



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
20 mei 2020

Ons kenmerk

Behandeld door
Dr. 5.1.2e
Centrum IIV, Cib, RIVM
5.1.2e @rivm.nl

Bijlage(n)

VWS projectgroep vaccinontwikkeling

memo Wekelijkse update COVID-19 vaccins in ontwikkeling 1 20-05-2020

Update COVID-19 vaccins in ontwikkeling 11 juni 2020.

Vaccins in klinische fase:

Moderna

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 COVID-19 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 zomer 2020.

Oxford/Jenner groep

Er is een preprint van de eerste publicatie over resultaten van de pre-klinische studie in rhesis apen met het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin verschenen (<https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>). Zes apen werden gevaccineerd met het ChAdOx1 nCoV-19 vaccin. 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 vermenigvuldiging van het virus in de longen voorkomt. Wel werd er virus replicatie in de neus van de gevaccineerde apen gevonden. 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 vaccinatie in apen niet beschermd tegen infectie. Zowel bij de gevaccineerde als bij de niet gevaccineerde apen werd virus in de neus aangetroffen, de gevaccineerde dieren werden minder ziek. Het feit dat het virus in de neus aangetroffen werd betekend dat de gevaccineerde dieren anderen nog wel kunnen besmetten.

Klinische studies:

De werving van de 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 vergelijken 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 komende zomer in de US.

Astra-Zeneca verdubbeld productie capaciteit naar **5.1.1c**

CurVac (Duitsland)

In de basis notitie is het COVID19 vaccin van CurVac niet opgenomen aangezien het vaccin nog niet in de mens getest wordt, echter nu ze financiering van de Duitse overheid gaan krijgen is informatie over hun COVID vaccin ontwikkelings project relevant geworden.

CurVac heeft een S-eiwit mRNA vaccine 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 COVI19 vaccin laat zien dat 2 vaccinaties al met lage concentratie vaccin resulteert in hoge neutraliserende antistof concentraties en T-cel respons.

Het bedrijf heeft investeringen ontvangen van oa Gates en CEPI en is samenwerkingen aangegaan met oa farmaceuten **5.1.2e** en **5.1.2e** en **5.1.2e**

Tijdpad:

- Fase I/IIa: start juni 2020
- Fase II/III: najaar 2020 enkele duizenden deelnemers
- Nu al grote aantallen vaccin dosis beschikbaar. Productie faciliteit in Tubingen (Duitsland) kan enkelen honderden miljoenen doses per jaar produceren.
-

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: start 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. Ondersteund door CEPI. Novavax werkt samen met Serum Instituut India om de productie capaciteit verder te verhogen.

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 mensen aan de studie deelgenomen, 75-83% van de deelnemers hebben een adverse event, geen ernstige, gemeld in alle 3 doserings groepen. Significante toename in ELISA antistoffen en neutraliserende antistoffen op dag 14 verder toenemend op dag 28 na vaccinatie. Specifieke T-cel response gemeten op dag 14 na vaccinatie. Veelbelovende resultaten.

Institute Medical biology, Chinese Academy of Medical Sciences
Geinactiveerd vaccin.

Vaccins nog niet in klinische fase maar met Nederlandse link:

IntraVacc

Drie vaccin concepten 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.

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 vaccin. Start fase I onderzoek 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 2121 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, intra musculaire vaccinatie van 1 of 2 (interval 8 weken) doses

- Begin 2021 vaccin beschikbaar

AdaptVac (University of Copenhagen, Denmark)

Capsid virus-like-particle (cVLP) vaccine 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.

Tijdpad:

- Fase I: eind 2020, eind juni
- Begin 2021 vaccin beschikbaar

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

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).

GSK

Productie, afvullen en verpakken van 1 miljard doses adjuvant voor COVID vaccin in 2021 in faciliteiten in UK, US, Canada en EU. Bedrijf heeft inmiddels verschillende samenwerkingsovereenkomsten afgesloten met partners in Noord Amerika, EU en China.

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

Self-amplifying RNA vaccin S-eiwit. Lage dosering, 50 to 100 times smaller dan Moderna vaccine.

Fase I/II studie: start 15 juni met 300 deelnemers in UK.

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

Start productie enkele miljoenen doses begin 2021.

Productie voor UK en lage en midden inkomen landen zonder winst of licentie kosten.