

Momenteel worden er ongeveer 210 concepten gebruikt voor vaccinontwikkeling, die zijn onder te verdelen in vier groepen:

- De afgedode en geattenueerde virusvaccins
- Wel of niet replicerende vector vaccins
- Eiwit subunit virus of virus like-particle-vaccins
- DNA/RNA concepten

Deze vier concepten zijn allen vertegenwoordigd in zowel de preklinische fase als de klinische fase. Er is een kleine piek in de eiwit subunit concepten zichtbaar. Dat is een beproeft concept dat ook bij griepvaccins veel wordt gebruikt.

De nieuwere concepten zoals de RNA-concepten zullen waarschijnlijk als eerste op de markt verschijnen.

Alle concepten doorlopen een aantal diermodellen, beginnend bij de muis om immunogeniciteit aan te tonen en een voorselectie te maken. Vervolgens wordt in het hamstermodel naar de ziekte gekeken, waarna in NHP's in verschillende groepen met verschillende doses bekeken wordt wanneer een goede immuunrespons wordt verkregen.

In de beginfase van de pandemie was er snel coördinatie door bijvoorbeeld de WHO van de onderzoeksinitiatieven die overal in de wereld werden gestart. Dit heeft er onder andere toe geleid dat met meerdere (verschillende) concepten tegelijk werd gewerkt. Concepten in verschillende stadia van ontwikkeling hebben zo een kans gekregen waaronder het 'RNA based' concept. De meerwaarde van adjuvantia worden momenteel getest, er wordt meer gedurfd en er wordt meer en sneller klinisch getest. Alhoewel er een piek in het aantal gebruikte proefdieren voor covid zichtbaar is, wordt de stap naar de mens snel gezet en dat beperkt vervolgens de behoefte in het onderzoek in proefdieren.

Normaal duurt een vaccinontwikkeling 10 jaar en nu 1 jaar. Dat is te verklaren doordat er voorheen veel meer rek in de voorkant was en de stap van preklinisch naar klinisch niet zo snel werd gemaakt. Men bleef lang in de preklinische fase. Daarnaast zijn de beoordelingstrajecten significant verkort door inzet van meer mensen en doordat de autoriteiten vooral eerder meeleezen.

Pre-klinische en klinische fasen zijn in elkaar geschoven en dat zou in de toekomst ook wel kunnen, maar daar hangen een aantal randvoorwaarden aan, namelijk de middelen, de financiën en de inzet van de benodigde capaciteit.

Wat betreft de middelen: Om efficacy aan te tonen heb je de ziekte nodig. Door de hoge ziekte incidentie kun je momenteel in een korte tijd voldoende gevallen verzamelen in controle groep en vaccingroep om de efficacy met een bepaalde statistische significantie te kunnen vaststellen.

Wat betreft de financiën: fabrikanten nemen grotere risico's omdat de productie van een vaccin tegen Covid-19 gestart wordt vóór afronding van de klinische studies, waardoor ze een financieel risico lopen, mocht een middel niet effectief blijken. Echter door de grote afzet van een goedgekeurd vaccin wordt dat risico financieel gecompenseerd. In het verleden werd eerst een meest optimaal concept uitgewerkt voordat daarmee verder werd getest. Momenteel worden er klinische studies gestart van concepten waarvan redelijkerwijs immunogeniciteit en safety is aangetoond. Tegelijkertijd worden er preklinische studies uitgevoerd terwijl de fase 1 en fase 2 van de klinische studies al gestart zijn. Dat is een bedrijfsrisico dat je normaal niet neemt. Zonder te compromitteren in de veiligheid, wordt nu een financieel risico genomen wat je normaliter niet zo snel zou nemen.

Wat betreft capaciteit: de autoriteiten stellen heel veel mensen beschikbaar om aan de beoordeling van registratiedossiers voorrang te geven. Er is altijd door de autoriteiten aangegeven niet te vroeg in het proces te willen worden betrokken, maar door internationale coördinatie is afgedwongen om eerder mee te denken.

Voordat met een fase 1 studie in de klinische fase kan worden gestart, is het aantonen van safety erg belangrijk. Aangezien er voor Covid-19 geen guidelines zijn, is het aantonen van safety in een muismodel voldoende om in de klinische fase 1 en 2 de basale immunogeniciteit te bestuderen. Ondertussen kan in diermodellen de effectiviteit verder worden onderzocht. De studies in NHP's worden uitgevoerd terwijl de fase 1 en fase 2 studies in de klinische fase al zijn gestart; doordat de druk hoog is zie je veel overlap. De toegevoegde waarde van NHP-studies is het meten van de effectiviteit (challenge studies)

Er lopen op enkele plaatsen in de wereld ook humane challenge studies. Daarvoor gelden echter zeer strenge inclusiecriteria, die nooit de studies in NHP's kunnen vervangen, vanwege de schaalgrootte en de kosten.

Alle fases zijn organisch in elkaar doorgelopen. Op het moment dat er voldoende kennis voorhanden was, werd een volgende stap gezet, terwijl in een normaal ontwikkeltraject eerst gepubliceerd werd. Nu wordt fase 1 gestart en de protocollen voor fase 2 en 3 liggen al klaar.

Blueprint WHO: deze groep komt wekelijks bij elkaar. Het betreft voornamelijk het opzetten van diermodellen om een goed beeld van de infectie te krijgen en de ziekte van Sars2 te kunnen mimicken in een diermodel. Deelnemers waren enorm open in het delen van data en tussentijdse resultaten werden zeer snel bekend gemaakt. Er waren enkel academische en onderzoeksinstituten betrokken. De farmaceutische industrie sloot bij bepaalde sessies wel aan. In-vitro modellen zijn weliswaar meegenomen, maar het veld is nog niet zover om dierproeven te vervangen door in-vitro testen. Deze testen kunnen additioneel worden uitgevoerd, echter de inductie van immuunrespons kan in al zijn complexiteit niet nagebootst worden in in-vitromodellen. De diersoorten die zijn gebruikt betreffen verschillende muismodellen waaronder transgene muizen daarnaast zijn NHP's, fretten, Syrische hamster voor pathologie, varkens, vleermuizen, katten, paarden en koeien gebruikt.

Met name varkens, paarden, koeien en katten werden gebruikt om na te gaan of deze dieren te infecteren zijn of ze een reservoir voor verspreiding kunnen zijn om dat probleem te kunnen inschatten.

Het meeste onderzoek wordt in jonge dieren gedaan terwijl de ziekte toch eerder een ziekte bij ouderen is. Het nadeel is dat je niet zo snel over oudere dieren beschikt. Er is op volwassen fretten getest, niet in oudere dieren, want die zijn bijna niet voorhanden. Ook is in oudere makaken getest, maar je bent gelimiteerd in de beschikbaarheid van deze diermodellen. Het is echter wel een relevant punt.

De verdere ontwikkelingen:

In-vitro modellen kunnen bijdragen aan verdere ontwikkelingen, maar er is nog een lange weg te gaan, aangezien de complexiteit van een diermodel niet is na te bootsen in een enkel orgaan. Blue Print zal opdrogen. Data worden nu al minder snel gedeeld. Dus de dynamiek binnen Blue Print verandert.

De les uit de vaccinontwikkeling van het SARS vaccin is meegenomen bij deze vaccinontwikkeling. Er wordt nu veel meer vanuit immuniteit, concept en programmeertaal gedacht.

De proof of de pudding is eigenlijk het inzetten van de vaccins en op lange termijn bekijken hoe de immuniteit zich houdt.

Lessons learned:

Gedegenheid van vaccinontwikkeling in stappen heeft zich bewezen, weliswaar sneller doordat men meer geld ter beschikking had, efficiënter kon werken en door wetenschappelijke data in een vroeg stadium te delen. Diermodellen zijn essentieel geweest, waarmee de traditionele aanpak een goede is gebleken. Voor een volgende pandemie zouden fabrikanten niet bij hun eigen concept moeten blijven maar concepten en kennis moeten delen en in publieke domeinen uitbesteden zodat je concepten naast elkaar kunt zetten en vergelijken.

Het opstellen van een werkgroep door de WHO heeft effectief gewerkt. Dat zou ook voor andere aspecten moeten gebeuren. Door het vroeg delen van data werden doublures voorkomen. Dus de coördinerende rol van de WHO op verschillende aspecten is zeer belangrijk geweest.