

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

5.1.2e

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 5.1.2e
F 070 5.1.2e

www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
5.1.2e

T 070 5.1.2e
M +31 5.1.2e
5.1.2e @minvws.nl

Datum
26 maart 2021

Aantal pagina's
8

memo

Onderzoek aan andere toedieningsvormen vaccins

Aanleiding

In januari 2021 heeft VWS aan ZonMw opdracht gegeven om een deelprogramma onderzoek naar vaccin in de praktijk op te zetten. Hiervoor is 25 miljoen euro voor beschikbaar gesteld. Dit deelprogramma richt zich op de kennisontwikkeling die in Nederland nodig is voor de optimale inzet van vaccinatie tegen COVID-19. Daarbij heeft het deelprogramma zich in de eerste plaats gericht op de inzet bij kwetsbare groepen. Inmiddels zijn er [8 studies](#) gestart naar de inzet van COVID-19 vaccins bij patiënten met een verstoord immuunsysteem bijvoorbeeld vanwege aanleg, medicatie of door transplantatie en bij mensen met Down.

Ondertussen heeft ZonMw middels een rondgang langs experts kennishiaten in de toepassing van vaccins gehaald. In de ZonMw commissievergadering van 2 april zal de commissie de hiaten prioriteren en bepalen welke hiaten in aanmerking komen om met het resterende programma budget (drie miljoen euro) onderzoek naar te verrichten.

De Gezondheidsraad heeft onlangs gewezen op de positieve kanten van vaccins met een andere toedieningsvorm en het nut van onderzoek hiervoor onderstreept in haar advies d.d. 22 maart. We hebben deze uitspraak van de GR onder de aandacht gebracht bij ZonMw ten behoeve van de commissievergadering van as vrijdag 2 april. Er is bij VWS door twee onderzoeksgroepen een verzoek gedaan om nieuwe toedieningsvormen te onderzoeken. De voorstellen betreffen o.a. onderzoeken om met minder werkzame stof van het vaccin meer mensen te kunnen vaccineren. De indieners van deze initiatieven zijn gewezen op dit deelprogramma van ZonMw.

We bespreken graag met u de stand van zaken van het vaccin deelprogramma en hoe we om kunnen gaan met de aanvragen voor nieuwe toedieningsvormen die bij VWS zijn binnengekomen.

Toelichting en bespreekpuntenZonMw programma vaccinsStart

Vanuit ZonMw zijn begin 2021 in totaal acht projecten gefinancierd naar de immuunrespons na vaccinatie bij patiëntgroepen met een verzwakt of verstoord immuunsysteem. Dit onderzoek is aanvullend op het onderzoek van het RIVM in het kader van monitoring en evaluatie van nationale vaccinatieprogramma's en onderzoek uitgevoerd door de vaccinfabrikanten. De onderzoeksprojecten gaan kennis opleveren voor patiënten en behandelaars en ondersteunen een optimale inzet van vaccins bij deze groepen.

Deze acht studies waren de start van een deelprogramma vaccins, onder het ZonMw COVID-19 programma, wat in opdracht van VWS is opgezet. Het deelprogramma is ook de manier waarop (in samenspraak met het RIVM) vaccins voor onderzoek kunnen worden ingezet. Het totale budget voor deelprogramma is 25 miljoen euro. Er is nog drie miljoen beschikbaar voor onderzoek naar andere kennishiaten.

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Renal patients COVID-19 vaccination (RECOVAC) consortium
Investigating the immune response to COVID-19 Vaccination in Lung Transplantation patients (COVALENT study)
Prospective monitoring of antibody response following COVID-19 vaccination in patients with Down syndrome (PRIDE study)
VOICE: Vaccination against cOvid In CancEr
Vaccination Against Covid in Primary Immune Deficiencies
Immunity against SARS-CoV-2 in immune-suppressed patients: increased risk of insufficient immunological memory or sufficient protection against re-infection – a Target to B! substudy
sars-COV-2 Vaccination response In people living with HIV – COVIH study
COBRA-KAI study: COVID-19 vaccination in patients with reduced B-cell and T-cell immunity: response after vaccination of a kaleidoscopic group hematological patients, what's the impact?

Tabel 1: de acht studies.

ZonMw heeft parallel aan het opstarten van de acht studies een inventarisatie uitgevoerd naar kennishiaten rondom vaccins. Het plan is om deze hiaten te prioriteren en daar onderzoek op uit te zetten. Om de hiaten boven tafel te krijgen is ondermeer een rondgang gedaan langs experts (Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e], Prof. dr. [5.1.2e]). Vrijdag 2 april wordt deze hiaten door de commissie geprioriteerd en naar welke kennishiaten in aanmerking komen om onderzoek te doen. VWS ([5.1.2e]) en RIVM ([5.1.2e]) zijn waarnemer van deze commissie. Voor die kennishiaten wordt dan een call uitgezet, onderzoekers dienen die voor 26 april in te dienen, half mei worden de studievoorstellen beoordeeld en de streefdatum is om 28 mei 2021 de subsidies dan toe te kennen. In bijlage 1 staat de planning van ZonMw voor hun vervolgstappen. VWS is nog in gesprek over de vraag of het tijdpad nog versneld kan worden.

Nieuwe toedieningsvormen van vaccin zijn opgenomen als kennishiaat en staan voor 2 april ook op de agenda.

Nieuwe Toedieningsvormen

Gezondheidsraad advies

De Gezondheidsraad heeft op verzoek van MinVWS ook geïnventariseerd wat bekend is over mogelijke andere toedieningsroutes voor vaccins. De COVID-19-vaccins die nu in gebruik zijn in Nederland worden in de spieren geïnjecteerd. Van sommige andere manieren van toediening is het de verwachting dat bij injectie in de huid of in de slijmvliezen een lagere dosering volstaat. Of de COVID-19-vaccins werkzaam en veilig zijn bij andere toedieningsvormen in een lagere dosering is niet bekend. Daar is nog geen onderzoek naar gedaan.

De GR geeft aan dat door intradermale of intramucosale toediening mogelijk dus meer mensen met de beschikbare hoeveelheid vaccin gevaccineerd zouden kunnen worden ten opzichte van intramusculaire toediening. Voor vaccins tegen influenza en rabiës is het vaccin besparende effect van intradermale toediening inmiddels aangetoond.

De Gezondheidsraad geeft ook aan dat er ook nieuwe COVID-19-vaccins worden ontwikkeld met een mucosale toediening. In Nederland (bijvoorbeeld onderzoek van Intravacc/universiteit Wageningen), het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten wordt momenteel onderzoek gedaan naar vaccins in de vorm van een neusspray.

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Onderzoeksgelden vanuit VWS irt toedieningsvormen anders dan via de arm
Op een aantal manieren wordt in Nederland (via VWS) publiek geld aan vaccin onderzoek uitgegeven, waaronder ook nieuwe toedieningsvormen.

Allereerst doneert VWS geld aan CEPI¹, 5.1.2b euro. Via CEPI wordt financiering voor vaccin onderzoek uitgezet, ook om vaccin toepassing in low- en middle income countries te stimuleren. Binnen CEPI wordt onderzoek naar nasale vaccins gedaan, bijvoorbeeld in HongKong². De bijdragen aan CEPI zijn minder 'gericht' dan aan ZonMw, waar VWS specifiek een onderzoeksprogramma financiert. Maar het geeft inzicht dat VWS ook internationaal zijn 'steentje' bijdraagt aan vaccin onderzoek. Wat weer (deels) ingezet wordt op onder meer andere toedieningsvormen.

Verder doet Intravacc onderzoek naar kandidaat-vaccins, waaronder een nasale neusspray. VWS zorgt voor een belangrijk deel van de financiering.

- Dit onderzoek wordt mede gefinancierd vanuit een TKI-toeslag door Health~Holland³. In samenwerking met de universiteit Wageningen.

Verzoek tot onderzoek, binnengekomen bij VWS

Bij VWS is er door twee onderzoeksgroepen een verzoek gedaan om nieuwe toedieningsvormen te onderzoeken. De indieners zijn geattendeerd op het deelprogramma bij ZonMw. De voorstellen betreffen onder andere onderzoeken waarbij mogelijk met (veel) minder vaccin meer mensen kunnen worden gevaccineerd. Positieve uitkomsten kunnen dus leiden tot logistieke winst voor Nederland en andere landen, gezien de grote internationale opgave. Het raakt nieuwe toedieningsvormen voor al bestaande COVID-19 vaccins. De vraag of dat succesvol kan is onderwerp van onderzoek. Het onderzoek vraagt naast middelen ook de inzet van vaccins.

Bespreekpunten

Er zijn een aantal manieren om hier mee om te gaan, die we graag met u bespreken.

1. Via de ZonMw route. Het is dan aan de ZonMw commissie of zij dit prioritair onderzoek vindt. De afweging is aan de commissie in relatie met de andere kennishiaten die geïnventariseerd zijn, beschikbaar budget en implementeerbaarheid van de resultaten in de praktijk.
2. VWS kan het onderwerp nieuwe toedieningsvormen zo belangrijk vinden dat zij dit sowieso wil stimuleren. Dit kan met additionele middelen via

¹ The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) is a global partnership launched in 2017 to develop vaccines to stop future epidemics

² https://cepi.net/news_cepi/cepi-and-university-of-hong-kong-expand-partnership-to-develop-intranasal-covid-19-vaccine-candidate/

³ <https://www.health-holland.com/project/2020/development-of-an-intranasal-vaccine-against-covid-19>

ZonMw (separaat verzoek). Een rechtstreekse route (door VWS zelf) zou o.a. een afwijking van de manier om vaccins voor onderzoek vrij te maken betekenen (ZonMw -> RIVM).

3. Onderzoekers wijzen op andere onderzoeksprogramma's (bijv. via CEPI/evt Horizon of bedrijven) die onderzoek naar nieuwe toedieningsvormen in hun programmering hebben.

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Afweging en advies

Het is belangrijk te noemen dat een nieuwe toedieningsvorm niet één twee drie 'beschikbaar is' om in te passen in het nu lopende vaccinatieprogramma, nog los van eventuele positieve uitkomsten van onderzoek en de tijdigheid daarvan, geeft het ook uitvoeringsconsequenties.

Verder geeft de Gezondheidsraad aan dat er nog geen onderzoek gedaan is naar nieuwe toedieningsvormen van de vaccins die nu in gebruik zijn. Normaliter is het de registratiehouder en de IP houder van het vaccin die nieuwe toedieningsvormen op de markt zet. Navraag over of dit soort type onderzoek wel al zijn opgestart door de farmaceutische industrie loopt.

Het is van belang duidelijkheid te hebben over betrokkenheid van registratiehouder cq IP houder voordat tot eventuele publieke financiering wordt overgegaan. Of dat het past onder de off label gebruik.

Geadviseerde route

Een mogelijke financiering zou zijn via het ZonMw deelprogramma vaccins. Daarmee sluit het aan bij de bestaande infrastructuur en beoordeling.

Na vrijdag (commissievergadering ZonMw) zijn er mogelijk twee opties:

- ZonMw ziet binnen hun inventarisatie nieuwe toedieningsvormen als belangrijke prioriteit en, rekening houdend met overig internationaal onderzoek hiernaar, dat onderzoek in Nederland hiervoor is aangewezen. Dan kan initieel onderzoek hiernaar gefinancierd worden.⁴
- Nieuwe toedieningsvormen zijn volgens ZonMw niet prioritair om nu op te pakken. Wat niet hoeft te betekenen dat ZonMw nieuwe toedieningsvormen niet belangrijk vindt, maar dat zij bijvoorbeeld constateert elders al onderzoek naar gedaan wordt, zodat nieuw op te starten onderzoek in Nederland niet aangewezen is). Of dat met het beschikbare budget niet tot een implementeerbaar eindproduct gekomen kan worden.

In dit tweede geval, als VWS bijvoorbeeld gezien de potentiële besparingen toch een extra impuls wil geven, kan ervoor gekozen worden om versneld een subprogramma op dit onderwerp te starten. Met bijbehorend budget. Dit vraagt wel nadere uitwerking, waarbij het ook goed is om de logistieke keten en beschikbaarheid van materialen in de productieketen mee te nemen in de overwegingen extra in te zetten op nieuwe toedieningsvormen en niet alleen naar de huidige schaarste aan werkzame stof.

Specifieke additionele financiering van ZonMw is ook te overwegen als een hoger tempo op dit onderwerp gewenst is dan dat met het lopende deelprogramma (en vooral de bijbehorende bredere uitvraag) gerealiseerd kan worden.

⁴ Let wel: een onderzoek financieren naar nieuwe toedieningsvormen is uiteraard niet hetzelfde als het registreren, produceren van een vaccin met een nieuwe toedieningsvorm. Een grove inschatting is dat een dergelijk ontwikkeltraject tot aan registratie minimaal enkele 10-tallen miljoenen euro kost.

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Bijlage 1: planning, samenstelling commissie en budget

Directoraat Generaal
Volksgezondheid
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Planning	Activiteit
2 april 2021	Commissievergadering
13 april 2021	Versturen uitnodiging voor indienen aanvraag <ul style="list-style-type: none"> - Mail met uitnodiging en instructies aanvraagformulier - Aanvraagformulier - Link indiening ProjectNet
26 april 2021	Deadline indienen studieprotocollen (indien mogelijk)
26-29 april 2021	Controle op eventuele betrokkenheden <ul style="list-style-type: none"> - Mail opvragen belangen commissieleden - Bijlage invulformulier belangen
26-29 april 2021	Versturen beschikbare studieprotocollen naar commissieleden <ul style="list-style-type: none"> - Mail opstellen voorlopige studieprotocollen
3 mei 2021 om 10.00 u	Deadline aanvragen Begroting doorsturen naar F&C
3 mei 2021	Controle aanvraag en aanvullende check betrokkenheden
4 mei 2021	Aanvraag naar commissie/beoordelaars <ul style="list-style-type: none"> - Instructiemail commissie beoordeling - Beoordelingsformulieren - Mail ProjectNet voor bij het beoordelingsformulier
17 mei 2021 om 10.00 u	Deadline beoordelingen
17 mei 2021	Beoordelingen naar aanvragers <ul style="list-style-type: none"> - Mail voor wederhoor (i.e. instructies voor de interviews)
19-21 mei 2021	Commissie en interview vergadering <ul style="list-style-type: none"> - Mail met vergaderstukken voor cie leden <ul style="list-style-type: none"> o Agenda o Discussiedocument formulieren o Totaaloverzicht belangen o Oproep, de aanvraag zelf etc. - Bedankmail commissie
21-28 mei 2021	De belangen voorleggen aan clusterhoofd en directeur; goedkeuring proces
21-26 mei 2021	Eventuele review op aanbevelingen door commissieleden
26-27 mei 2021	Financiële en juridische controle, review door directie, ondertekening
28 mei 2021	Streefdatum toekenning subsidies

De volgende leden maken deel uit van de kerncommissie vaccinstudies:

- Prof. dr. [redacted]
- Prof. dr. 5.1.2e [redacted]
- Prof. dr. 5.1.2e [redacted]
- Prof. dr. 5.1.2e [redacted]
- Prof. dr. [redacted]
- Dr. 5.1.2e [redacted]
- Dr. 5.1.2e [redacted]

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

Onderstaande tabel de begroting zoals bij goedkeuring programma is vastgelegd. De toekenningen van de acht studies kwetsbare groepen 15.359.171,68 euro is geworden ipv de begrote 13,3 miljoen euro. Er is daarom nog ongeveer 3 miljoen euro beschikbaar voor kennishiaten ipv de eerder begrote 4,7 miljoen. Er is tussen deze posten met geld geschoven.

Onderdeel	Indicatie budget
Kwetsbare groepen - urgent onderzoek	5.1.2b
Kennishiaten	
Humane infectie model	
((Inter)nationale samenwerking	
Commissie en algemene kosten	
Communicatie & Implementatie	
Programmakosten	
Totaal	

Bijlage 2:
Tekst Gezondheidsraad advies over toedieningsvormen⁵

**Directoraat Generaal
Volksgezondheid**
Programmadirectie COVID19
Team C

Datum
26 maart 2021

2. Toedieningsvormen

Vaccins worden meestal toegediend door middel van injectie in een spier (intramusculair). Dit geldt ook voor alle tot nu toe geregistreerde COVID-19-vaccins. Er bestaan ook vaccins met andere toedieningsvormen. Vaccins tegen rotavirus worden via de mond toegediend (oraal) en vaccins tegen tuberculose (BCG) en rabiës via de huid (intradermaal). Er wordt daarnaast onderzoek gedaan naar intradermale vaccinatie tegen onder andere influenza, mazelen, polio, hepatitis B en gele koorts. Een derde toedieningsroute loopt via de slijmvliezen (mucosaal) van bijvoorbeeld de mond of neus. Ook naar mucosale vaccinatie tegen influenza, bof, mazelen en rodehond wordt onderzoek gedaan. Hierbij wordt een vaccin, bijvoorbeeld via een spray, toegediend op de slijmvliezen. Bij intramucosale toediening wordt het vaccin met een injectie toegediend in bijvoorbeeld het wangslimvlies. Een belangrijk voordeel van intradermale en intramucosale toediening is dat een lagere dosis vaccin zou kunnen volstaan om een immuunrespons op te wekken. Dat komt omdat de huid en slijmvliezen specifieke afweercellen hebben en daar ook meer afweercellen aanwezig zijn dan in de spieren, waardoor met een lagere dosering toch een sterke immuunrespons wordt opgewekt. Door intradermale of intramucosale toediening zouden mogelijk dus meer mensen met de beschikbare hoeveelheid vaccin gevaccineerd kunnen worden ten opzichte van intramusculaire toediening. Voor vaccins tegen influenza en rabiës is het vaccin besparende effect van intradermale toediening inmiddels aangetoond.

Voor verschillende andere vaccins wordt dit onderzocht. Een belangrijk voordeel van mucosale toediening, bijvoorbeeld via een intranasale spray, is dat het afweersysteem via de natuurlijke infectieroute wordt gestimuleerd waardoor er een mucosale immuniteit optreedt. Het belang hiervan en de werkzaamheid van mucosale vaccins worden nog onderzocht. Verder onderzoek is ook nodig naar de beschermingsduur en hoe de voordelen van verschillende toedieningsvormen zich verhouden tot de nadelen. Zo is het bij intradermale toediening moeilijker om vaccins te combineren en vergt het zetten van deze vaccins in sommige gevallen een speciale training. Gezien de schaarste aan COVID-19-vaccins, zou intradermale en intramucosale toediening met een lagere dosis vaccin uitkomst kunnen bieden indien de werkzaamheid en veiligheid is aangetoond. De tot nu toe geregistreerde COVID-19-vaccins worden uitsluitend intramusculair toegediend. Onderzoek zou moeten uitwijzen of een lagere dosis vaccin toegediend via huid (intradermaal) of in de slijmvliezen (intramucosaal) werkzaam, veilig en in de praktijk toepasbaar is. Daarnaast worden ook nieuwe COVID-19-vaccins ontwikkeld met een mucosale toediening. In Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten wordt momenteel onderzoek gedaan naar vaccins in de vorm van een neusspray. Hoewel er nog veel onbekend is en veel onderzoek nodig, hebben dit soort vaccins potentie om op termijn een bijdrage leveren aan de bestrijding van COVID-19.

5

<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2021/03/22/aanvulling-hoog-risicopatientgroepen-covid-19-vaccinatie-en-toedieningsvormen-covid-19-vaccins>