

## Advies kerncommissie vaccinstudies

12 april 2021

In opdracht van de Programmadirectie COVID-19 van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft ZonMw het deelprogramma COVID-19 vaccinstudies opgezet. Dit deelprogramma richt zich op de kennisontwikkeling die in Nederland nodig is voor de optimale inzet van vaccinaties tegen COVID-19. Voor het vaststellen en prioriteren van actuele vaccinatie-gerelateerde kennisvragen is een kerncommissie vaccinstudies samengesteld, bestaande uit leden met expertise op het gebied van virologie, vaccinologie, immunologie en interne geneeskunde-infectieziekten.

De volgende leden maken deel uit van de kerncommissie vaccinstudies:

### Voorzitter

- [redacted] 5.1.2e (Leids Universitair Medisch Centrum)

### Commissieleden

- [redacted] 5.1.2e (RadboudMC)
- [redacted] 5 5.1.2e (Leids Universitair Medisch Centrum)
- [redacted] 5.1.2e (Universiteit Utrecht/RIVM)
- [redacted] 5.1.2e (Universitair Medisch Centrum Utrecht)
- [redacted] 5.1.2e (ErasmusMC)
- [redacted] 5.1.2e (RIVM)

### Waarnemers

- [redacted] 5.1.2e (RIVM)
- [redacted] 5.1.2e (VWS)

## Inventarisatie actuele onderwerpen en kennisvragen

De kerncommissie is gevraagd om richting en invulling te geven aan het aandachtsgebied, in dit geval urgente vaccinatie-gerelateerde onderwerpen en kennisvragen. Als eerste is de kerncommissie gevraagd te adviseren over de selectie van actuele onderwerpen en kennisvragen die in aanmerking komen voor financiering middels een (urgent) subsidietraject.

Ter voorbereiding is er door [redacted] 5.1.2e en ZonMw een inventarisatie gemaakt van actuele onderwerpen en kennisvragen rondom vaccinatie, door middel van het interviewen van verschillende experts. De verkregen input is samen met vragen en verzoeken die zijn binnengekomen bij het RIVM en ZonMw over dit thema verwerkt in een voorbereidingsdocument.

## Prioritering onderwerpen en kennisvragen

De kerncommissie is op 2 april 2021 samengekomen om de programmering voor de subsidierende urgente kennisvragen vaccinstudies te bespreken. Het voorbereidingsdocument heeft hierbij als basis gediend. Het beperkte nog beschikbare programmabudget van [redacted] 5.1.2b euro voor deze subsidierende is leidend geweest in de prioritering.

Tijdens de vergadering zijn onderwerpen en kennisvragen voor onderzoek uitvoerig besproken. De commissie heeft vervolgens een selectie gemaakt van de meest relevante en urgente kennisvragen en daarna aangegeven via welk subsidie instrument de geselecteerde kennisvragen en onderwerpen dienen te worden uitgezet. Andere onderwerpen die zijn aangedragen bij ZonMw worden op dit moment niet aangemerkt als urgente vraagstellingen waarvoor financiering uit de beperkt beschikbare middelen moet worden vrijgemaakt.

## Duurzame bescherming tegen COVID-19 door vaccinatie

In relatief korte tijd zijn er tijdens de huidige pandemie vaccins ontwikkeld tegen COVID-19. In eerste instantie zijn vaccins gebruikt voor het beschermen van de meest kwetsbare groepen. Vooruitkijkend, adviseert de kerncommissie om nu in te gaan zetten op onderzoek wat kan bijdragen aan de duurzame bescherming tegen COVID-19 door vaccinatie. Om deze reden selecteert de kerncommissie de volgende vier onderwerpen en adviseert financiering beschikbaar te maken voor de

beantwoording van de daarbij behorende kennisvragen. Daarbij heeft het eerste onderwerp de hoogste prioriteit en het vierde de laagste.

### **1) Vaccinatie strategieën**

Voorlopige resultaten geven aan dat sommige kwetsbare groepen onvoldoende zijn beschermd na vaccinatie. Tevens is het op dit moment niet duidelijk hoe lang een vaccin bescherming biedt bij gezonde mensen en of de immunologische response na vaccinatie goed genoeg is om te beschermen tegen bestaande en nieuwe varianten van het virus. Het nader ondersteunen van het vaccinatie proces en inrichten van het vaccinatie programma door de ontwikkeling van kennis voor een duurzame bescherming tegen COVID-19 vindt de commissie om deze redenen van zeer groot belang.

#### *a) Heterologe prime-boost en/of extra vaccinatie*

De kerncommissie adviseert daarom te onderzoeken of heterologe prime-boost vaccinatie en/of een 3<sup>de</sup> (heterologe) vaccinatie voor verbeterde bescherming zorgt bij kwetsbare groepen en gezonde mensen. Voor de groep kwetsbaren kan hierbij gebruik worden gemaakt van de 8 reeds lopende ZonMw studies bij immuungecompromitteerden. Wanneer uit de resultaten van deze studies blijkt dat vaccinatie onvoldoende bescherming biedt, kan het effect van een additionele (heterologe) vaccinatie worden onderzocht. De lopende studies kunnen worden uitgebreid met deze vraagstellingen. De commissie adviseert om hiervoor direct extra financiering beschikbaar te maken via een urgent onderzoeksvragen traject.

Daarnaast adviseert de kerncommissie onderzoek te starten waarin verschillende combinaties van de beschikbare vaccins (van verschillende vaccin platforms; gebaseerd op RNA, DNA en in de toekomst eiwit) worden toegepast bij gezonde mensen. Hierbij is het van belang om jongeren en ouderen mee te nemen in het onderzoeken en een evenwichtige verhouding tussen vrouwen en mannen na te streven. Daarnaast moet er aandacht zijn voor de tijdsintervallen tussen de vaccinaties en dient de volledige immunologische (*innate immunity* en B- en T-cel) respons in kaart te worden gebracht. De commissie adviseert om dit onderzoek direct uit te zetten via een urgent onderzoeksvragen traject.

#### *b) COVID-19 en influenza vaccinatie*

Er zijn suggesties dat mensen die een influenza infectie hebben gehad minder kans hebben op COVID-19. Als iemand met een virus te maken krijgt, bouwt het lichaam niet alleen specifieke antistoffen tegen het aanwezige virus op, maar verandert het immuun respons ook tegen andere virussen. Dit wordt virus/vaccin-interferentie genoemd. Daar tegenover staat dat het bekend is dat eerdere blootstelling aan een ander (vergelijkbaar) virus kan zorgen voor een verminderde immuunrespons (*antigenic sin*). Omdat het niet duidelijk is hoe COVID-19 vaccinatie en andere vaccinaties, zoals tegen influenza, op elkaar inspelen en/of wat de rol van een eerdere infectie is, adviseert de commissie de beschermende werking van COVID-19 vaccinatie in combinatie met de inenting tegen influenza te onderzoeken bij relevante doelgroepen. Omdat het belangrijk is om hier inzicht in te krijgen, voorafgaande aan het griepseizoen, adviseert de kerncommissie om dit onderzoek direct uit te zetten via een urgent onderzoeksvragen traject.

#### *c) Toedieningsroutes*

De commissie ziet het belang van alternatieve toedieningsroutes (o.a. intradermale toediening), zoals ingebracht door de gezondheidsraad in haar recente advies, zeker ten tijden van vaccin schaarste. De kerncommissie geeft ook aan dat een eventuele aanpassing van de toedieningswijze en formulering van het vaccin (verlaging van de dosis) via de vaccinfabrikant verloopt en het daarmee niet vanzelfsprekend is dat de toedieningswijze en de daarmee gepaard gaande lagere dosis (direct) zal worden aangepast wanneer onderzoek aantoonde dat dit mogelijk is. De commissie geeft daarnaast aan dat publiek-gefinancierd onderzoek wel een stimulans kan zijn voor de fabrikant om dit op te pakken. Op voorhand is het echter onduidelijk of de resultaten van onderzoek naar toedieningsroutes onder andere ten behoeve van het terugdringen van schaarste aan vaccin vervolgens ook worden

geïmplementeerd. Om deze reden geeft de kerncommissie aan minder noodzaak te zien in het urgent uitvoeren van dit onderzoek.

## **2) Correlaten van bescherming**

Het is onduidelijk hoe lang een vaccin bescherming biedt en of de immunologische respons na vaccinatie bescherming geeft tegen bestaande en nieuwe varianten van het virus. Daarom adviseert de kerncommissie om onderzoek te doen naar de correlaten van bescherming (*correlates of protection*). Dit richt zich specifiek op de beschermende werking van afweerreacties, en de immuunwaarden die worden bereikt, na vaccinatie. De kerncommissie geeft aan dat dit van zeer groot belang is, maar geeft tegelijkertijd aan dat dit lastig is om te onderzoeken vanwege de verschillende vaccin platforms en patiënten doelgroepen. Nader inzicht in de correlaten van bescherming is echter van essentieel belang voor het optimaliseren van de te voeren vaccinatiestrategie. Om deze reden adviseert de commissie om een groot onderzoek te starten. Het beschikbare budget is hier echter niet toereikend voor. Een andere mogelijkheid is om de reeds lopende studies bij het RIVM en ZonMw uit te breiden en data van deze studies te bundelen. Daarbij kan tevens worden gekeken naar het toevoegen van resultaten van andere studies, zoals de fase 3 studies van vaccinfabrikanten. De opgehaalde gegevens kunnen vervolgens worden geanalyseerd doormiddel van een bioinformatische onderzoeksaanpak. Kandidaat correlaten die worden geïdentificeerd uit de overstijgende meta-analyse kunnen daarna worden geverifieerd met behulp van real-world evidence, klinische data, diermodellen en laboratorium analyses. Een brede samenwerking tussen relevante klinische, toegepaste en fundamentele onderzoeksgroepen is hiervoor noodzakelijk. De kerncommissie adviseert om financiering beschikbaar te maken voor dit belangrijke onderwerp, wat direct dient te worden uitgezet via een urgent onderzoeksvragen traject.

## **3) Long-COVID**

Een aanzienlijk deel van de COVID-19 patiënten blijft langdurig last houden van symptomen. Dit wordt long-COVID, Chronisch COVID Syndroom (CCS) of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) genoemd. Het ziektebeeld wordt nog niet goed begrepen, maar duidelijk is dat het een aanzienlijke impact heeft op veel patiënten. Om deze reden is het van groot belang om meer inzicht te krijgen in de aandoening en onderzoeken te starten naar de behandeling van de ziekte. Anekdotische berichten duiden erop dat long-COVID patiënten een significante reductie in klachten ervaren na vaccinatie. De kerncommissie ziet daarom het belang van een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar de therapeutische werking van COVID-19 vaccinatie bij long-COVID patiënten. Omdat iedereen in Nederland zal worden gevaccineerd is het van belang om dit onderzoek zo snel mogelijk uit te voeren. Daarom adviseert de commissie dit onderzoek direct uit te zetten via een urgent onderzoeksvragen traject.

## **4) Vaccin veiligheid**

Er is recente berichtgeving over een verhoogde kans op trombose bij vectorvaccins (AstraZeneca, Janssen). De veiligheid van vaccins is naast de volksgezondheid ook van belang voor het vertrouwen in vaccinaties, en daarmee voor het bestrijden van de coronapandemie. Om deze reden geeft de commissie aan dat onderzoek naar mogelijke zeldzame bijwerkingen en neveneffecten van vaccinatie van belang is. Signalering en onderzoek verloopt via het bijwerkingencentrum LAREB en eventueel nieuw onderzoek moet hierbij aansluiten. De commissie geeft daarnaast aan het onderzoek naar mogelijke bijwerkingen lastig is door de lage frequentie ervan. Daarmee is haalbaarheid van onderzoek naar bijwerkingen in Nederland complex. Onderzoek moet daarom worden uitgevoerd op Europees-niveau. Daarnaast ligt er ook een verantwoordelijkheid bij de fabrikanten. De commissie adviseert financiering beschikbaar te maken voor onderzoek naar de veiligheid van COVID-19 vaccins in internationaal verband en eventueel in samenwerking met fabrikanten via publiek-private samenwerking.

## **Randvoorwaarden**



De commissie geeft aan dat er extra aandacht moet zijn voor het tijdig beschikbaar komen van resultaten en daarnaast de implementatie, opschaalbaarheid en borging van de resultaten van het te financieren onderzoek, om ervoor te zorgen dat ze bruikbaar zijn voor het vaccinatie proces en de inrichting van het vaccinatie programma. Naast de randvoorwaarden die gelden voor de financiering van onderzoek via het urgente onderzoeksvragen traject, adviseert de commissie om i) samenwerking in consortia met complementaire expertise en ii) harmonisatie van studieprotocollen, waaronder het in kaart brengen van de immunologische (*innate immunity* en B- en T-cel) respons, op te nemen in de randvoorwaarden.

#### **Financiering huidige en toekomstige onderzoeksvragen**

Op dit moment is niet duidelijk hoeveel budget er precies nodig is voor de beantwoording van bovenstaande urgente onderzoeksvragen. De verwachting is dat het beschikbare budget misschien toereikend zal zijn om de studies naar vaccinatiestrategieën (heterologe prime-boost en/of extra vaccinaties en COVID-19 en influenza vaccinatie) te financieren. Aanvullende financiering is noodzakelijk om alle benoemde prioriteiten te kunnen uitzetten.

De commissie verwacht daarnaast dat in de aankomende periode nieuwe vragen boven komen op basis van voortschrijdend inzicht en ontwikkelingen rondom COVID-19 vaccinatie. Het is wenselijk dat aanvullende financiering beschikbaar komt om deze kennis te genereren.