
<https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

² In de tabel van de WHO zijn nog 6 VLP vaccins en 3 vaccins waarvan het platform onbekend is opgenomen. Hier gaan we in dit stuk niet verder op in.

Criteria om COVID-19 vaccinkandidaten te beoordelen

Voor de prioritering van COVID-19 vaccins hebben we gebruik gemaakt van een aantal criteria, die zijn onder te verdelen in inhoudelijke werkzaamheidscriteria en criteria met betrekking tot beschikbaarheid van vaccin (wanneer, hoeveel doses).

Tabel 2 geeft een overzicht van kenmerken met betrekking tot toepasbaarheid en werkzaamheid van de verschillende type COVID-19 vaccins die op dit moment (15 mei 2020) in klinische ontwikkeling zijn. De vaccin types verschillen in werkingsmechanisme, waardoor ze meer of minder geschikt zullen zijn voor gebruik in verschillende specifieke subgroepen, zoals ouderen, kinderen of mensen met een minder goed functionerend afweersysteem. Op heel virus gebaseerde vaccins wekken een afweerrespons op die het meest lijkt op een respons na een natuurlijke infectie met wildtype virus, maar levend verzwakte vaccins kunnen weer niet in mensen met een verzwakt immuunsysteem gebruikt worden. De kandidaatvaccins die niet op heel virus gebaseerd zijn, richten zich voornamelijk op het Spike eiwit (S-eiwit). Dit is een eiwit op de buitenkant van het SARS CoV-2 virus dat betrokken is bij het binnendringen van cellen. Uit onderzoek in de mens moet blijken of een immuunrespons tegen dit S-eiwit voldoende is voor bescherming tegen COVID-19 of dat hiervoor ook een immuunrespons tegen andere onderdelen van het virus noodzakelijk is. Verder is er nog weinig bekend over de duur van bescherming en bescherming tegen her-infecties. Gegevens hierover moeten uit de klinische studies komen. Voor een aantal vaccins kan het zijn dat er een adjuvant toegevoegd moet worden. Dit is een hulpstof om de activiteit en effectiviteit van bepaalde immuuncellen te kunnen verhogen om de werking van het vaccin te versterken. Hierdoor ontstaat ook de mogelijkheid om de hoeveelheid actief bestanddeel in een vaccin te reduceren. Voor verdere

achtergrondinformatie over de eigenschappen (in Tabel 2) en werking van het immuunsysteem in relatie tot COVID-19 vaccinatie, zie annex.

Tabel 2. Werkzaamheidskenmerken van vaccin-kandidaten per vaccin type

Kenmerk	Geïnactiveerd heel virus	Levend verzwakt heel virus	Niet-replicerende virale vector	Eiwit vaccin -Sub-unit -peptide	RNA/DNA
Kandidaat vaccin in klinische fase	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sinovac ✓ Beijing Institute ✓ Wuhan instituut 	-	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Oxford ✓ CanSino ✓ (Janssen) 	-	RNA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Moderna ✓ BioNTec DNA: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inovio
Eigenschap					
Doelgroep		Niet in immuun gecompromitteerde mensen			
Aantal verwachte doses	2	1	1 (of 2?)	1 (of 2)	1 of 2
Specificiteit	Alle virus eiwitten	Alle virus eiwitten	S-eiwit	S-eiwit, Mogelijk andere eiwitten N-en M-eiwit	S-eiwit Hele eiwit of alleen receptor bindende deel
Antistof productie*	+ [#]	++	+	+ [#]	+
Helper T-cel	+	++	+	+	+
Cytotoxische T-cel	-	++	+	-	+
Adjuvant	Nodig voor betere werking (?)	-	-	Nodig voor betere werking (?)	
Kruis-activiteit	+	+	-	+, mits andere eiwitten dan alleen S-eiwit	-

*hoeveelheid en kwaliteit/functionaliteit nog onbekend, bij subunit en geïnactiveerde vaccins nog onduidelijk of de conformatie (de exacte vorm) van eiwit hetzelfde is als in hele virus en dus of antistoffen voldoende werkzaam zijn
[#] risico op verergeren van de ziekte met name voor de geïnactiveerde en voor de subunit vaccins

Op basis van de beschikbare gegevens over de op te wekken immuniteit komen de **levend verzwakte** en **virale vector** vaccins er het beste uit, omdat de verwachting is dat ze zowel een goede antistofrespons als twee typen T-cel respons op zullen wekken. Nadeel van de levend verzwakte vaccins is dat ze in principe niet gebruikt moeten worden in mensen met een verzwakt immuunsysteem. Virale vector vaccins maken gebruik van een vector bestaand uit een gemodificeerd onschadelijk ander virus, dat niet meer kan repliceren maar waartegen mensen al wel immuniteit opgebouwd kunnen hebben. Dit kan echter tot gevolg hebben dat de immunerespons tegen het COVID-19 vaccin minder wordt. Voor de hierboven genoemde vaccins lijkt dit niet het geval te zijn. Voor vaccins die een adjuvant nodig hebben om de juiste

T-helper respons op te wekken kan de beschikbaarheid van het adjuvant een beperking zijn. Aan de andere kant is het voordeel van het gebruik van een adjuvant dat dosering van de actieve vaccin component omlaag kan en er dus meer vaccin doses beschikbaar zijn met dezelfde productiecapaciteit.

Naast inhoudelijke criteria is ook van belang om te weten wanneer een vaccin beschikbaar is en hoeveel doses het dan betreft, vandaar dat ook gekeken is naar enkele beschikbaarheidscriteria, samengevat in tabel 3.

Tabel 3; Beschikbaarheidscriteria voor kandidaat vaccins in klinische fase

Kandidaat vaccin	Vaccin type	Klinische fase start	Registratie traject	Vaccin beschikbaar	Productie capaciteit
Sinovac (China)	Geïnactiveerd heel virus	I/II 16-04-2020	Worden al sinds jaren 50 succesvol gebruikt (polio, influenza)	Eind 2020, ^{5.1.1c} 5.1.1c doses	?
Oxford (UK)	Protein bases Viral Vector	I/II 23-04-2020	4 Ebola viral vector vaccins in grote aantallen mensen getest. Alleen in China en Rusland geregistreerd.	September 2020, ^{5.1.1c} 5.1.1c doses	Eind 2020, ^{5.1.1c} 5.1.1c doses door AstraZeneca en Serum Instituut India
CanSino (China)	Protein based Viral Vector	II 12-04-2020	4 Ebola viral vector vaccins in grote aantallen mensen getest. Alleen in China en Rusland geregistreerd	?	?
Janssen (Nederland)	Protein based Viral Vector	I 21-08-2020	4 Ebola viral vector vaccins in grote aantallen mensen getest. Alleen in China en Rusland geregistreerd	Begin 2021	Eind 2021, ^{1.1} 5.1.1c doses/jaar waarvan ^{5.1.1c} 5.1.1c in Nederland
Moderna (US)	RNA	I 16-03-2020	Nog geen RNA vaccins geregistreerd	Najaar 2020, ^{5.1.1c} 5.1.1c doses	5.1.1c doses/jaar
BioNTech (US)	RNA	I/II 29-04-2020	Nog geen RNA vaccins geregistreerd	2020, ^{5.1.1c} doses	Vanaf 2021 5.1.1c doses/jaar samen met Pfizer
Inovio (US)	DNA	I 06-04-2020	Nog geen DNA vaccins geregistreerd	2020, ^{5.1.1c} 5.1.1c doses	

Op basis van de in de tabel weergegeven beschikbaarheidscriteria heeft het virale vector vaccin van Universiteit Oxford/Jenner instituut en Janssen op dit moment de beste papieren. Het vaccin wordt inmiddels in een fase II klinische studie getest en heeft overeenkomsten gesloten met twee grote farmaceutische bedrijven voor de productie van het vaccin waar SII inmiddels al mee begonnen is. Enige onzekerheid is de duur van het registratietraject. Voor de RNA en DNA-vaccins is dit traject nog onzekerder.

Nadere beschrijving van COVID-19 kandidaat vaccins in klinische ontwikkeling

Hieronder is van de vaccins die inmiddels in de mens getest worden, per fabrikant/vaccin aanvullende informatie over het vaccin zelf, maar ook het ontwikkeltraject weergegeven in volgorde van voorkomen in Tabel 2. Daarnaast is ook informatie over het vaccin van Janssen en de vaccins van Intravacc toegevoegd, aangezien deze in Nederland ontwikkeld en geproduceerd worden.

Sinovac (China)

PiCoVacc is een *geïnactiveerd* vaccin met een adjuvant van Dynavax. Resultaten uit proefdierstudies in muizen, ratten en resusapen laten zien dat het vaccin neutraliserende antistoffen opwekt. Bovendien werd geen bewijs van antistof-dependent enhancement (ADE) geobserveerd. ADE ontstaat als antistoffen opgewekt door het vaccin het virus helpen om cellen van het immuunsysteem binnen te dringen en zo de ziekte te verergeren. Het vaccin wordt in een 2-doses schema getest.

Tijdpad:

- Fase I/II: gestart 16 april 2020, onderzoek naar veiligheid en immunogeniciteit met 144 vrijwilligers in fase 1 deel en 600 in fase 2 deel van 18-59 jaar;
- In gesprek met registratie autoriteiten van andere landen waar virus nog veel circuleert met grote aantallen COVID-19 patiënten en WHO over uitvoering fase III effectiviteitsstudie;
- Vaccin beschikbaar eind 2020 1 miljoen doses voor mogelijk gebruik onder *emergency use* (gebruik voordat er toestemming is om product op de markt te mogen brengen). bezig met opzetten van samenwerkingen voor wereldwijde productie-uitbreiding.

Jenner instituut/universiteit Oxford

ChAdOx1 nCoV-19 virale vector vaccin bestaat uit een adenovirus (een onschadelijk verkoudheidsvirus) vector. Het betreft een chimpansee adenovirus, met S1 spike eiwit van SARS-CoV-2. Uit eerder onderzoek met een MERS-vaccin, waarbij gebruik gemaakt is van dezelfde adenovirus vector, weten we dat deze vector veilig is in de mens. Een studie in 6 apen (resusapen) liet zien dat apen beschermd waren tegen een hoge dosis van het SARS-CoV-2, ze werden niet ziek. Er is ervaring mee in mensen in alle leeftijdsgroepen. Inschatting is dat één dosis van het vaccin voldoende is. Voor de grootschalige productie van het vaccin wordt samengewerkt met zes vaccin fabrikanten, waaronder Serum Instituut India (SII, met filiaal B-BIO in Bilthoven) met een toezegging van 40 miljoen doses, Halix (Leiden) en Astra-Zeneca. Geen van deze partijen heeft exclusieve marketing rechten.

Tijdpad:

- Fase I/II studie: start op 23 april, met 1100 vrijwilligers 18-55 jaar, veiligheid, werkzaamheid en immunogeniciteit.
- Fase II/III studie: start begin juni, veiligheid en werkzaamheid in 5000 vrijwilligers
- September 2020 eerste **5.1.1c** vaccin dosis beschikbaar

CanSino (China)

Adeno viral vector type 5 vaccin met DNA coderend voor hele Spike eiwit van het coronavirus, vergelijkbaar met Oxford vaccin. De vector komt uit een virus dat is geïsoleerd uit de mens. Het bedrijf heeft dezelfde virale vector gebruikt in een Ebola vaccin dat getest is in een fase 2 studie. Het Ad5-nCoV vaccin is als eerste in de mens getest en wordt gegeven in 1 dosis schema. Klinische effectiviteitsstudie in China wordt echter lastig omdat het aantal COVID-19 besmettingen in China op dit moment laag is, wat het lastig maakt om bescherming aan te tonen. Grote kans dat dit vaccin als eerste op de markt komt, gesteund door de Chinese overheid.

Tijdpad:

- Fase I: start 16 maart 2020 naar veiligheid en immunogeniciteit in 180 vrijwilligers 18-60 jaar, 1 intra musculair vaccinatie (NCT04313127)
- Fase 2: start 12 april, immunogeniciteit in 500 vrijwilligers 18 jaar en ouder
- Vaccin beschikbaar?

Janssen, onderdeel van Johnson & Johnson:

Non-replicating adeno viral vector (Ad26) COVID19 vaccin in ontwikkeling. Deze adenovirusvector is eerder succesvol gebruikt in een Ebola vaccin. Verwachting is dat ze uiteindelijk meer dan 5.1.1c vaccin doses kunnen produceren in productiefaciliteiten verdeeld over drie continenten waaronder EU (Nederland) en Verenigde Staten.

Tijdpad:

- Fase I: start 21 augustus 2020 in volwassenen ≥ 18 jaar, intra musculaire vaccinatie van 1 of 2 (interval 8 weken) doses
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

Moderna (US)

MRNA-1273 is een vaccin met de genetische code (mRNA) voor de stabiele vorm (pre-fusie) van het hele spike (S) eiwit, dat zich op de buitenkant van SARS-CoV-2 bevindt. Het mRNA wordt verpakt in een *Lipid nanoparticle* (LNP), een speciaal nanodeeltje, om het mRNA te beschermen en het af te leveren. Ook heeft het een adjuverende werking. De opschaalbaarheid van de LNPs en temperatuurstabiliteit moet nog blijken. Het bedrijf gebruikt de ervaring die ze eerder hebben opgedaan met de ontwikkeling van een MERS-CoV vaccin waardoor een deel van de proefdierstudies overgeslagen kon worden. Moderna kon hierdoor als eerste starten met een fase 1 klinische studie. Het vaccin wordt intramusculair gegeven in een 2-dosis vaccinatieschema met een interval van 28 dagen.

Tijdpad:

- Fase I studie: start 16 maart 2020, onderzoek in 45 vrijwilligers (18-55 jaar oud m/v) naar veiligheid, reactiviteit en immunogeniciteit van vaccin kandidaat (clinicaltrials.gov: NCT04283461). Studie is in april uitgebreid met groep oudere volwassenen en ouderen.
- Fase 2 start: mei 2020
- Fase 3 studie: zomer 2020
- Vaccin beschikbaar onder *emergency use* (gebruik voordat er toestemming is om product op de markt te mogen brengen) voor medewerkers gezondheidszorg: najaar 2020. Bedrijf wil productiecapaciteit opschalen naar 1 miljard doses per jaar, is bezig met wereldwijde

samenwerkingen voor aanvullende financiering en capaciteit, oa financiering van BARDA en samenwerking met Lonza.

BioNTech (US)

BioNTech heeft vier verschillende mRNA vaccin kandidaten in ontwikkeling, die verschillen in mRNA format en antigeen. Twee kandidaten bevatten gemodificeerde nucleoside basen, wat stabiliteit verhoogd en moet voorkomen dat lichaam antistoffen aanmaakt tegen het mRNA zelf in plaats van tegen het S-eiwit. Een derde kandidaat is zodanig aangepast dat het eiwit een betere immuunrespons op zou moeten wekken. De laatste vaccin kandidaat is een "self-amplifying" mRNA, waardoor meer mRNA kopieën gemaakt zouden moeten worden waaronder dubbel-strengs, die beter in staat zijn om het immuunsysteem te stimuleren. Twee kandidaatvaccins bevatten de code voor het Spike eiwit van het virus, de andere twee alleen het receptor bindende deel van het Spike eiwit. Fabrikant Pfizer levert productiecapaciteit in US en EU (België) naast de BioNTech site in Duitsland. Vaccine wordt getest in 1 en 2 doses schema.

Tijdpad:

- Fase I/II studie: gestart op 29 april 2020. Onderzoek naar veiligheid, werkzaamheid en kandidaat selectie in 360 vrijwilligers in 3 leeftijdsgroepen (18-55, 65-85 en 18-85 jaar) (NCT04368728).
- Vaccine productie miljoenen doses in 2020 voor mogelijk gebruik emergency use, verdere productie capaciteit opschaling in 2021.

Inovio (US)

DNA-vaccin (INO-4800) met een DNA-molecuul met de genetische code om het S-eiwit tot expressie te brengen. Het is gebaseerd op DNA-platform dat ook gebruikt is voor een MERS-vaccin dat in een klinische fase 2a studie getest is. Daarnaast wordt dezelfde techniek ook gebruikt voor diverse andere infectieziekte-gerelateerde profylactische en therapeutische producten. INO-4800 kan snel op grote schaal geproduceerd worden, maar er zijn nog geen DNA-vaccins op de markt, wat andere uitdagingen met zich meebrengt. Vaccin wordt intradermaal, onder de huid, gegeven met behulp van een apparaatje wat een elektrisch stroomstootje genereert, in een 2-doses schema met een interval van 4 weken.

Tijdpad:

- Fase 1: gestart 6 april 2020, onderzoek naar veiligheid en immunogeniciteit in 40 vrijwilligers van 18-50 jaar (NCT04336410).
- Fase II/III: zomer 2020
- Vaccin beschikbaar eind 2020 5.1.1c doses voor mogelijk gebruik onder *emergency use*.
- Inovio is bezig met opzetten van samenwerkingen voor wereldwijde productie-uitbreiding.

Intravacc (Bilthoven)

Heeft drie vaccinconcepten in ontwikkeling, allemaal nog in de pre-klinische fase. Een *outer membrane vesicle* (OMV) eiwit en een OMV-peptide vaccin, beide voor intramusculaire of intranasale toediening. Dit betreft hetzelfde platform dat ook gebruikt is voor een meningokokken B vaccin. Het derde kandidaatvaccin betreft een NDV virale vector vaccin voor intranasale toediening.

Tijdpad:

- Fase 1: januari 2021 voor OMV-eiwit vaccin en OMV-peptide en maart 2022 voor NDV virale vector vaccin
- Fase 2: afronding OMV-vaccins eind 2022
- Huidige eigen productiecapaciteit voor OMV-vaccins > 5.1.1c doses per maand.

Conclusie

Op basis van de verwachte werkzaamheid en beschikbaarheid is het Oxford/Jenner vaccin op dit moment het meest veelbelovende vaccin. Het betreft een viraal vector vaccin dat in een fase 2 klinische studie getest wordt, en waarvan de verwachting is dat het zowel een goede antistof respons als een goede T-helper en cytotoxische T-cel respons zal opwekken. Daarnaast zijn er overeenkomsten gesloten voor de productie van het vaccin met twee grote farmaceutische bedrijven waaronder Serum Instituut India met een filiaal in Bilthoven (BBIO) en met Halix in Leiden. Het is niet waarschijnlijk dat er in Bilthoven COVID-19 vaccin geproduceerd gaat worden vanwege beperkte productiecapaciteit. Ook de andere twee virale vector vaccins (CanSino en Janssen) zijn veelbelovend, met betrekking tot werkzaamheid. CanSino test zijn vaccin al in klinische studies maar het is onduidelijk wat de productiecapaciteit gaat zijn en of er ook buiten China geproduceerd gaat worden. Janssen start pas in augustus met de eerste klinische studie maar gaat wel in Nederland produceren. De RNA/DNA-vaccins zijn snel te ontwikkelen en te produceren alleen het registratie traject is onzeker aangezien er geen ervaring is met dit type vaccins in de mens. BioNTech heeft een samenwerking met Pfizer voor de productie van het vaccin.

Bronnen: Websites van de WHO, de vaccin fabrikanten, Corey *et al.*, *Science* 10.1126/science.abc5312 (2020).....

Annex 1

Beschermende immuniteit tegen COVID-19

Alle COVID-19 kandidaat vaccins zijn ontworpen om immuniteit op te wekken die beschermend is tegen infectie en/of ziekte veroorzaakt door het nieuwe coronavirus, SARS-CoV-2.

Immuniteit gaat over hoe het lichaam zich verdedigt tegen ziekmakers zoals virussen en bacteriën. Daarbij maakt het lichaam gebruik van een complex systeem van aangeboren en aangeleerde immuniteit. Er zijn verschillende typen immuuncellen die een rol spelen bij het bestrijden van een ziekteverwekker. De cellen van het **aangeboren immuunsysteem** reageren snel en algemeen op ziekmakers. De cellen van het **aangeleerde immuunsysteem** reageren traag maar zijn heel specifiek, omdat ze zich ontwikkelen in reactie op bepaalde ziekteverwekkers. Ze vormen verschillende verdedigingslinies en hebben geheugen. Hierdoor kunnen ze bij een volgende ontmoeting met de ziekmaker snel en krachtig reageren waardoor je niet of minder ziek wordt. Op dit principe van geheugen is vaccinatie gebaseerd. Vaccins laten het lichaam alvast op een veilige manier kennismaken met een ziekmaker zodat er beschermende aangeleerde geheugencellen worden gevormd.

COVID-19 vaccins

Er is een groot aantal COVID-19 kandidaat vaccins in ontwikkeling, 8 ervan worden al in de mens getest (tabel WHO). Hoewel het op dit moment niet te voorspellen is welke van deze concepten succesvol uit alle testen gaan komen, kan wel per vaccinontwerp worden vastgesteld hoe zij potentieel scoren op twee belangrijke kenmerken van de aangeleerde geheugenrespons. Een daarvan is de *specificiteit*, of met andere woorden: de onderdelen van het virus waarop de aangeleerde geheugencellen zich precies richten bij een bepaald vaccinontwerp. Het kan gaan om één onderdeel, zoals het S1-eiwit, of meerdere onderdelen van de ziekmaker.

Een andere belangrijke eigenschap is het *beschermingsmechanisme* dat na vaccinatie wordt opgebouwd. Dat wil zeggen: welke typen aangeleerde verdedigingslinies doen mee in de geheugen respons en hoe effectief zijn ze om de ziekmakers aan te pakken? Wordt er antistofproductie opgewekt of celgemedieerde (T-cel) immuniteit van het helper T-cel type of van het cytotoxische T-cel type, of een combinatie van deze aangeleerde verdedigingslinies? Deze worden verderop in deze notitie uitgelegd.

Het type en het precieze ontwerp van kandidaat-vaccins bepalen welke onderdelen van het SARS-CoV-2 virus in het lichaam worden gebracht en op welke manier. Dit bepaalt de verwachte *specificiteit* en het *beschermingsmechanisme(n)* van kandidaat-vaccins. Daarnaast zullen ook verschillen in het functioneren van het immuunsysteem in verschillende groepen van de bevolking van invloed zijn op de in te schatten werkzaamheid van vaccins. Het kan bijvoorbeeld nodig zijn om niet één maar meerdere doses van een vaccin in te spuiten bij een bepaalde leeftijds- of doelgroep of per groep een ander type vaccin te gebruiken.

Antistofproductie (korte en lange termijn)

Alle kandidaat vaccins tegen COVID-19 richten zich minimaal op het opwekken van antistofproductie tegen het oppervlakte eiwit van het virus, het Spike eiwit, of tegen het receptor-bindende deel ervan. Dat betekent dat alle COVID-19 kandidaat vaccins minimaal het Spike eiwit (of de genetische code ervoor) in het lichaam brengen. Het Spike eiwit zit op de buitenmantel van het coronavirus en verschaft het virusdeeltje toegang tot lichaamscellen, via binding aan de zogenaamde ACE2 cel receptor. Antistoffen tegen het Spike eiwit zijn een, naar verwachting, *onmisbare aangeleerde verdedigingslinie* waarvan in testen aangetoond kan

worden dat ze vrije virusdeeltjes aan hun spikes kunnen vastgrijpen, binding aan de lichaamscel receptoren verhinderen en zo infectie van cellen voorkomen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor de antistofproductie en voor het aangeleerde geheugen daarvan zijn zogenaamde B-cellen.

Deze B-cellen moeten op een goede manier 'aanleren' om effectieve antistoffen te maken. Een ongewenste uitkomst van vaccinatie zou productie van te weinig of te zwak bindende antistoffen zijn. Hierop heeft het vaccin-ontwerp invloed: sommige vaccin-ontwerpen (of technologieën of platforms) stimuleren B-cellen beter tot de juiste antistofproductie dan anderen. Het is nog niet bekend of antistofproductie tegen het Spike eiwit alléén genoeg is om mensen te beschermen tegen COVID-19, of dat daarbij ook antistoffen tegen andere onderdelen van het virus nodig zijn. De geïnactiveerde en levend-verzwakte vaccin-ontwerpen brengen behalve het Spike eiwit ook alle andere SARS-CoV-2 eiwitten het lichaam binnen. Dit levert een bredere *specificiteit* op en daardoor mogelijk betere basis voor bescherming. Slechts enkele andere kandidaat-COVID-19 vaccins bevatten naast het Spike eiwit nog een tweede SARS-CoV-2 eiwit.

T-cel immuniteit: het helper T-cel type en het cytotoxische T-cel type

Een belangrijke tweede verdedigingslinie van het aangeleerde immuunsysteem is celgemedieerde immuniteit. Dit stelt ons lichaam in staat om virusdeeltjes te doden die erin geslaagd zijn om lichaamscellen binnen te dringen en daardoor onbereikbaar zijn voor antistoffen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor celgemedieerde immuniteit zijn zogenaamde T-cellen. T-cellen herkennen lichaamscellen die vol virus zitten aan kleine brokstukjes van viruseiwitten die in de lichaamscel worden geknipt en naar het celoppervlak worden gebracht en daar gepresenteerd. Er zijn twee typen T-cellen met elk een essentiële functie in de afweer tegen virussen:

- T-cellen van het helper-T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die van buiten de cel worden opgenomen en helpen andere aangeleerde immuun cellen zoals B-cellen en T-cellen van het cytotoxische type bij hun verdediging.
- T-cellen van het cytotoxische T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die in de cel aangemaakt worden en zijn in staat om virus dat verstopt zit in cellen, met cel en al, af te doden.

COVID-19 vaccin ontwerpen gebaseerd op *subunit*, geïnactiveerd virus, en lipide-nano- of virusachtige deeltjes zullen naast de antistofproductie ook de helper T-cel verdedigingslinie op gang brengen, gericht tegen brokstukjes van het eiwit/de eiwitten dat door het vaccin het lichaam in wordt/worden gebracht. De andere vaccinconcepten die de genetische code voor SARS-CoV-2 eiwitten afleveren in lichaamscellen, in de vorm van een replicerende of niet (zwak) replicerende virale vector, levend verzwakt virus, of RNA- en DNA-vaccins, zullen de eiwitten in de lichaamscellen laten maken waardoor er ook SARS-CoV-2 specifieke T-cel immuniteit van het cytotoxische T-cel type kan worden aangeleerd. Het hebben van deze verdedigingslinie kan veel voordeel hebben in het opruimen van het virus, nadat er toch infectie is opgetreden.

Immuniteit versterkende middelen.

Hoeveel doses van kandidaat COVID-19 vaccins moeten worden toegediend voor een beschermende en duurzame aangeleerde verdediging valt op voorhand nog niet te zeggen. Sommige fabrikanten testen bij mensen wat beter werkt, bijvoorbeeld 1 of 2 doses. Ook wordt gedacht aan het gebruik van adjuvantia. Dat zijn hulpstoffen in het vaccin-ontwerp die de activiteit en effectiviteit van de aangeleerde B-cellen en T-cellen kunnen verhogen. Dit kan

nodig zijn bij groepen waarbij de aangeleerde immuniteit niet meer zo sterk werkt, door leeftijd of onderliggende aandoeningen. Daarmee zouden meerdere op zichzelf zwakkere vaccin-ontwerpen geschikt gemaakt kunnen worden voor alle leeftijden of doelgroepen.

Vergelijking vaccin-kandidaten op grond van te verwachten immuniteitskenmerken.

Op grond van de eiwitsamenstelling en de gebruikte technologie (type vaccin) is voor de huidige COVID-19 kandidaat vaccins een score te geven, naast voor geschiktheid per leeftijdsgroep en het verwacht aantal doses, voor de specificiteit en de verwachte aangeleerde verdedigingslinies (zie tabel 2).