

---

## Factsheet –Ontwikkeling COVID-19 vaccins

---

### Ontwikkeling van vaccins (algemeen)

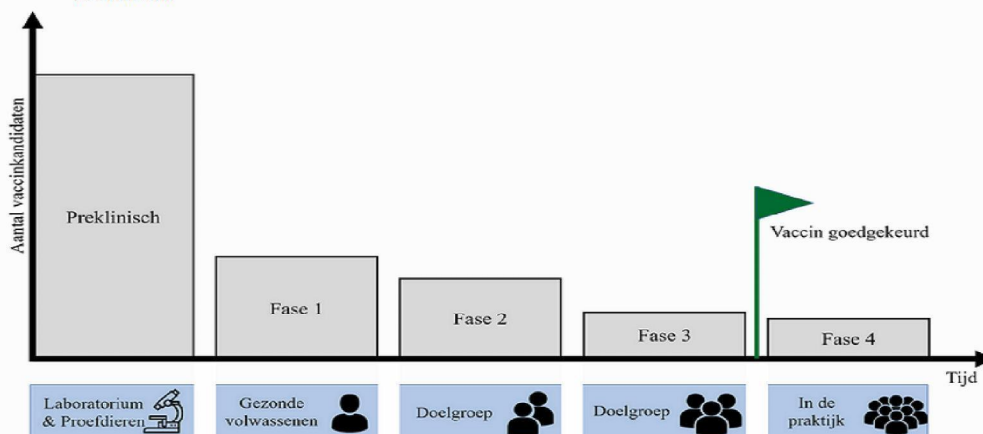
- Om een vaccin te ontwikkelen moeten verschillende fasen worden doorlopen (Figuur 1). De eerste stap is om een vaccin te ontwerpen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende technologieën.
- Voor sommige kandidaat vaccins wordt gebruik gemaakt van de traditionele technologieën die we ook kennen van de productie van de vaccins uit het huidige Rijksvaccinatieprogramma, zoals levend verzwakt virus (mazelen en bof), heel geïnactiveerd virus (polio, hepatitis A en griep) en sub-unit (griep, HPV) vaccins. Daarnaast wordt er ook gebruik gemaakt van meer innovatieve technologieën zoals DNA en RNA en virale vector vaccins, die snel te ontwikkelen en produceren zijn, maar waarvan nog geen voorbeelden op de markt zijn.
- De componenten om een vaccin mee te ontwikkelen worden gekozen op grond van alle beschikbare gegevens over het virus, het infectieproces en hoe het immuunsysteem bescherming opbouwt.
- Op dit moment zijn er bijna 200 verschillende COVID-19 vaccins in ontwikkeling. 40 kandidaatvaccins worden op klinisch getest. Nederland heeft afspraken met zes verschillende vaccinproducenten
- Koplopers waar Nederland afspraken mee heeft gemaakt zijn Oxford/AstraZeneca, Janssen (J&J), Moderna, en Pfizer/BioNTech.

### Testfasen vaccinontwikkeling

- **Preklinisch**
  - Vaccins worden allereerst getest in het laboratorium. Als er een diemodel beschikbaar is, wordt een veelbelovend vaccin hierin getest. De dieren worden gevaccineerd en daarna besmet met het virus om te zien of ze beschermd zijn. Het testen op dieren begint bij kleine dieren, zoals muizen en fretten. Vervolgens krijgen vaak ook apen het vaccin toegediend, omdat hun immuunsysteem meer lijkt op dat van de mens.
- **Klinische testfase 1**
  - De volgende stap is het produceren van de eerste hoeveelheid vaccins en het testen hiervan in de mens. Dit zogenaamde klinisch onderzoek verloopt in drie fasen. In fase 1 wordt het kandidaat-vaccin getest op veiligheid en immuunsrespons in enkele tientallen gezonde vrijwilligers. Ook wordt gekeken welke proefpersonen een afweerreactie vertonen. Als de signalen uit deze studie op groen staan volgt fase 2 onderzoek.
  - Testfase 1 heeft drie doelstellingen:
    - Verzekeren dat het kandidaat-vaccin geen ernstige bijwerkingen laat zien
    - Vaststellen dat de werkzame stof op de juiste plek komt en daar lang genoeg blijft zitten om voordelige effecten te bewerkstelligen
    - Verzamelen van bewijs dat het vaccin de ziektelast verlaagt of voorkomt dat mensen ziek worden.
- **Klinische testfase 2**
  - Als testfase 1 succesvol is verlopen, wordt toestemming aangevraagd om te starten met testfase 2. Dit vindt plaats in een grotere groep mensen uit de later te vaccineren bevolking. Er wordt meer informatie over de veiligheid verzameld. Daarnaast wordt er gekeken of, en hoe het immuunsysteem op het vaccin reageert. Dit om een voorspelling te kunnen maken over de werkzaamheid. Tegelijkertijd wordt gezocht naar de juiste dosering en testen onderzoekers op één toediening van het vaccin volstaat, en indien nodig hoeveel tijd er tussen de toedieningen moet zitten. Dit onderzoek wordt

dubbelblind uitgevoerd (zowel proefpersonen als onderzoekers weten niet wie het echte vaccin en wie een placebo krijgen toegediend).

- Testfase 2 heeft drie doelstellingen:
  - Vaststellen van de effectiviteit;
  - Vaststellen van de effectiviteit in preventie dat testpersonen ziek worden;
  - Vaststellen van de juiste dosis.
- **Klinische testfase 3**
  - Het echte bewijs voor veiligheid en werkzaamheid komt van fase 3 studies. Hierin wordt in een land of regio waar het virus circuleert het aantal ziektegevallen in gevaccineerde personen (meestal duizenden) vergeleken met dat in mensen die het vaccin niet kregen (placebo). In fase 3 kunnen na goedkeuring van de autoriteiten ook kwetsbare mensen (bijvoorbeeld ouderen) in worden meegenomen.
  - Testfase 3 heeft vijf doelstellingen:
    - Vaststellen van veiligheid en effectiviteit in de doelgroep die het vaccin hoogstwaarschijnlijk gaan gebruiken;
    - Bevestigen van meest effectieve dosering;
    - Identificeren van bijwerkingen (of andere redenen) waarom het vaccin niet aan mensen met een bepaalde conditie zou moeten worden toegediend;
    - Opbouwen van kennis over de balans tussen de voordelen van een vaccin en de risico's die het met zich meebrengt;
    - Vergelijken van resultaten met bestaande behandelingen.
- **Toelating van een vaccin**
  - Alle resultaten van de klinische studies en de productiemethode van het vaccin worden zorgvuldig vastgelegd en dan aangeboden aan 'de regulatoire autoriteit' die beslist of het vaccin toegelaten wordt.
  - De Europese medicijnautoriteiten volgen in dit geval een versnelde beoordelingsprocedures waarbij resultaten tussentijds worden beoordeeld. Er worden echter even strenge criteria gehanteerd als bij vaccinbeoordelingen voor andere situaties.
- **Fase 4: vaccinatie in de praktijk**
  - Ook nadat vaccins op de markt zijn gebracht, gaat het bewaken van de veiligheid en het onderzoek naar eventuele bijwerkingen door. In de onderzoeken die gedaan worden voor de registratie is al wel veel, maar waarschijnlijk nog niet alles, bekend over de mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden. Als een vaccin op grote schaal aan een heel diverse groep mensen wordt gegeven kunnen er altijd nog nieuwe inzichten over bijwerkingen komen. Bijwerkingencentrum Lareb bereidt zich (in samenwerking met het CBG en het RIVM) op dit moment voor op een intensieve bewaking van de veiligheid tijdens een COVID-19 vaccinatiecampagne. Daarmee kunnen veiligheidsproblemen (zoals ernstige bijwerkingen of incidenten bij vaccinatie) snel worden opgespoord, mochten deze zich voordoen.



Figuur 2. De stadia in de ontwikkeling van een vaccin. Onder staat weergegeven wie per fase de studiepopulatie uitmaakt. Van alle vaccinprojecten slaagt uiteindelijk ongeveer een zesde.