

## Achtergronddocument VIG: Stand van zaken vaccinontwikkeling COVID-19

Wereldwijd zijn duizenden wetenschappers (al dan niet in publieke of private dienst) op zoek naar een vaccin tegen COVID-19. Met als doel om mensen te kunnen beschermen tegen een infectie met het COVID-19 virus. Een vaccin ontwikkelen is helaas niet zo eenvoudig. Onderstaand gaat de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) nader in op ontwikkeling van een vaccin in algemene zin en specifiek met betrekking tot COVID-19.

### Vaccins

Een vaccin is een middel dat wordt gebruikt om mensen te beschermen tegen een bepaalde ziekte, door het opbouwen en versterken van de eigen afweer daartegen. Door vaccinaties worden mensen niet (of minder) ziek als ze geïnfecteerd raken door deze virussen en bacteriën. Vaccinatieprogramma's hebben een grote impact gehad op het verlagen van sterftecijfers van infectieziekten. Wereldwijd worden jaarlijks 2 tot 3 miljoen levens gered. In Nederland zijn door vaccinatie ziektes als difterie en tetanus nagenoeg verdwenen en polio, mazelen, bof en rode hond zeldzaam geworden. Vaccins redden niet alleen levens. Ook verlichten ze de druk op het gezondheidssysteem en -budget. Dit maakt het mogelijk om geld vrij te maken voor andere gebieden in de zorg. Het is daarom dat de wereldgezondheidsorganisatie WHO heeft verklaard dat na schoon drinkwater vaccins de grootste impact op de mondiale gezondheid hebben.

### Hoe werkt een vaccin

Een vaccin traint het afweersysteem van gezonde mensen om een ziekteverwekker te herkennen. Het gebruikt daarvoor een stukje virus of een verzwakt virus dat door het afweersysteem wordt herkend. Het afweersysteem heeft een bibliotheek waarin verschillende ziekteverwekkers zijn opgeslagen. Zodra het 'echte' virus of bacterie het lichaam binnendringt, kan het afweersysteem in actie komen. Dit werkt volgens een "sleutel-slot" principe. Alleen het specifieke stukje virus opent binnen het afweersysteem het slot van de afweerreactie.

### De ontwikkeling van een vaccin

Om in bovenstaande analogie verder te spreken is het ontwikkelen van een vaccin de zoektocht naar:

- De juiste sleutel.
- Dit op een veilige manier in het lichaam weten te brengen zonder negatieve bijeffecten.
- Daarmee de juiste afweerreactie op te wekken zodat het virus geen kwaad meer kan.
- Die sleutel op een industriële schaal weten te produceren.

Vaccinontwikkeling is dus een ingewikkeld proces, dat verschilt van de ontwikkeling van geneesmiddelen. Dat begint al met de doelgroep: waar gewone geneesmiddelen aan zieke patiënten worden verstrekt, daar worden vaccins door gezonde personen gebruikt. Een vaccin is juist ook bedoeld om een medische behandeling te voorkomen. Dit heeft gevolgen voor het onderzoek naar nieuwe vaccins: om aan te tonen dat proefpersonen beschermd worden tegen ziekte zijn grotere onderzoeken nodig dan bij gewone geneesmiddelen. Ook heeft dit gevolgen voor de baten-risicoafweging. Er mogen veel minder bijeffecten zijn, omdat je iets geeft aan gezonde mensen in plaats van al zieke mensen.

De basis van de ontwikkeling van vaccins is fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Er moet eerst voldoende kennis zijn over het virus. Met de kennis over het virus kan gezocht worden naar manieren om het virus op te ruimen. De vroege publicatie van het genoom van COVID-19 begin januari was daarom een belangrijke mijlpaal voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en vaccin. Met behulp van deze kennis kon gericht gezocht worden naar antistoffen en vectoren tegen het COVID-19 virus.

### Onderzoeksprogramma

Voordat een vaccin beschikbaar komt, moet een uitgebreid onderzoeksprogramma worden opgesteld, dat uit de volgende fasen bestaat:

- **Identificatie** van één of meerdere kandidaat-vaccins in preklinisch onderzoek (in laboratoria). Met behulp van biologische en chemische experimenten, computeranalyses en dierproeven worden (kandidaat) vaccins ontworpen en getest op veiligheid. Dit selectieproces duurt doorgaans twee tot vijf jaar.

- Een fase I klinisch onderzoek, met een klein aantal gezonde vrijwilligers. In dit onderzoek wordt de veiligheid van de kandidaat-vaccins onderzocht en gaan de onderzoekers op zoek naar vaccingerelateerde bijwerkingen. Deze fase I-onderzoeken duren doorgaans 12 tot 18 maanden.
- In een groter fase II klinisch onderzoek wordt het kandidaat-vaccin toegediend aan een grotere groep mensen (100-300 mensen). Hierbij wordt opnieuw gekeken naar de veiligheid van het vaccin, maar ook wordt nauw onderzocht hoe het immuunsysteem van de proefpersonen reageert op toediening van het vaccin. Deze fase duurt doorgaans twee tot drie jaar.
- Het meest veelbelovende vaccin wordt uitgebreid getest in een fase III onderzoek (3000-5000 mensen). Het doel van deze fase is het uitvoeren van een onderzoek bij de relevante doelpopulatie. Ook wordt gekeken wat het gevolg is als het kandidaat-vaccin samen met andere vaccins wordt toegediend. De reden hiervoor is dat veel vaccins als een mix worden verstrekt. Fase III onderzoeken duren doorgaans ook weer drie tot vijf jaar.

Het totale onderzoekstraject naar een nieuw vaccin duurt – onder ‘normale’ omstandigheden - tien tot vijftien jaar. Daarbij kunnen meer dan 90% van de kandidaat-vaccins afvallen vanwege redenen van (on)veiligheid en (on)werkzaamheid. Daarna beoordelen regulatoire instellingen (zoals de Europese Geneesmiddelenautoriteit EMA en de Amerikaanse FDA) de onderzoeksresultaten en bepalen ze of een vaccin effectief en veilig is. Na een positief advies van de EMA en goedkeuring van de Europese Commissie is een vaccin in principe beschikbaar voor patiënten.

Ook nadat een vaccin op de markt is verschenen en wordt gebruikt, vindt vervolgonderzoek plaats. In zogeheten fase IV onderzoeken worden nieuwe bijwerkingen opgespoord en gekeken of het vaccin ook op lange termijn bescherming biedt.

### **Productie van een vaccin**

Na een uitbraak van een nieuwe ziekteverwekker en de ontwikkeling van een vaccin daartegen, is het van belang dat zoveel mogelijk mensen tegelijkertijd de beschikking krijgen over het vaccin. Bedrijven moeten dan ook in korte tijd grote hoeveelheden vaccin kunnen produceren. Dit gebeurt in speciale fabrieken, waar vaccins worden gemaakt. Het productieproces staat onder een zware kwaliteitscontrole door overheidsautoriteiten om zo maximale veiligheid te kunnen garanderen. Het hele productieproces duurt doorgaans negen tot 22 maanden. Na afloop kan het vaccin wereldwijd worden gedistribueerd en gebruikt.

### **COVID-19 zet proces vaccinontwikkeling op zijn kop – stand van zaken COVID-19 vaccin**

COVID-19 stelt de geneesmiddelenbedrijven voor een enorme uitdaging. Vanwege de enorme impact van het virus kunnen we simpelweg niet jaren wachten op een vaccin. Alle experts zijn het er over eens dat een vaccin de enige echte oplossing is om het virus te beheersen. Vaccinontwikkelaars zijn al sinds de eerste berichten over een nieuw, infectieus virus in China bezig met het zoeken naar een vaccin. Hierbij maken vaccinontwikkelaars gebruik van kennis die is opgedaan bij eerdere speurtochten naar vaccins voor andere infectieziekten als MERS, SARS, ebola en influenza. Bedrijven delen hun data via open access initiatieven als GISAID ([www.gisaid.org](http://www.gisaid.org)) met bedrijven en wetenschappers wereldwijd. Via de Medicines Patent Pool (MPP) delen bedrijven en instellingen hun intellectueel eigendom. Hierdoor kunnen producenten in ontwikkelingslanden goedkoop geneesmiddelen namaken, ook als deze patentbescherming hebben.

### **Tientallen vaccins in ontwikkeling – publiek-private consortia**

Op dit moment (begin april 2020) zijn tientallen vaccins tegen COVID-19 in ontwikkeling. Het ontwikkelen van meerdere vaccins maakt de kans op uiteindelijk succes groter. Het onderzoek gebeurt voor een deel in publiek-private consortia, waarbij kennis, netwerken en financiële mogelijkheden worden gecombineerd. Medio maart werd de eerste proefpersoon behandeld met een experimenteel vaccin. Om geen tijd te verliezen zijn sommige bedrijven, vooruitlopend op positieve onderzoeksresultaten, al gestart met het inrichten en opstarten van fabrieken waar vaccins geproduceerd zullen worden. Daarnaast is het belangrijk dat ook organisaties als de EMA nu al betrokken worden bij de zoektocht naar een vaccin. De EMA heeft aangegeven dat mogelijke vaccins voor COVID-19 een normaal ontwikkeltraject met klinische studies moeten doorlopen. Een speciale taskforce van de EMA moet voor versnelling van het registratietraject zorgen.

### **Financiering van vaccinontwikkeling**

Internationale non-profit organisaties verwachten dat de ontwikkeling van vaccins tegen COVID-19 de komende twaalf tot achttien maanden minstens 1,8 miljard euro gaat kosten. Daar komen nog kosten bij voor productie en distributie. Een heel scala aan internationale organisaties en bedrijven financieren dit proces.

Daar springt de bijdrage van het Amerikaanse BARDA (onderdeel van het ministerie van Gezondheidszorg) bovenuit. BARDA investeert meer dan een miljard dollar in studies van Janssen, Sanofi en Moderna naar nieuwe vaccins. Verwacht wordt dat de vaccins zonder winstoogmerk beschikbaar komen voor gebruik in noodsituaties. Om tijd te winnen worden bepaalde stappen tegelijkertijd uitgevoerd. Dus ondanks dat men nog niet weet of een vaccin werkt, wordt al een fabriek gebouwd. Als het vaccin uiteindelijk niet blijkt te werken dan kan deze investering weg zijn. Ook lopen de vaccinontwikkelaars het risico dat de epidemie over is tegen de tijd dat een vaccin klaar is en overheden het vaccin niet afnemen. De gedane investeringen zijn dan weg. Dit was bijvoorbeeld het geval bij de H1N1-uitbraak in 2009 waar de pandemie minder heftig uitpakte, maar waar wel grote investeringen zijn gedaan.

Op dit moment zijn er wereldwijd tientallen vaccins tegen COVID-19 in ontwikkeling. Internationale autoriteiten verwachten een vaccin op zijn vroegst aan het begin van 2021. Dit zou een nog nooit vertoonde prestatie betekenen van betrokkenen bij bedrijven, kennisinstellingen en beoordelingsautoriteiten. Ter vergelijking: het duurde vijf jaar om een vaccin tegen Ebola te ontwikkelen en door alle beoordelingen heen te loodsen. Verschillende onderzoeksfases zullen parallel aan elkaar moeten worden uitgevoerd, productiecapaciteit moet worden gebouwd, getest en gekeurd en toelatingsautoriteiten zullen nieuwe beoordelingsmethodes moeten ontwikkelen. Dit zal een hoop inventiviteit en flexibiliteit van iedereen vergen. Met aan het eind hopelijk een goed werkend, veilig vaccin dat breed beschikbaar is.