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

VWS projectgroep vaccinontwikkeling

Datum
16 juli 2020

Ons kenmerk

Behandeld door
Dr. (10)(2e)
Centrum IIV, CIb, RIVM
(10)(2e) @rivm.nl

Bijlage(n)

memo Update COVID-19 vaccins in ontwikkeling

Update COVID-19 vaccins in ontwikkeling 16-7-2020.

UPDATE COVID-19 KANDIDAAT VACCINS LANDSCHAP

Sinds de eerste memo van 16 juni jl zijn 25 nieuwe kandidaat vaccins toegevoegd aan het totale COVID-19 vaccinlandschap. Er zijn 12 kandidaat vaccins doorgeschoven naar de klinische fase. Het totale landschap bestaat nu uit 163 kandidaat vaccins, 140 in preklinische fase en 23 in klinische fase, onder te verdelen naar bouwtekening in globaal 5 types (Tabel 1).
De ontwikkelingen gaan snel. Nieuwe (pre) klinische data worden regelmatig bekendgemaakt.
Deze update bevat een samenvatting van de stand van zaken van kandidaat vaccins, besproken per individuele kandidaat, per type en onderverdeeld naar:

1. KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS IN WESTERSE WERELD
2. KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS IN AZIE
3. PRE-KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS MET NEDERLANDSE LINK OF RELEVANT VOOR ALLIANTIE

Tabel 1. Overzicht COVID-19 kandidaat vaccins dd 15-07-2020

Type / Status	1. dood virus	2. ver-zwakt virus	3. vector a. nonreplicerend b. replicerend	4. eiwit	5. DNA/ RNA	anders/ onbekend
preklinisch (n=14	8[1]	3	a: 20 b: 18	a: 51 b: 11	28	1
klinisch (	5	0	a: 3 b: 0	a: 5 b: 1	9	

[1]: aantal kandidaat vaccins.

Bron: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (15-07-2020)

1. KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS IN WESTERSE WERELD

Type 1. Dood virus
Geen

Type 2. Verzwakt virus_
Geen

Type 3. Vector_

Subtype 3a. Niet replicerende virale vector

(3a.2) Oxford/Jenner groep - AstraZeneca
Vaccin:
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. Door gebruik te maken van een virale vector geisoleerd uit een chimpansee is de kans klein dat er mensen zijn die al antistoffen tegen de vector hebben (zie CanSino vaccin). Intra musculaire toediening, 1 of 2 doses.

Klinische studies:
Fase I/II: De helft van de in totaal 1090 deelnemers van 18-55 jaar krijgt het ChAdOx1 nCoV-19 vaccine de andere helft een controle vaccin tegen meningitis (MenACWY). Een klein aantal deelnemers krijgt een tweede vaccine dosis 4 weken na de eerste. Gekeken wordt naar de veiligheid van het vaccin maar ook naar de opgewekte immuun response. Verwachting is dat de eerste resultaten half juni beschikbaar komen.
Fase II/III: totaal 10260 deelnemers. Studie zou in augustus 2021 afgerond moeten zijn.
Fase II deel van de studie betreft een klein aantal deelnemers in aanvullende leeftijdsgroepen; 56-69, 70+ en 5-12 jaar. In deze leeftijdsgroepen zal de immuun respons gemeten worden om te bepalen hoe goed het vaccin in oudere mensen en in kinderen werkt.
In het fase III deel wordt in een grote groep deelnemers van 18 jaar en ouder gekeken hoe goed het vaccin beschermd tegen een infectie met het SARS CoV-2 virus en tegen COVID19 ziekte. Volwassen deelnemers worden gerandomiseerd en krijgen 1 of 2 doses van het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin of een meningitis (MenACWY) vaccin (controle groep) intra musculair toegediend. Voor de analyse van de werkzaamheid van het vaccin wordt het aantal PCR bevestigde COVID19 cases, ziekenhuis opnames en IC opnames in de gevaccineerde groep vergelijken met de controle niet gevaccineerde groep. Daarnaast wordt gekeken naar veiligheid en immunogeniciteit. Deelnemers worden 3-6 maanden gevolgd.
Het kan twee tot zes maanden duren voordat de eerste resultaten beschikbaar zijn. Dit is met name afhankelijk van ontwikkeling van de uitbraak in de UK. Bij afnemend aantal mensen dat blootgesteld wordt aan het SARS Cov-2 virus besmettingen zal het langer duren voordat er voldoende COVID19 gevallen zijn om een effect van het vaccin op bescherming tegen COVID19 te beoordelen.

(10)(1c)

Tijdlijn:
Fase I/II: 23 april 2020
Fase II/III: mei 2020, UK, Brazilië, Zuid Afrika
Emergency use: vaccin beschikbaar Oktober 2020 voor UK

Type 4. Eiwit (Subunit)

(4.1) NovaVax (Gaithersburg, USA)
Vaccin:
NVX-CoV2372 is een protein sub-unit vaccin dat bestaat uit een stabiel pre-fusie SARS CoV-2 Spike-eiwit gemaakt met behulp van nanoparticle technologie inclusief Matrix M adjuvant. Twee intra musculaire injecties met 21 dagen interval.

Klinische studies:
Fase I/II: 130 deelnemers 18-59 jaar.
Fase II studie; veiligheid en immunogeniciteit, effectiviteit afname in ziekte in 1000-2000 deelnemers in verschillende leeftijdsgroepen.

(10)(1c)

Tijdlijn:
Fase I: start 25 mei in Australie
Fase II: augustus 2020 in meerdere landen (incl. US)

(4.3) University of Queensland / CSL/ Seqirus (Australie)
Vaccin:
Gestabiliseerd Spike-eiwit subunit vaccine met adjuvant (MF59).
Twee vaccinaties in hoge en lage dosering met en zonder adjuvant. Twee intra musculaire vaccinaties met interval van 4 weken.

Klinische studies:
Fase I studie test veiligheid en immunogeniciteit van 3 verschillende vaccin doseringen in 120 deelnemers 18-55 jaar.

Tijdlijn:
Start fase I: half juli.

Type 5. RNA/DNA

(5.1) Moderna (US)
Vaccin:
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. Twee intra musculaire injecties met 28 dagen interval.

Klinische studies:
Fase : studie met 45 vrijwilligers zijn bekend gemaakt. De 8 proefpersonen die twee vaccinaties met de laagste of de middelste dosering (25 en 100 µg) van het vaccin gehad hebben, hadden na de tweede dosis dezelfde hoeveelheid neutraliserende antistoffen aangemaakt als COVID19 patiënten die op natuurlijke wijze herstelden van de virus infectie. Enkele deelnemers uit de hoogste vaccin dosis groep ontwikkelde systemische reacties, bij de lagere doseringen werden alleen lokale injectie plaats reacties gemeld.
Fase II: 600 deelnemers, twee groepen 18-55 jaar en 55 jaar en ouder. Twee concentraties: 50 µg en 100 µg vaccin versus placebo groep.
Fase III: 30.000 deelnemers

Bedrijf heeft op 12 mei een *fast track designation* van FDA gekregen voor mRNA1273 en toestemming voor start fase II studie

Tijdlijn:
Fase I: 16 maart

Fase II: 29 mei
Fase III: eind juli in US.
Emergency use: Najaar 2020 gebruik in bevolkingsgroepen met een verhoogde kans op infectie voordat vaccin geregistreerd is.
Registratie: begin 2021
Productie capaciteit 2021. (10)(1c)

(5.2) Inovio (US)
Vaccin
DNA-vaccin (INO-4800) met een DNA-molecuul met de genetische code om het S-eiwit tot expressie te brengen. Intradermale injectie gevolgd door electroporatie.

Klinische studies:
Fase 1/II: veiligheid en immunogeniciteit in 40 vrijwilligers van 18-50 jaar (NCT04336410). Twee doseringen Nog geen resultaten gepubliceerd. Uitgevoerd in Zuid-Korea.

Tijdlijn:
Fase I/II: 6 april

(5.3) BioNTech (Duitsland) / Pfizer (US) / Fosun Pharma (China)
Vaccin:
Vier verschillende mRNA vaccin kandidaten in ontwikkeling, die verschillen in mRNA format en antigeen. Twee kandidaat vaccins bevatten de code voor het Spike eiwit van het virus, de andere twee alleen het receptor bindende deel van het Spike eiwit. Vaccin wordt gegeven in 1 of 2 doses schema, intra musculaire toediening.

Klinische studies:
Fase I/II: Onderzoek naar veiligheid, werkzaamheid en kandidaat selectie in 360 vrijwilligers in 3 leeftijdsgroepen (18-55, 65-85 en 18-85 jaar). Eerst resultaten klinische studie geen ernstige bijwerkingen en 34 van de 36 deelnemers hadden antistoffen.

Tijdlijn:
- Fase I/II studie: start op 29 april. (NCT04368728).
- Fase II/III zomer 2020
- Emergency use vaccin 20 miljoen doses eind 2020

(10)(1c)

(5.4) VacEquity Global Health (Imperial college Londen, UK samen met investeerder Morningside, Hongkong)
Vaccin:
Self-amplifying S-eiwit RNA LNP vaccin. Lage dosering, 50 tot 100 keer lager dan Moderna vaccin.

Klinische studies:
Fase I studie naar veiligheid en immunogeniciteit van 3 vaccin doseringen in 120 deelnemers die twee vaccinaties krijgen met een interval van 4 weken. Leeftijd deelnemers voor dose escalation deelnemers van 18-45 jaar voor veiligheidsdeel 18-75 jaar.
Fase II veiligheid en immuniteit in 200 deelnemers.

Tijdslijn:
Fase I: juni 2020
Fase II: eind juli 2020

(5.5) CureVac (Duitsland)
Vaccin:
CureVac heeft een S-eiwit mRNA vaccin in ontwikkeling.
Voor dit vaccin is hetzelfde platform gebruikt als voor MERS, influenza, RSV en Rabies vaccins. Deze vaccins zijn allemaal in pre-klinisch proefdier onderzoek getest waaruit blijkt dat ze zelfs al bij een lage dosering neutraliserende antistoffen opwekken en na een virus challenge bescherming bieden tegen een infectie met dit virus. Voor het Rabies vaccin is ook in de mens aangetoond dat het antistoffen opwekt en veilig is. Pre-klinisch onderzoek met het COVID-19 vaccin laat zien dat 2 vaccinaties al met lage concentratie vaccin resulteert in hoge neutraliserende antistof concentraties in vergelijking met antistof titers in patienten die hersteld zijn van COVID-19. Tevens inductie S-protein specifieke T-cel respons. Twee intra musculaire injecties met 28 dagen interval.

Klinische studies:
Fase 1 studie is een dose finding studie met doseringen tussen 2 en 8 µg, veiligheid en immuun respons in 168 vrijwilligers 18-60 jaar oud. Daarnaast veiligheid en immune respons in de mens.

Tijdlijn:
- Fase I/IIa: gestart 17 juni In Duitsland en België
- Fase II/III: najaar 2020 enkele duizenden deelnemers

Het bedrijf heeft investeringen ontvangen van oa Gates en CEPI en is samenwerkingen aangegaan met oa farmaceuten Boehringer Ingelheim en Eli Lilly & Co en Genmab.

(10)(2a)

2. KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS IN AZIE

Type 1. Dood virus

(1.1) Wuhan Institute of Biological Products-Sinopharm (China National Pharmaceutical Group) (China)
Vaccin:
Geinactiveerd vaccine.

Klinische studies:
Resultaten van phase I en II studies beschikbaar maar niet algemeen bekend gemaakt.

(1.2) Beijing Institute of Biological Products- Sinopharm (China)
Vaccin:
Geinactiveerd vaccin.

Klinische studies:
Alle 1120 deelnemers van de fase I en II studies hadden hoge titers antistoffen tegen COVID-19 na 2 vaccin doses.

(1.3) Sinovac (China)
Vaccin:
Geinactiveerd vaccin.

Klinische studies:
Fase 3 placebo gecontroleerde veiligheid en effectiviteits studie in 8870 gezondheidszorg medewerkers in twee leeftijdsgroepen 18-59 en 60 jaar en ouder. Twee vaccin doses met een interval van 14 dagen.

Tijdlijn:
Studie is gestart in juli 202 en wordt uitgevoerd in Brazilie door Instituto Butantan.

(1.4) Institute Medical biology, Chinese Academy of Medical Sciences (China)
Vaccin:
Geinactiveerd vaccin. Weinig bekendgemaakt.

Klinische studies:
China National Pharmaceutical Group (CNBG, Sinopharm) heeft aangekondigd dat ze toestemming hebben van de Verenigde Arabische Emiraten om daar te starten met fase III onderzoek met geinactiveerde vaccin kandidaten, onbekend welke.

Tijdlijn:
Planning is dat de inclusie voor de fase 3 studie in August afgerond wordt waarna data in oktober beschikbaar zullen zijn. Registratie eind oktober 2020.
Sinopharm is productie capaciteit aan het verhogen met fabriek in Beijing en in Wuhan met totale capaciteit van 200 miljoen doses. Echter wel 2 doses per person nodig.

(1.5) Bharat Biotech (India)
Vaccin:
Geinactiveerd heel virus vaccin (Covaxin). Vaccin is gebaseerd op een SARS-CoV-2 virus geisoleerd door National Institute of Virology.

Klinische studies:
Start fase I/II juli 2020.

Type 2. Verzwakt virus
Geen

Type 3. Vector

Type 3a. Niet replicerende virale vector

(3a.1) CanSino (China)
Vaccin:
Vaccin bestaat uit Adenovirus type 5 virale vector die gebruikt wordt om DNA coderend voor hele Spike eiwit van het coronavirus in de menselijke cel te brengen. De vector komt uit een virus dat is geïsoleerd uit de mens. Vijftig procent van Amerikaanse bevolking en 80-90% van de mensen in sommige delen van Afrika hebben hoge concentraties Ad5 neutraliserende antistoffen.

Klinische studies:
Fase I: Veiligheid en immunogeniciteit in 180 vrijwilligers 18-60 jaar, 1 intra musculair vaccinatie (NCT04313127). Voor vaccinatie had 51% van de deelnemers al neutraliserende antistoffen tegen de Ad5 vector. Dit kan verklaren dat maar bij de helft van de deelnemers uit de fase I studie in de laagste en middelste doserings groep en 75% van de hoogste doserings groep was sprake van een 4-voudige stijging in neutraliserende antistoffen 28 dagen na vaccinatie ten opzichte van voor vaccinatie. Met name de oudere deelnemers 45-60 jaar lieten minder vaak neutraliserend antistof respons zien. Tevens specifieke T-cel response gemeten op dag 14 na vaccinatie. Bij de resterende deelnemers resulteerde de vaccinatie niet in een goede immuun respons, we weten echter nog niet welke hoeveelheid neutraliserende antistoffen nodig is voor bescherming tegen ziekte en/of infectie.

Fase II: Meer dan 90% van de 600 deelnemers, 18 jaar en ouder, hadden neutraliserende antistoffen, hoeveelheden nog niet gepubliceerd, 14 dagen na de tweede vaccin dosis. Een deel van de deelnemers krijgen een booster dosis om te kijken of mensen met reeds aanwezige immuniteit tegen de virale vector hiermee wel een goede respons laten zien.
Fase III: in Canada en Brazilie.
Op 25 juni heeft de Centrale Militaire Commissie China toestemming gegeven voor het gebruik van het vaccin door militairen voor een periode van 1 jaar. Het vaccin is in samenwerking met Research Institute Academy of Military Science (AMS) ontwikkeld.

Tijdlijn:
- Fase I: start 16 maart 2020
- Fase 2: start 12 april 2020
- Fase 3:
- Toestemming voor gebruik militairen 25 juni.
- Vaccin beschikbaar?

Type 4. Eiwit (Subunit)

(4.2) Clover Biopharmaceutical Inc, GSK, Dynavax (China)
S-Trimer vaccin (SCB-2019) met GSK adjuvant.
In verschillende proefdieren na vaccinatie specifieke neutraliserende antistoffen aangetoond.
Fase I studie gestart in juli worden meerdere doseringen van het vaccin, met en zonder adjuvant, getest na 2 intramusculaire injecties in deelnemers van 18-75 jaar.

Type 5. RNA/DNA

(5.6) Osaka University/ AnGes/Takara Bio (Japan)
Vaccin:
DNA plasmide vaccin met een adjuvant (AG0301-COVID19).

Klinische studies:
Fase I/II: Studie naar veiligheid en immunogeniciteit in 30 deelnemers 20-65 jaar. Hoge en lage dosering, intra musculaire toediening.

Tijdlijn:
Fase I/II start juni 2020 in Japan.

(5.7) Cadila HelathCare Limited (India)
Vaccin:
DNA vaccine.

Klinische studies:
Klinisch studie start juli 2020.

(5.8) GeneXine Consortium (Zuid Korea)
Vaccin:
DNA vaccin (GX19).

Klinische studies:
Fase I studie in 40 deelnemers.

3. PRE-KLINISCHE KANDIDAAT VACCINS MET NEDERLANDSE LINK OF RELEVANT VOOR ALLIANTIE

(3.a.x) Janssen, onderdeel van Johnson & Johnson:
Vaccin:
Non-replicating adeno viral vector (Ad26). Adenovirus, verkoudheidsvirus, vector is eerder succesvol gebruikt in een Ebola vaccine. Adenovirus26 komt in US niet veel voor maar komt meer voor in sub-Saharan Afrika en zuid-oost Azie waardoor het vaccin daar mogelijk voor een deel van de bevolking minder werkzaam zal zijn.
In dierproeven induceert het vaccin netraliserende antistoffen die aan het SARS-CoV-2 virus kunnen binden en zo het virus neutraliseren.
(10)(1c)

Klinische studies:
Fase I: 1045 deelnemers 18-55 jaar, intra musculaire vaccinatie van 1 of 2 (interval 8 weken) doses

Tijdlijn:
- Fase I: start 22 juli ipv 21 augustus 2020 in België en US
- Fase II/III september 2020
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

(3.a.y) Katholieke Universiteit Leuven (Rega Institute for Medical Research, KU Leuven)
Vaccin:
Virale vector vaccin (YF-S0) gebaseerd op een levend verzwakt gele koorts vaccin (17D (YF17D) als vector om de pre-fusie vorm van het SARS-CoV-2 Spike-eiwit tot expressie te brengen.
Hamsters die gevaccineerd waren met het YF-SO vaccin waren beschermd tegen een infectie met het SARS-CoV-2 virus. De meeste hamsters waren tevens beschermd tegen SARS-Cov_2 geinduceerde longontsteking zelfs al binnen 10 dagen na vaccinatie met 1 dosis vaccin.

Klinische studies:
Verwacht december 2020. (10)(1c)
(10)(1c)

AdaptVac (University of Copenhagen, Denmark)
Vaccin:
Capsid virus-like-particle (cVLP) vaccin ontwikkelt door het Prevent-NCoV consortium met een Europese Horizon2020 grant. Aan het consortium nemen naast de Universiteit van Denemarken spin off AdaptVac ook de afdeling Medische microbiologie LUMC en universiteit Wageningen mee.
Het is een subunit vaccin gebaseerd op een cVLP met op de buitenkant SARS-CoV-2 virus antigenen. Het cVLP dient als een matrix waarop meerdere virus antigenen zitten. In muizen zijn na vaccinatie neutraliserende antistoffen gemeten.

Klinische studies:

Tijdpad:
- Fase I: eind juni
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

Sanofi
Sanofi werkt samen met GSK aan meerdere vaccins tegen Covid-19. Met behulp van DNA-technologie hopen ze binnen een aantal maanden een vaccin gereed te hebben.
In de eerste helft van volgend jaar moet goedkeuring volgen, waarna direct massaproductie kan worden opgestart. (10)(1c)

Tijdspad:
- Fase I: start september 2020

Sanofi / Translate Bio
mRNA vaccin

Tijdlijn:
Fase I: najaar 2020

IntraVacc
Drie vaccinconcepten in ontwikkeling. Twee gebaseerd op buitenmembraan vesicle (Outer Membrane Vesicle, OMV) technologie en 1 gebaseerd op een Newcasle Disease Virus (NDV) virale vector.

Farmagroep MSD
Overname Oostenrijks biotechbedrijf Themis, dat gebruik maakt van een gemodificeerd mazelenvirus als virale vector.
Daarnaast samenwerking MSD en IAVI voor ontwikkelen COVID-19 vaccin gebaseerd op recombinant vesiculair stomatitis virus (rVSV) technologie ook gebruikt voor de ontwikkeling van Ebola vaccin door MSD.
MSD heeft 3 locaties in Nederland, in Boxmeer (onderzoek, ontwikkeling en productie van vaccins en geneesmiddelen voor dieren), Oss (productie en ontwikkeling geneesmiddelen, oude Organon) en Haarlem (productie en distributie).