



Ministerie van VWS

t.a.v. 5 5.1.2e

5.1.2e

Parnassusplein 5

2511VX Den Haag

Amsterdam, 9 november 2020

Geachte 5.1.2a 5.1.2e, beste 5.1.2e

In navolging van ons onderhoud op het departement op 8 september jongstleden en de vervolgc communicatie met de heer 5.1.2e, doen we u bij dezen een meer uitgewerkt voorstel toekomen.

Net zoals vele andere landen kent Nederland een snel vergrijzende bevolking. In 2018 telde Nederland 3.2 miljoen mensen ouder dan 65 jaar (18%). Ongeveer 800.000 mensen waren ouder dan 80 jaar (4,5%). In 2040 leven er naar schatting 4.7 miljoen 65-plussers in Nederland, 26 procent van de totale bevolking. Waaronder twee miljoen 80-plussers (CBS). Er wordt voorspeld dat er in 2030 meer mensen van 65 jaar en ouder zullen zijn dan jongeren van 20 jaar en jonger.

Zoals we hebben gezien bij de COVID-19-pandemie, is leeftijd een van de belangrijkste risicofactoren voor infectie, ziekte en overlijden. We weten ook dat 60-plussers relatief slecht op vaccins reageren vanwege hun verouderend immuunsysteem. Om de overbelasting van ziekenhuizen en ICU's effectief te bestrijden in de afwezigheid van non-farmaceutische interventies, is een COVID-19 vaccin dat voorkomt dat oudere volwassenen ernstig ziek worden essentieel.

Zoals tijdens het gesprek besproken, treft de COVID-19 epidemie met name ouderen van hoge leeftijd en mensen met onderliggende gezondheidsproblemen, zoals overgewicht en obesitas, hoge bloeddruk, hartinfarcten en mensen met immuun-gemedieerde ziekten zoals reuma, type 1-diabetes, en ziekte van Crohn.

Gegeven het feit dat COVID-19 met name deze groepen treft, is het aannemelijk dat wanneer er een COVID-19 vaccin is, dat naast de gezondheidswerkers dit een van de eerste groepen is die in aanmerking komen voor vaccinatie. We weten op dit moment niet wanneer voor deze groep ouderen welk vaccin beschikbaar komt. We moeten ons ervan bewust zijn dat het huidige klinische onderzoek voor alle COVID-19 vaccins waarschijnlijk slechts in staat is om voor de hele groep volwassenen bescherming op 50% niveau tegen ziekte aan te tonen. Hierbij moet worden aangetekend dat de klinische fase 3 studies die nu lopen geen van allen ontworpen zijn om bescherming aan te tonen binnen de hoogste risicogroep voor COVID-19: ouderen van 75 en ouder.

Sluitende antwoorden op de vraag of en in welke mate een COVID-19 vaccin effectief is, zal ook niet worden verkregen uit het reguliere post-registratie onderzoek. Dat zal enig inzicht geven in de bijwerkingen van het vaccin, maar geen antwoord op belangrijke vragen als:

- Hoe goed is de afweer in de doelgroep?
- Welke van de vaccins geeft een betere immuunrespons bij welke mensen (differentiatie)?
- Is er interferentie is tussen COVID-19 vaccin en het pneumokokken en griepvaccin?
- Is het mogelijk te voorspellen welke mensen een goede, een matige of een negatieve response hebben op vaccinatie, waarmee het vaccinatiebeleid kan worden aangepast?

Om deze vragen te beantwoorden stellen wij een onderzoek voor waarin 1000 ouderen geselecteerd worden uit een aantal van de uitstekende langlopende prospectieve, community based-cohortstudies in Nederland, waarin over een aantal decennia materialen en informatie verzameld zijn, die ons in staat stelt om met een aantal nieuwe tests te voorspellen welke mensen goed reageren en welke mensen niet en of er verschillen zijn tussen de verschillende vaccins.

Het beleids-onderbouwend onderzoek dat we voorstellen bestaat uit twee onderdelen: een feasibility onderzoek en het eigenlijke onderzoek

#### **Het feasibility onderzoek – het organiseren van het netwerk en het schrijven van het onderzoeksvoorstel**

Een onderzoek zoals hierboven genoemd vereist de betrokkenheid van een groot aantal participanten verspreid over het land, dat gezamenlijk een beleidsrelevant onderzoeksnetwerk heeft. Het netwerk bestaat uit de Rotterdam Studies; Lifelines, Helius en Twin Registry, waaraan zijn gekoppeld de noodzakelijke laboratoriumfaciliteiten van het Amsterdam UMC (VU en UvA), het LUMC, het GUMC, en het Erasmus MC. Dit netwerk heeft al jaren ervaring op het terrein van genetisch onderzoek.

In de afgelopen periode heeft 5.1.2e met alle betrokkenen contact gehad en het voorgenomen programma besproken. Betrokkenen zijn enthousiast om een gezamenlijk voorstel ter financiering door VWS voor te leggen. Het definitief maken van een geïntegreerd voorstel (wat wordt er onderzocht, welke materialen en informatie is beschikbaar, wie doet wat en wanneer, wat levert het op?) zal ongeveer 2 maanden vergen.

De financiering van de feasibility fase bedraagt circa EUR 5.1.1c

5.1.2e 5.1.2e	8 dagen x EUR 5.1.1c per dag	EUR 5.1.1c
	16 dagen x EUR 5.1.1c	EUR 5.1.1c
Junior Scientist	16 dagen x EUR 5.1.1c	EUR 5.1.1c
Subtotaal		EUR 5.1.1c
Overhead 10% van EUR 5.1.1c		EUR 5.1.1c
Totaal		EUR 5.1.1c

### Het hoofdonderzoek

In het hoofdonderzoek worden de 1000 mensen van 60+ uit de vier cohorten met prioriteit gevaccineerd met een in ons land door het CBG goedgekeurd vaccin. Wij denken aan een:

- Recombinant eiwit vaccin, zoals ook het Hepatitis B vaccin en /of
- Adeno-vector based vaccin.

De vaccinatie zal geïntegreerd worden in de 2021 vaccinatieronde voor griep- en pneumokokken voor ouderen. Door dit te doen kan de interferentie/interactie tussen de verschillende vaccins beoordeeld worden.

In de community based cohorten wordt al een aantal decennia materiaal en gegevens verzameld van de participanten, waaronder veel ouderen. Het gaat dan om plasma, PBMC's, speeksel en urinemonsters, maar ook om ziektegeschiedenis, leefstijl en omgevingsfactoren. Van alle mensen zijn genetische gegevens beschikbaar. Deze cohorten zijn dan ook niet alleen uitermate geschikt om de determinanten van gezondheidsverschillen te onderzoeken, maar ook om de immuunrespons van vaccins te onderzoeken en te voorspellen.

Van de 1000 participanten zal in het onderzoek wederom lichaamsmateriaal en informatie worden verzameld.

De periode tussen afronding van de feasibility studie en het eigenlijke onderzoek zal worden gebruikt om:

- De 1000 mensen te selecteren en de pre-vaccinatie immuunstatus vast te stellen.
- Het inventariseren van beschikbare plasma- / serummonsters in de tijd om IgG-antilichaamresponsen te analyseren .
- Het organiseren van de laboratoria:
  - om het hele genoom, transcriptoom, epigenoom, proteoom, microbioom, metabooloom en fysiologische markers te verkrijgen.
  - die informatie over de immunoom, immuunleeftijd, systeemserologie en biologische leeftijd over de vaccinpopulatie kunnen genereren.

- om een uitgebreide kwantitatieve of kwalitatieve inventaris van Ig-responsen van pathogenen (evenals gemodificeerde zelf- en zelf / auto-immuunantilichamen) te maken.
- Een AI- en bioinformatica-groep gevormd om de gegevens te analyseren en de voorspellende algoritmen op te sporen.

Gebaseerd op de kosten van vergelijkbaar onderzoek, worden de kosten van het totale onderzoek geschat op EUR 5.1.1c per deelnemer. Bij 1000 deelnemers betekent dat een investering van EUR 5.1.1c waarbij het onderzoek in 12 – 16 maanden moet worden afgerond.

Een dergelijk onderzoek zal ons een beter begrip geven van zowel de epidemiologische als biologische effectiviteit van COVID-19-vaccins. Dit is kritische kennis voor de formulering van en implementatie van beleid, voor het ontwerp van de volgende generatie COVID-vaccins, en het levert een basis op om beter te reageren op toekomstige pandemieën.

Uiteraard zijn we gaarne bereid tot een nadere toelichting op ons voorstel.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e  
5.1.2e  
Human Vaccines Project Europe

5.1.2e 5.1.2e  
5.1.2e  
Human Vaccines Project Europe

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Cc: 5.1.2e  
5.1.2e

Leiders onderzoeksnetwerk  
Amsterdam UMC VU:  
  
Amsterdam UMC UvA:  
Erasmus UMC:  
LUMC:  
UMCG/RUG:

5.1.2e 2 5.1.2e 5.1.2e  
5.1.2e 5.1.2e  
5.1.2e  
5.1.2e  
5.1.2e