

Overzicht Covid-19 vaccin ontwikkeling

13 april 2020

5.1.2e

&

5.1.2e

, Centrum IIV, Centrum Infectieziekenbestrijding, RIVM

In dit document geven we een overzicht van de stand van zaken met betrekking tot vaccinontwikkeling tegen SARS-CoV-2, het virus dat de respiratoire aandoening Covid-19 veroorzaakt. We geven een globaal overzicht van vaccin ontwikkeling in het algemeen en de ontwikkelingen op het gebied van SARS-Cov-2. Hierbij hebben we ons gericht op initiatieven voor klinisch onderzoek in Nederland en daarnaast beschrijven we de verschillende vaccin platforms die momenteel gebruikt worden voor SARS-CoV-2 vaccin ontwikkeling. De vier vaccins die reeds in klinisch onderzoek getest worden, hebben we verder uitgediept.

Regulier tijdsplan vaccin ontwikkeling

Vaccin ontwikkeling duurt onder normale omstandigheden 10-20 jaar.

Geschat wordt dat slechts ca 10% van de vaccin kandidaten uiteindelijk op de markt komt. Daarom is het goed en belangrijk dat meerdere bedrijven simultaan inzetten op de ontwikkeling van een Covid-19 vaccin.

Stappen in vaccin ontwikkeling zijn:

-Ontwikkelen van een kandidaat vaccin, op basis van kenmerken van het virus (e.g. pathogenese, beschermende immuunrespons, sequentie van het virus)

-Ontwikkelen van GMP proces om vaccin te produceren voor preklinisch en klinisch onderzoek.

-Preklinisch onderzoek: werkzaamheid en veiligheid in diermodellen.

-Klinisch onderzoek werkzaamheid en veiligheid in de mens, bestaande uit 3 fasen:

Fase I onderzoek: onderzoek naar veiligheid (treden er (ernstige) bijwerkingen op?) in een beperkt aantal gezonde volwassen vrijwilligers.

Fase II onderzoek: onderzoek naar veiligheid en immunogene werking in doelgroep. Onderzoek naar optimale dosering.

Fase III onderzoek: aantonen van effectiviteit (daling incidentie?) of immunogeniciteit als maat voor bescherming en weinig voorkomende bijwerkingen in grote aantallen van de doelgroep.

-Registratie van vaccin voor toelating op de markt (nationaal (CBG) of centraal voor Europa (EMA), US (FDA)). Als vaccin registratie verkregen wordt op basis van immunogeniciteits data, meestal antistof concentraties in het bloed als maat voor bescherming, moet na registratie alsnog vaccin effectiviteit aangetoond worden.

-Opschaling productie proces, vergelijking product geproduceerd m.b.v. kleine schaal en grote schaal productie proces en batch consistency check. Kan tegelijker tijd met fase III studie.

Normaal duurt dit traject 10-20 jaar maar voor de Covid-19 vaccins wordt rekening gehouden met een ontwikkel traject van 12-18 maanden door proefdier studies en fase 1 humane studies gedeeltelijk parallel te laten lopen en al te starten met het opschalen van het productie proces voordat de veiligheids- en werkzaamheidsdata beschikbaar zijn. Dit betekent een financieel risico dat o.a. door organisaties zoals CEPI mede gedragen worden.

-vaccin verkoop, distributie

Achtergrond SARS-CoV-2 en Covid-19 (SARS-CoV-2) vaccin ontwikkeling en tijdsplan

Op 11 maart maakte de WHO bekend dat de uitbraak van COVID-19 een officiële pandemie is. Om het virus wereldwijd onder controle te krijgen is een goed werkend vaccin nodig. In januari 2020 is de genetische sequentie van SARS-CoV-2 gepubliceerd door Chinese wetenschappers (Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020; Zhu et al. 2020). Deze sequentie wordt wereldwijd gebruikt voor Covid-19 vaccin ontwikkeling.

Er zijn verschillende corona virussen. Twee alphacoronavirus (229E en NL63) en twee betacoronavirus (OC43 en HKU1) circuleren al langer onder mensen en kunnen een gewone verkoudheid veroorzaken. Er zijn echter ook betacoronavirus die meer pathogeen zijn, met een hogere ziektelast, zoals SARS-CoV-1 bekend van de uitbraak in 2003 en Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) verantwoordelijk voor een uitbraak sinds 2012 met name in Saudi Arabia en nu SARS-CoV-2. Voor geen van deze corona virussen zijn geregistreerde vaccins beschikbaar maar er zijn wel vaccins in ontwikkeling.

Aangezien SARS-CoV-2 sterk verwant is aan SARS-CoV-1 en MERS-CoV kan de kennis die eerder is opgedaan tijdens de ontwikkeling van vaccins tegen deze twee corona virussen gebruikt worden bij het versneld ontwikkelen van vaccins tegen SARS-CoV-2.

Zo weten we dat antistoffen gericht tegen het Spike (S)-eiwit aan de buitenkant van het SARS-CoV-1 virus het virus neutraliseert en zo voorkomt dat het cellen kan infecteren. Hierdoor is het S-eiwit een veelbelovend antigeen dat gebruikt kan worden in de ontwikkeling van kandidaat SARS-CoV-2 vaccins. Een aantal van de SARS-CoV-1 vaccins waaronder recombinant S-eiwit, levend-verzwakte, geïnactiveerde en vector vaccins zijn getest in dier modellen. Een studie met een SARS-CoV-1 vaccin liet zien dat fretten een schadelijke ontsteking van de lever opliepen nadat ze eerst gevaccineerd en vervolgens geïnfecteerd waren. De kans bestaat dus dat ook mensen die gevaccineerd zijn met een SARS-CoV-2 vaccin en vervolgens geïnfecteerd raken met het virus ernstiger ziek worden dan mensen die niet gevaccineerd zijn. Dit zou een zeer ongewenst effect zijn van vaccinatie, waardoor onderzoek hiernaar in vaccin ontwikkeltrajecten meegenomen moet worden. Echter, in de meeste gevallen was vaccinatie geassocieerd met een verhoogde kans op overleving, lagere virus concentraties en minder ziekte.

Voor SARS-CoV-2 vaccins is een target product profile (TPP) vast gesteld, gebaseerd op eerdere ervaringen met SARS en de doelgroep van de huidige uitbraak.

TPP SARS-CoV-2:

- minimale ongewenste immuun potentiering (deze ongewenste bij-effecten werden gezien in studies met SARS-vaccin kandidaten: excessieve ontsteking, verhoogde infectie)
- vaccin moet geschikt zijn voor volwassen gezondheids medewerkers (staan in de frontlinie, worden het meest bloot gesteld)
- vaccin moet voldoende werkzaam zijn in volwassen > 50-60 jaar of een indirect beschermend effect hebben doordat vaccin transmissie stopt in jongere leeftijdsgroepen
- werkzaam in mensen met onderliggende aandoeningen als diabetes en hoge bloeddruk.
- vaccin moet geschikt zijn voor langdurige opslag (Vaccins worden snel ontwikkeld, maar komen mogelijk te laat voor de bestrijding van de huidige epidemie).

Recente ontwikkelingen in Nederland:

Versnelde regelgeving mogelijk gemaakt in NL:

Er komt een snellere vergunningsprocedure voor bedrijven en laboratoria die medicijnen en vaccins met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) willen testen. De ministerraad heeft er op voorstel van minister Van Nieuwenhuizen van Infrastructuur en Waterstaat mee ingestemd om deze procedure voor de meeste toepassingen te versnellen van 120 dagen nu tot maximaal 56 dagen. Hierdoor kunnen deze farmaceutische bedrijven hun nieuw ontwikkelde geneesmiddelen en vaccins sneller in de praktijk testen door middel van klinisch onderzoek.

Naast deze structurele verkorting van de procedure heeft Van Nieuwenhuizen vorige week aanvullend een spoedprocedure voor ggo-onderzoek ten behoeve van Covid-19 ingesteld. Die zorgt ervoor dat ggo-vergunningen gericht op de ontwikkeling van een medicijn of vaccin ter bestrijding van het coronavirus binnen 28 dagen kunnen worden verleend. Deze Covid-19 spoedprocedure geldt in principe voor een jaar. Naast deze structurele verkorting van de procedure heeft Van Nieuwenhuizen vorige week aanvullend een spoedprocedure voor ggo-onderzoek ten behoeve van Covid-19 ingesteld. Die zorgt ervoor dat ggo-vergunningen gericht op de ontwikkeling van een medicijn of vaccin ter bestrijding van het coronavirus binnen 28 dagen kunnen worden verleend. Deze Covid-19 spoedprocedure geldt in principe voor een jaar.

Zelfs met behulp van versnelde regelgeving duurt vaccin ontwikkeling minimaal 12-18 maanden. Een Covid-19 vaccin komt mogelijk dus te laat voor het bestrijden van de huidige epidemie. Een vaccin kan wel bijdragen aan het controleren van volgende golven van het virus.

Erasmus UMC en UMC Utrecht; monoclonaal antilichaam tegen SARS-CoV-2 (therapeutisch).

Ontdekking van een humaan monoclonaal antilichaam dat SARS-CoV-2 infectie kan blokkeren. Dit antilichaam neutraliseert zowel SARS-CoV-2 als SARS-CoV-1. Dit kruis-neutraliserende antilichaam bindt aan een gemeenschappelijk epitoom op coronavirussen waardoor het mogelijk ingezet zou kunnen worden in het voorkomen en behandelen van COVID-19. Ze zijn op zoek naar een farmaceutisch bedrijf, lijkt veelbelovend, dat het antilichaam op grote schaal kan produceren zodat het ingezet zou kunnen worden in de behandeling van COVID-19. Antilichaam moet nog wel uitgebreid getest worden, zowel toxicologisch als immunologisch. Het antilichaam kan tevens gebruikt worden voor diagnostische (zelf) test.

Erasmus UMC en Sanquin; convalescent plasma (therapeutisch)

Sanquin verzamelt bloedplasma van genezen Covid-19 patiënten (met PRC-test vast gestelde infectie). Aan hen wordt gevraagd om in totaal 4 keer, met tussenpozen van 7 dagen, plasma af te staan. Het plasma van genezen patiënten wordt via een transfusie aan coronapatiënten toegediend, om te onderzoeken of de SARS-CoV-2 specifieke antistoffen uit het plasma het virus neutraliseren en daardoor de patiënt helpen de lichamelijke reactie op het virus te verminderen en/of waardoor de patiënt sneller herstelt. Tijdens de SARS epidemie in 2003 is dit zelfde concept in een aantal kleinschalige studies toegepast in de hoop het aantal virus deeltjes te verminderen en zo ziekenhuis opnames te verkorten en overlijdens risico te verminderen.

Klinische studie Erasmus MC: Convalescent Plasma as Therapy for Covid-19 Severe SARS-CoV-Disease (CONCOVID Study) ([clinicaltrials.gov: NCT04342182](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04342182))

Studie design: 426 deelnemers; bevestigde COVID19 patiënten van 18 jaar en ouder, gerandomiseerde studie. Vergelijking standaardbehandeling met behandeling met convalescent plasma infusie.

Primair doel: verminderen mortaliteit COVID-19 patiënten.

Secundaire doelen, effect op duur ziekenhuis opname, overlijden op IC, opname duur IC.

Start studie: 1 april 2020

Verwachte einddatum: 1 juli 2020

UMC Utrecht en Radboud Universiteit Nijmegen; BCG vaccinatie bij gezondheidsmedewerkers

Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA) (clinicaltrials.gov: NCT04328441)

Bacille Calmette-Guérin (BCG) is een vaccin tegen tuberculose, met niet specifieke beschermende effecten tegen andere respiratoire infecties, zoals aangetoond in *in vitro* en *in vivo* studies. De hypothese van deze studie is dat BCG vaccinatie in gezondheidsmedewerkers het ziekteverzuim als gevolg van Covid-19 kan verminderen tijdens de epidemie.

Studie populatie: 1500 gezondheidsmedewerkers met direct patiëntencontact (bv verpleegkundigen en artsen) (leeftijd >18 yrs, m/v)

Interventie: deelnemers worden gerandomiseerd behandeld met BCG vaccin of placebo in een 1:1 ratio.

Primair doel: ziekteverzuim verminderen onder gezondheidsmedewerkers met direct patiëntencontact tijdens de Covid-19 epidemie.

Secondair doel: Verminderen ziekenhuisopname, IC opname en overlijden onder gezondheidsmedewerkers tijdens de Covid-19 epidemie.

Start studie: 25 maart 2020

Verwachte einddatum: 25 december 2020

Janssen Vaccines & Prevention in Leiden

A subsidiary of American pharmaceutical company, Johnson & Johnson. Planning voor fase I studie in september 2020 en eerste vaccin batches zouden begin 2021 beschikbaar moeten zijn voor emergency use. Bedrijf werkt samen met BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) aan het versneld opschalen van productie capaciteit met als doel wereldwijde beschikbaarheid van meer dan een billion vaccin doses. Vaccin op basis van AdVac and PER.C6 technologie. Nieuw concept, nog geen vaccin mee geregistreerd.

Typen vaccins in ontwikkeling voor Covid-19

Wereldwijd zijn er verschillende typen vaccins in ontwikkeling tegen COVID-19, gebruikmakend van verschillende productie platforms. Een aantal van deze platforms hebben al eerder geleid tot geregistreerde vaccins. Sommige bedrijven maken echter gebruik van nieuwe technologieën op basis waarvan nog geen vaccins geregistreerd zijn en deze bedrijven hebben nog geen ervaring met het op de markt brengen van vaccins. CEPI sponsort een aantal van deze innovatieve vaccin concepten.

Huidige vaccins worden veelal ontwikkeld op basis van S-eiwitten. Virus neutralisatie door binding van S-eiwit antistoffen aan S-eiwit. Vraag is of dit genoeg is of dat vaccins ook antistoffen op moet wekken tegen andere virus eiwitten en/of in staat moet zijn om een T-cel respons op te wekken waardoor ook virus geïnfecteerde cellen opgeruimd worden.

Typen vaccins:

Whole virus vaccins: levend verzwakt of geïnactiveerd: Voordeel is dat dit straight forward productie platforms zijn, waar veel ervaring mee is (voor reeds geregistreerde vaccins). Bestaande infrastructuur kan worden gebruikt. Nadeel is dat grote hoeveelheden virus moeten worden opgekweekt.

Dit type vaccins kan resulteren in complicaties zoals long beschadiging en infiltratie van eosinofielen (witte bloedcellen) in muizen modellen en lever schade in fretten.

Geïnactiveerde vaccins: enhancement of disease in muizen en fretten. Sars-CoV-1 vaccin veilig en induceren neutraliserende antistoffen. Aanwijzingen voor kruisbescherming tussen SARS-Cov-1 en SARS-CoV-2 vaccines.

Viral vector vaccin: onschuldig virus (bv verkoudheidsvirus, dat vaak niet meer kan vermenigvuldigen), waar "stukjes" van het doel-virus in gezet worden. Voordeel is dat er niet gewerkt hoeft te worden met infectieus virus en er zijn veelbelovende pre-klinische en klinische data voor viral-vector based vaccin voor MERS. Nadeel is dat de vector de immuunrespons tegen het doel-antigeen kan beïnvloeden.

Subunit vaccins: Vaccin bestaat uit oppervlakte-eiwit van het virus waartegen een immuunrespons opgewekt wordt. Voordeel is dat er verschillende voorbeelden zijn van succesvol geregistreerde vaccins zoals bv voor influenza. Er hoeft niet met virus gewerkt te worden. Nadeel is dat de productiecapaciteit mogelijk beperkend kan zijn.

Nucleic acid vaccins: DNA of RNA vaccins, DNA of RNA fragmenten met gewenste sequentie wordt ingespoten. In het menselijk lichaam worden de DNA of RNA fragmenten tot expressie gebracht waarna de geproduceerde viruseiwitten een immuunreactie opwekken. Voordeel is dat er niet gewerkt hoeft te worden met infectieus materiaal. Dit type innovatieve vaccins heeft nog niet eerder geleid tot een geregistreerd vaccin.

WHO-lijst vaccins in ontwikkeling (updated 11 april 2020)

Volgens de WHO draft landscape of Covid-19 candidate vaccines (11 april 2020) zijn er wereldwijd 70 vaccins in ontwikkeling. Voor drie van deze kandidaat vaccins zijn klinische studies reeds gestart, voor een kandidaat is een klinische studie al geregistreerd, maar is inclusie nog niet begonnen.

(https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Novel_Coronavirus_Landscape_nCoV_11April2020.PDF)

Voor de vier kandidaat vaccins in klinische fase staat hieronder het verwachte tijdsplan geschetst

Bedrijf: Moderna Therapeutics (Cambridge, Ma), in collaboration with National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) and CEPI funded research

Type vaccin:

mRNA vaccine, coderend voor oppervlakte-eiwit S-protein (Lipid nanoparticle (LNP)-encapsulated mRNA-based vaccine that encodes for a full-length, prefusion stabilized spike (S) protein of SARS-CoV-2.)

Moderna gebruikt de ervaring die ze eerder hebben opgedaan met de ontwikkeling van een MERS-CoV vaccin.

Voortgang:

Fase I studie (clinicaltrials.gov: NCT04283461): onderzoek naar veiligheid, reactiviteit en immunogeniciteit van vaccin kandidaat (mRNA-1273).

Primaire doel: veiligheid en reactiviteit bestuderen van een 2-doses vaccinatieschema met mRNA-1273, met 28 dagen tussenpozen, 3 doseringen vergelijkend in gezonde volwassenen.

Secundaire doel: immunogeniciteit bestuderen d.m.v. het meten van antistoffen tegen SARS-CoV-2 S (spike) protein, na een 2 doses-vaccinatieschema met mRNA-1273 op dag 57

Studie design: inclusie van 45 vrijwilligers (18-55 jaar oud m/v) in 3 cohorten (verschillende doseringen), ontvangen een intramusculaire (IM) injectie ,etmRNA-1273 op Dag 1 en 29. Vrijwilligers worden tot 12 maanden na de tweede vaccinatie gevolgd (Dag 394).

Start datum :	3 maart 2020
Eerste dosering in eerste vrijwilliger:	16 maart 2020
Geschatte einddatum :	1 juni 2021

Bedrijf: CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology

Type vaccin:

Non-Replicating Viral Vector (Adenovirus Type 5 Vector)

Voortgang:

Fase I: A phase I dose-escalating clinical trial to evaluate safety reactogenicity and immunogenicity of a single dose (im) of recombinant novel coronavirus (2019-COV) vaccine (adenoviral vector) (Chinese clinical trial registry ChiCTR2000030906)

Studie design: 108 gezonde volwassen vrijwilligers (18-60 yrs), 3 groepen van 36 deelnemers.

Primaire doel: onderzoeken van bijwerkingen (7 dagen, 28 dagen, 6 maanden na vaccinatie)

Secondair doel: meten van antistoffen tegen S-protein, Neutraliserende antistoffen tegen SARS-CoV-2, neutraliserende antistoffen tegen Ad5, specifieke t cel response, (Dag 14, 28, maand 3 en 6 na vaccinatie)

Start datum: 16 maart 2020

Geschatte einddatum: 30 December 2020

Fase II: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II clinical trial for Recombinant Novel Coronavirus (2019-nCoV) Vaccine (Adenovirus Vector) (Chinese clinical trial registry: ChiCTR2000031781)

Studie design: 500 gezonde vrijwilligers in 3 groepen:

250: middle dose

125: low dose

125: placebo

Uitvoer studie gepland: april 2020-januari 2021 (nog niet gestart)

Bedrijf: Inovio Pharmaceuticals (CEPI, Gates sponsored)

Type vaccin:

DNA vaccine (INO-4800). (DNA molecuul met de genetische code om het S-protein tot expressie te brengen)

Voortgang:

Fase I: Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in Healthy Volunteers (clinicaltrials.gov NCT04336410).

Studie design: 40 gezonde volwassen vrijwilligers (18-50 yrs)

Primair doel: onderzoek naar bijwerkingen

Secondary: change from baseline in antigen-specific: binding antibody titers and interferon-gamma cellular immune response (baseline up to 28 weeks)

Start datum: 3 april 2020

Eerste dosering in eerste vrijwilliger: 6 april 2020

Estimated primary completion date: November 2020

Bedrijf: University of Oxford

Type vaccine: non-replicating viral vector (ChAdOx1)

Voortgang: fase I/II studie gepland (nog niet gestart): (clinicaltrials.gov: NCT04324606)

A phase I/II single-blinded, randomised, placebo controlled, multi-centre study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers aged 18-55 years. The vaccine will be administered intramuscularly (IM).

Start datum: April 2020

Geschatte einddatum: Mei 2021