



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

Datum
17 juni 2020

Ons kenmerk

Behandeld door
Dr. 
Centrum IIV, Cib, RIVM
@rivm.nl

Bijlage(n)

VWS projectgroep vaccinontwikkeling

memo Update COVID-19 vaccins in ontwikkeling

Update COVID-19 vaccins in ontwikkeling 18 juni 2020.

UPDATE COVID-19 VACCINKANDIDAAT LANDSCHAP

Sinds de eerste memo van 15 mei jl zijn 29 nieuwe kandidaat vaccins toegevoegd aan het totale COVID-19 vaccinlandschap en zijn 3 kandidaat vaccins doorgeschoven naar de klinische fase (type 5 RNA, Imperial College (UK), eiwit (subunit) vaccin NovaVax (Australie) en geïnactiveerd vaccin Institute Medical biology, Chinese Academy of Medical Sciences (China)). Er zijn nieuwe (pre) klinische data bekendgemaakt voor Oxford, Janssen en Inovio vaccins en klinische data voor de CanSino en Moderna vaccins. Daarnaast is informatie toegevoegd over vaccins waarbij een Nederlandse organisatie betrokken is (Janssen, AdaptVac/Copenhagen, IntraVacc, MSD) of die relevant zijn voor de aliantie (CureVac).

Tabel 1. Overzicht COVID-19 vaccin kandidaten dd 16-06-2020

Type	1. dood virus	2. verzwakt virus	3. vector	4. eiwit (s)	5. DNA/RNA	Un-known
Status						
Preklinisch (n=127)	5	3	32	58	27*	2
Klinisch (n=11)	4	0	2	1	4	

Bron: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (16-6-2020)

* CureVac is op 17 juni gestart met fase 1 studie

VACCINS IN KLINISCHE FASE

Type 1. Dood virus

1.1) Wuhan Institute of Biological Products- Sinopharm (China)

Geïnactiveerd vaccine. Weinig bekendgemaakt.

1.2) Beijing Institute of Biological Products- Sinopharm (China)

Geïnactiveerd vaccin. Eerste pre-liminary data van fase I studie (gestart in April) met 1120 gezonde vrijwilligers, 18-59 jaar oud, laten zien dat alle gevaccineerde deelnemers hoge antistof niveaus in hun bloed hebben, zonder dat er serieuze bijwerkingen gemeld zijn.

(1.3) Sinovac (China)

Geïnactiveerd vaccin. Weinig bekendgemaakt.

(1.4) Institute Medical biology, Chinese Academy of Medical Sciences (China)

Geïnactiveerd vaccin. Weinig bekendgemaakt.

Type 3. Vector.

(3.1) CanSino (China)

Eerste data fase 1 studie gepubliceerd (DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)). In totaal hebben 108 volwassen vrijwilligers, 18-60 jaar oud, aan de studie deelgenomen. In totaal hebben 75-83% van de deelnemers, in alle drie doseringsgroepen, minimaal 1 bijwerking gemeld, geen ernstige. Bij de helft van de deelnemers in de laagste en middelste doserings groep en 75% van de hoogste doserings groep was sprake van een 4-voudige stijging in neutraliserende antistoffen 28 dagen na vaccinatie ten opzichte van voor vaccinatie. Tevens specifieke T-cel response gemeten op dag 14 na vaccinatie. Echter bij de rest van de deelnemers resulteerde de vaccinatie niet in een goede immuun respons. Waarschijnlijk omdat deze mensen al antistoffen tegen de gebruikte virale vector hadden waardoor de vector opgeruimd werd voordat het SARS-CoV-2 S-eiwit gemaakt kon worden. De hoop was dat de hoogste dosering hoog genoeg zou zijn om voldoende vector over te houden om toch menselijke cellen te infecteren. Dit was maar gedeeltelijk het geval bovendien werd door 17% van de deelnemers in de hoogste doseringsgroep grade 3 bijwerkingen gemeld, in de beide andere doseringsgroepen was dit 6%. Voor vaccinatie had 51% van de deelnemers alle neutraliserende antistoffen tegen de Ad5 vector. Inschatting is dat dit voor de totale bevolking ongeveer 70% is, met name veel ouderen. In de fase II studie, gestart op 12 april, wordt de hoogste dosering niet meer meegenomen.

(3.2) Oxford/Jenner groep- Astra Zeneca

ChAdOx1 nCoV-19 virale vector vaccin bestaat uit een adenovirus (een onschadelijk verkoudheidsvirus) vector. Het betreft een chimpansee adenovirus, met S1 spike eiwit van SARS-CoV-2. Door gebruik te maken van een virale vector geïsoleerd uit een chimpansee is de kans klein dat er mensen zijn die al antistoffen tegen de vector hebben (zie CanSino vaccin). De eerste resultaten van de pre-klinische studie in rhesus apen met het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin zijn gepubliceerd (<https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>). Zes apen werden gevaccineerd met het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin en vervolgens geïnfecteerd met het SARS-CoV-2 virus. Een deel van de apen ontwikkelde binnen 14 dagen antistoffen tegen het virus. Na 28 dagen werden bij alle zes de apen virus specifieke antistoffen in het bloed aangetroffen. De onderzoekers concluderen dat na blootstelling van de apen aan het SARS CoV-2 virus het vaccin effectief was in het voorkomen van schade aan de longen en dat het vermenigvuldigen van het virus in de longen voorkomt. Wel werd er virus replicatie in de neus van de gevaccineerde apen gevonden wat betekent dat de gevaccineerde dieren anderen nog wel kunnen besmetten. Volgens de onderzoekers werd er in de gevaccineerde apen geen bewijs gevonden van immune-enhanced disease na de virus challenge. De conclusie is dat de ChAdOx1 nCoV-19 vaccin in apen in staat is om longontsteking te voorkomen maar niet beschermd tegen infectie in de neus.

Klinische studies:

De werving van het eerste deel van de klinische fase I/II studie in volwassenen 18-55 jaar is afgerond. In totaal doen 1090 deelnemers mee. De helft krijgt het ChAdOx1 nCoV-19 vaccine

de andere helft een controle vaccin tegen meningitis (MenACWY). Een klein aantal deelnemers krijgt een tweede vaccine dosis 4 weken na de eerste. Gekeken wordt naar de veiligheid van het vaccin maar ook naar de opgewekte immuun response. Verwachting is dat de eerste resultaten half juni beschikbaar komen.

Fase II/III studie start mei/juni 2020 met in totaal 10260 deelnemers. Studie zou in augustus 2021 afgerond moeten zijn

Fase II deel van de studie betreft een klein aantal deelnemers in aanvullende leeftijdsgroepen; 56-69, 70+ en 5-12 jaar. In deze leeftijdsgroepen zal de immuun respons gemeten worden om te bepalen hoe goed het vaccin in oudere mensen en in kinderen werkt.

In het fase III deel wordt in een grote groep deelnemers van 18 jaar en ouder gekeken hoe goed het vaccin beschermt tegen een infectie met het SARS CoV-2 virus en tegen COVID19 ziekte.

Volwassen deelnemers worden gerandomiseerd en krijgen 1 of 2 doses van het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin of een meningitis (MenACWY) vaccin (controle groep) in de spier toegediend.

Voor de analyse van de werkzaamheid van het vaccin wordt het aantal PCR bevestigde COVID19 cases, ziekenhuis opnames en IC opnames in de gevaccineerde groep vergeleken met de controle niet gevaccineerde groep. Daarnaast wordt gekeken naar veiligheid en immunogeniciteit. Deelnemers worden 3-6 maanden gevolgd.

Het kan twee tot zes maanden duren voordat de eerste resultaten beschikbaar zijn. Dit is met name afhankelijk van ontwikkeling van de uitbraak in de UK. Bij afnemend aantal mensen dat blootgesteld wordt aan het SARS Cov-2 virus besmettingen zal het langer duren voordat er voldoende COVID19 gevallen zijn om een effect van het vaccin op bescherming tegen COVID19 te beoordelen.

Een nog grotere trial in 30.000 vrijwilligers start in augustus in de US.

Astra-Zeneca verdubbelt productie capaciteit naar 5.1.1c

Type 4. Eiwit (Subunit)

(4.1) NovaVax (NVX-CoV2373, Australie)

NVX-CoV2372 is een protein sub-unit vaccin dat bestaat uit een stabiel pre-fusie SARS CoV-2 Spike-eiwit gemaakt met behulp van nanoparticle technologie inclusief Matrix M adjuvant. Zelfde platform is ook gebruikt voor MERS and SARS CoV-1 vaccins. Met beide vaccins is in pre-klinische studies 100% bescherming tegen een challenge met het betreffende virus aangetoond.

Fase I/II studie: gestart 25 mei 2020. Eerste veiligheids en immunogeniciteits resultaten verwacht in juli 2020. In totaal 130 deelnemers 18-59 jaar. Twee vaccinaties in hoge en lage dosering met en zonder adjuvant.

Fase II studie; meerdere landen (incl. US) veiligheid en immunogeniciteit maar ook afname in ziekte in verschillende leeftijdsgroepen.

Op 27 mei Praha (Czech Republic) overgenomen met een productie faciliteit voor vaccin antigeen voor meer dan 5.1.1c per jaar vanaf 2021. Ondersteund door CEPI. Novavax werkt samen met Serum Instituut India om de productie capaciteit verder te verhogen.

Type 5. RNA/DNA

(5.1) Moderna (US)

Eerste resultaten uit de fase 1 studie met 45 vrijwilligers zijn bekend gemaakt. De 8 proefpersonen die twee vaccinaties met de laagste of de middelste dosering (25 en 100 µg) van het vaccin gehad hebben, hadden na de tweede dosis dezelfde hoeveelheid neutraliserende antistoffen aangemaakt als COVID19 patiënten die op natuurlijke wijze herstelden van de virus infectie. Enkele deelnemers uit de hoogste vaccin dosis groep ontwikkelde systemische reacties, bij de lagere doseringen werden alleen lokale injectie plaats reacties gemeld.

In de fase II studie met 600 deelnemers wordt naast de placebo groep en de hoogste dosering van 100 µg ook een tussen liggende dosering van 50 µg van het vaccin getest in deelnemers van 18-55 jaar en een groep van 55 jaar en ouder.

Bedrijf heeft op 12 mei een *fast track designation* van FDA gekregen voor mRNA1273 en toestemming voor start fase II studie.

Start fase III studie juli 2020.

Najaar 2020 beschikbaar voor *emergency use*, gebruik in bevolkingsgroepen met een verhoogde kans op infectie voordat vaccin geregistreerd is.

Verwachting is begin 2021, registratie.

Productie capaciteit 2021, 5.1.1c in samenwerking met Zwitserse Lonza.

(5.2) Inovio (US)

DNA-vaccin (INO-4800) met een DNA-molecuul met de genetische code om het S-eiwit tot expressie te brengen. In mei gepubliceerde proefdierstudies (muizen, cavia's) laten zien dat het vaccin een goede T-cel respons opwekt.

Fase 1 is op 6 april 2020, onderzoek naar veiligheid en immunogeniciteit in 40 vrijwilligers van 18-50 jaar (NCT04336410). Nog geen resultaten gepubliceerd.

(5.3) BioNTech (Fosun Pharma/ Pfizer)

Het Duitse BioNTech werkt samen met grote vaccinontwikkelaar Pfizer.

Op 29 april begon de fase 1/2 studie van BioNTech in Duitsland. Hiermee was het, het eerste Europese bedrijf dat een vaccin in de mens test.

Gebruikmakend van de productiefaciliteiten van Pfizer in Amerika en België en die van BioNTech in Duitsland verwachten de twee voor het einde van 2020 20 miljoen doseringen klaar te hebben voor *emergency use*. In 2021 zal de productiecapaciteit opschalen naar 5.1.1c

Om dit mogelijk te maken heeft Pfizer besloten om een deel van zijn reguliere medicijnproductie uit te besteden. Voor de productie in Europa wordt BioNTech gesteund door de Europese Investeringsbank.

(5.4) VacEquity Global Health (Imperial college Londen, UK samen met investeerder Morningside, Hongkong)

Self-amplifying RNA vaccin S-eiwit. Lage dosering, 50 tot 100 keer lager dan Moderna vaccin. Pre-klinische proefdier studies laten zien dat het vaccin veilig is en indicatie van effectieve immuun respons.

Fase I/II studie: gestart 15 juni, 300 gezonde deelnemers 18-70 jaar in UK, 2 vaccinaties.

Fase II/II studie: oktober 2020, werkzaamheids studie in 6000 deelnemers.

Productie enkele miljoenen doses begin 2021 voor UK en lage en midden inkomen landen zonder winst of licentie kosten.

(5.5) CureVac (Duitsland)

CureVac heeft een S-eiwit mRNA vaccin in ontwikkeling. Voor dit vaccin is hetzelfde platform gebruikt als voor MERS, influenza, RSV en Rabies vaccins. Deze vaccins zijn allemaal in pre-klinisch proefdier onderzoek getest waaruit blijkt dat ze zelfs al bij een lage dosering neutraliserende antistoffen opwekken en na een virus challenge bescherming bieden tegen een infectie met dit virus. Voor het Rabies vaccin is ook in de mens aangetoond dat het antistoffen opwekt en veilig is. Pre-klinisch onderzoek met het COVID19 vaccin laat zien dat 2 vaccinaties al met lage concentratie vaccin resulteert in hoge neutraliserende antistof concentraties in vergelijking met antistof titers in patiënten die hersteld zijn van COVID-19. Tevens inductie S-protein specifieke T-cel respons.

Fase 1 studie is een dose finding studie met doseringen tussen 2 en 8 µg, veiligheid en immuun respons in 168 vrijwilligers 18-60 jaar oud. Daarnaast veiligheid en immune respons in de mens.

Het bedrijf heeft investeringen ontvangen van oa Gates en CEPI en is samenwerkingen aangegaan met oa farmaceuten Boehringer Ingelheim en Eli Lilly & Co en Genmab.

Duitse overheid heeft op 15 juni 23 % van de aandelen gekocht (300 miljoen euro investiment).

Productie capaciteit 20 miljoen doses in 2020 voor *emergency use*, daarna honderden miljoenen doses/jaar in productie faciliteiten US en België en Duitsland (CureVac).

Tijdpad:

- Fase I/IIa: gestart 17 juni 2020 In Duitsland en België
- Fase II/III: najaar 2020 enkele duizenden deelnemers
- Nu al grote aantallen vaccin dosis beschikbaar. Productie faciliteit in Tübingen (Duitsland) kan 5.1.1c per jaar produceren.

PRE-KLINISCHE VACCINKANDIDATEN MET NEDERLANDSE LINK OF RELEVANT VOOR ALLIANTIE

Janssen, onderdeel van Johnson & Johnson:

Non-replicating adeno viral vector (Ad26) COVID19 vaccin in ontwikkeling. Adenovirus, verkoudheidsvirus, vector is eerder succesvol gebruikt in een Ebola vaccine. Inmiddels hebben 50.000 mensen in Democratische Republiek Congo en Rwanda dit Ebola vaccine gehad en is bij de EMA registratie aangevraagd. Doordat de vector geïsoleerd is uit de mens is er een risico op bestaande immuniteit tegen de virale vector waarbij de reeds aanwezige antistoffen aan de virale vector binden waardoor ze niet meer in staat zijn om menselijke cellen binnen te dringen. Adenovirus26 komt in US niet veel voor maar komt meer voor in sub-Saharaan Africa en zuidoost Azië waardoor het vaccin daar mogelijk voor een deel van de bevolking minder werkzaam zal zijn.

De eerste resultaten uit dierproeven lijken hoopvol, het vaccin induceert antistoffen die aan het SARS-CoV-2 virus kunnen binden en zo het virus neutraliseren.

Start fase I onderzoek is naar voren gehaald naar aanleiding van positieve resultaten pre-klinisch onderzoek. Het onderzoek naar veiligheid en immuniteit in 1045 volwassenen van 18-55 jaar zal uitgevoerd worden in België en de Verenigde Staten.

Het doel is om in de loop van 2021, 1 miljard vaccin doses beschikbaar te hebben geproduceerd in Leiden, de VS en mogelijk in Azië.

Tijdpad:

- Fase I: start tweede helft juli ipv 21 augustus 2020 in 1045 volwassenen 18-55 jaar, intramusculaire vaccinatie van 1 of 2 (interval 8 weken) doses
- Fase II/III september 2020
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

AdaptVac (University of Copenhagen, Denmark)

Capsid virus-like-particle (cVLP) vaccin ontwikkelt door het Prevent-NCoV consortium met een Europese Horizon2020 grant. Aan het consortium nemen naast de Universiteit van Denemarken spin off AdaptVac ook de afdeling Medische microbiologie LUMC en universiteit Wageningen mee.

Het is een subunit vaccin gebaseerd op een cVLP met op de buitenkant SARS-CoV-2 virus antigenen. Het cVLP dient als een matrix waarop meerdere virus antigenen zitten. In muizen zijn na vaccinatie neutraliserende antistoffen gemeten.

Bavarian Nordic met veel ervaring met klinische studies, registratie en wereldwijde marketing, heeft de licentie van het vaccin gekocht. Daarnaast is een overeenkomst gesloten met AGC biologics voor grootschalige productie. In een relatief kleine bioreactor kunnen miljoenen vaccin doses geproduceerd worden.

Tijdpad:

- Fase I: eind juni
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

IntraVacc

Drie vaccinconcepten in ontwikkeling. Twee gebaseerd op buitenmembraan vesicle (Outer Membrane Vesicle, OMV) technologie en 1 gebaseerd op een Newcastle Disease Virus (NDV) virale vector. Dit laatste vaccin betreft een vaccin voor intranasale toediening dat ontwikkeld wordt in samenwerking met de Universiteit Wageningen (WUR) en de veterinaire faculteit van

de Universiteit Utrecht. Voor 1 van de OMV vaccin concepten wordt samengewerkt met Epivax (persbericht 2 juni 2020). Intravacc levert het OMV technologie platform en Epivax de synthetisch geproduceerde COVID-19-epitopen (eiwitallergenen). De epitopen zijn geselecteerd op basis van het genereren van een veilige en zeer effectieve T-cel-respons tegen SARS-CoV-2 en verwante coronavirussen.
Fase 1 studie zou Q4 2020 moeten starten.

Farmagroep MSD

Overname Oostenrijks biotechbedrijf Themis, dat gebruik maakt van een gemodificeerd mazelenvirus als virale vector.

Daarnaast samenwerking MSD en IAVI voor ontwikkelen COVID-19 vaccin gebaseerd op recombinant vesiculair stomatitis virus (rVSV) technologie ook gebruikt voor de ontwikkeling van Ebola vaccin door MSD.

MSD heeft 3 locaties in Nederland, in Boxmeer (onderzoek, ontwikkeling en productie van vaccins en geneesmiddelen voor dieren), Oss (productie en ontwikkeling geneesmiddelen, oude Organon) en Haarlem (productie en distributie).