

# Havensymposium 2020

# **VACCINS TEGEN SARS CORONAVIRUS 2**

Matthijs Raadsen  
Arts-onderzoeker  
Viroscience Erasmus MC  
27 November 2020

Erasmus MC  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

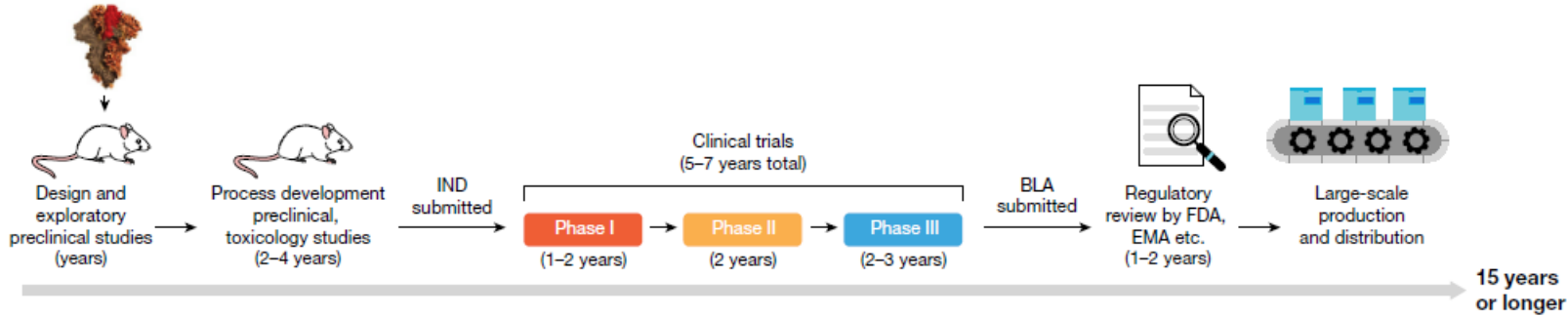


# Waarom een vaccin?

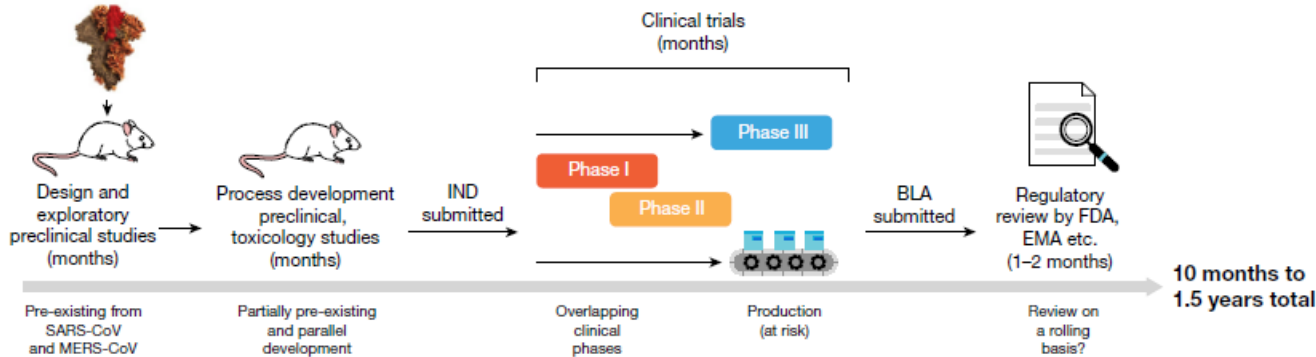
1. Bescherming tegen ernstige ziekte
2. Vermindering ziekenhuisopnames
3. Reduceren ziekteverzuim/ schoolverzuim
4. Beperking economische schade
5. Transmissie reductie?

# Versnelde Vaccinontwikkeling

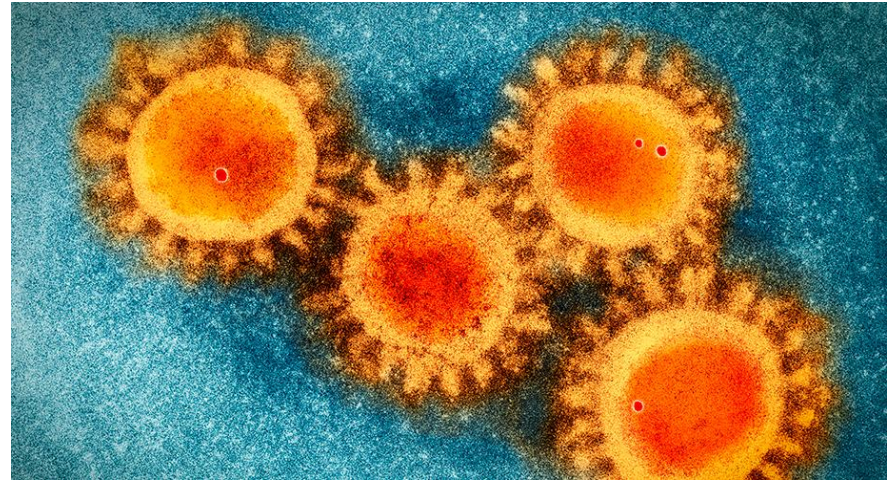
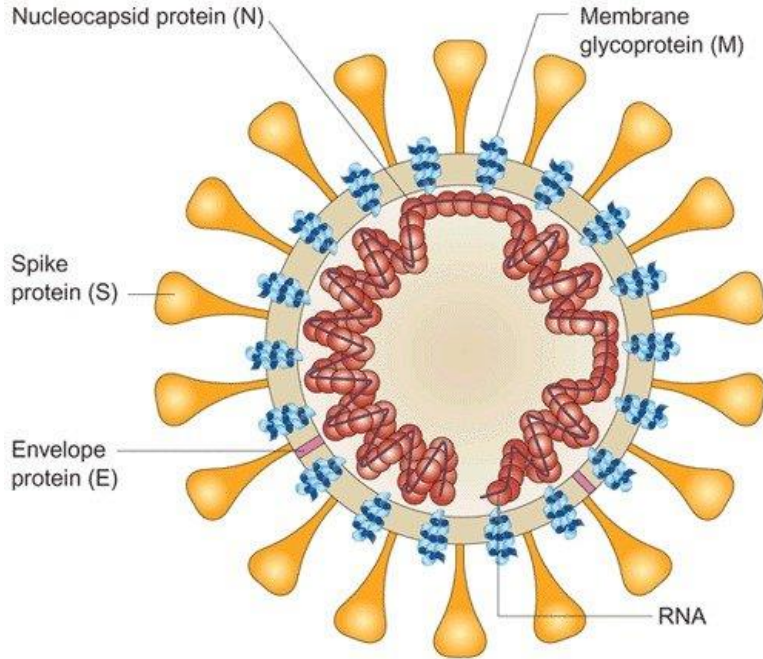
## Traditional development



## SARS-CoV-2 vaccine development



# Spike: de achilleshiel van coronavirussen



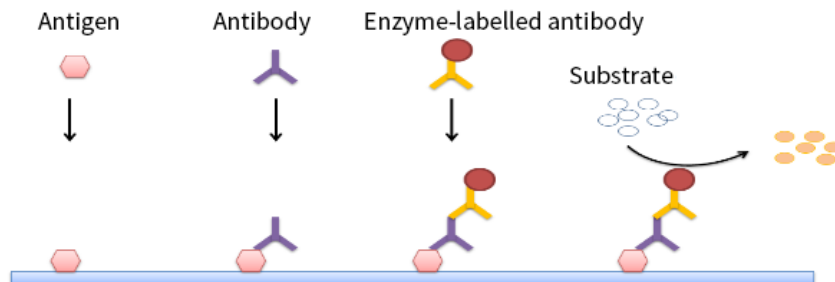
*Peiris et al. (2005) Nature medicine.*

# SARS COV 2 vaccins: Correlaten van bescherming

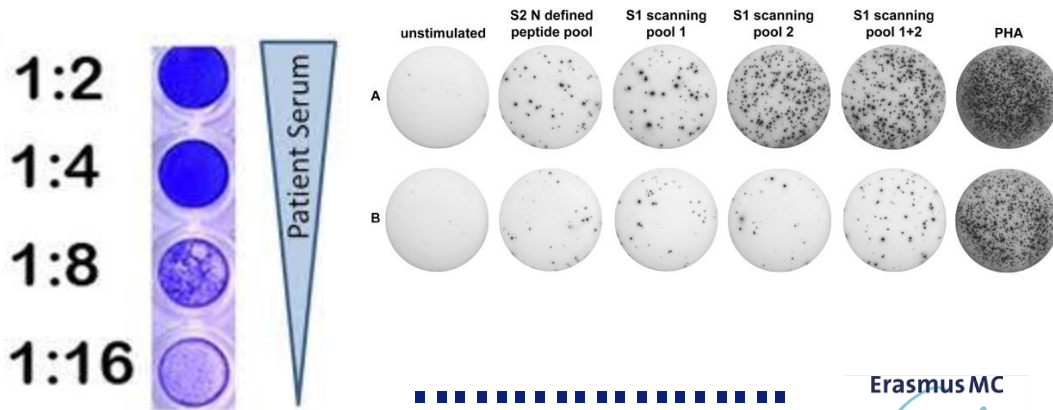
Bindende antistoffen (ELISA)

Neutraliserende antistoffen (VNT):  
Correleerden met bescherming in  
rhesusmakaken en in 1 uitbraak  
onderzoek.

- Specifieke T cellen
- Verschillende labs, verschillende tests
- Welke waarde is beschermend?



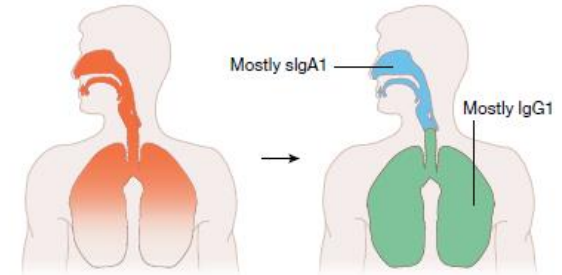
## Human IFN- $\gamma$ SARS-COV-2 ELISpot



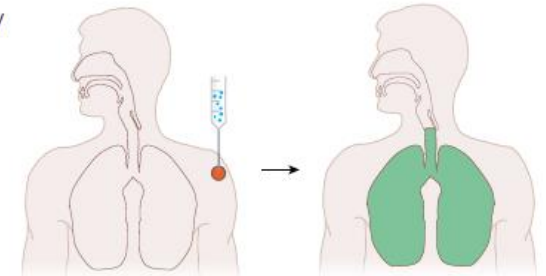
# Welke antistoffen willen we?

- Intramusculaire vaccinatie levert met name immunoglobuline G op.
- Natuurlijke infectie ook IgA.
- IgA Wordt uitgescheiden in de slijmvliezen en kan daar op de plek van eerste infectie virus neutralizeren
- Rol van IgA in steriliserende immuniteit?
- Pleit dit voor een intranasaal vaccin?

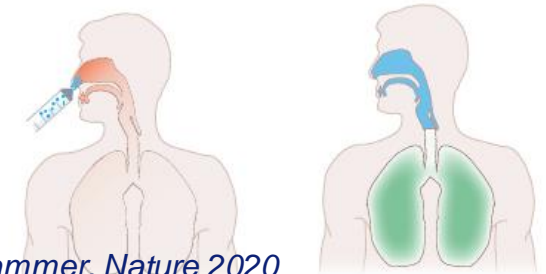
**a** Natural infection



**b** Intramuscular/ intradermal vaccination



**c** Intranasal vaccination



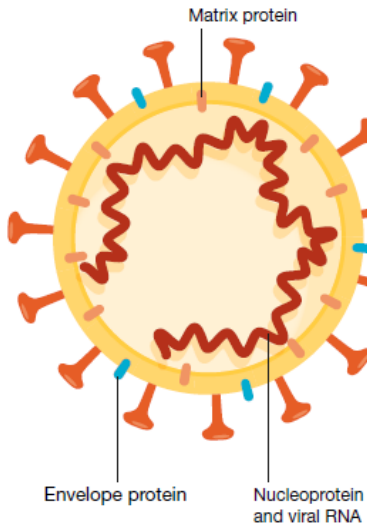
# ***Vaccin-geïnduceerde hypersensitiviteit (VAERD):***

- *Vaccin veroorzaakt hypersensitiviteit voor virus heviger ontsteking ten tijde van infectie.*
- *Observatie bij dierproeven vaccinatie SARS Virus*
- *In mensen gezien bij RSV vaccinatie*
- *Lijkt geassocieerd met een bepaald type T cel respons (Th2 type)*
- *Mogelijk bijdragende factoren:*
  - *Formaline-inactivatie van viruspartikels*
  - *Keuze van adjuvans*
  - *Gebruik van zeer grote hoeveelheden virus voor challenge studies in dieren.*
  - *Immature immuunrespons op vaccin in zeer jonge kinderen.*
- *Vooralsnog niet gezien bij SARS CoV 2*

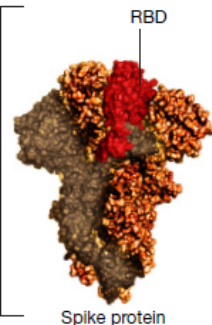


# Soorten vaccins in ontwikkeling

**a** SARS-CoV-2



**b** RBD of the spike protein



**c** Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



**d** Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



**e** Recombinant spike-protein-based vaccines



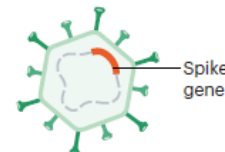
**f** Recombinant RBD-based vaccines



**g** VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



**h** Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



**i** Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



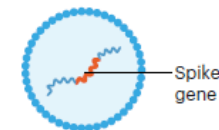
**j** Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



**k** DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



**l** RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs





# Geïnactiveerde vaccins

• Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated

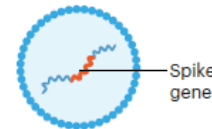


- Volledig SARS CoV 2 virus dat chemisch is geïnactiveerd.
- 'Klassiek' vaccinontwerp, meeste huidig beschikbare vaccins gebaseerd op dit principe.
- Eenvoudig en snel te produceren.
- Bevat niet alleen Spike, maar ook andere eiwitten.
- Moet gecombineerd worden met adjuvans, meestal aluminiumzouten.
- Geïnactiveerde SARS CoV 1 vaccins induceerden hypersensitiviteit.
- 4 Chinese vaccins gebaseerd op dit principe
- Milde bijwerkingen, overwegend zwakke immuunrespons.
- Nog niet in detail naar T cel immuniteit gekeken.

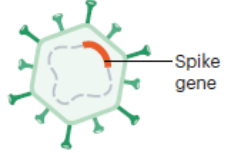
# RNA vaccins

- mRNA vaccin: Genetisch materiaal coderend voor SARS CoV 2 spike eiwit.
- Verpakt in vetpartikels en intramusculair toegediend.
- Momenteel nog geen RNA vaccins goedgekeurd voor gebruik in mensen.
- RNA is relatief instabiel: vaccin moet ingevroren bewaard worden.
- 2 kandidaten in fase III (Pfizer en Moderna), 1 fase I net afgerond (Curevac)
- Redelijke immuunrespons na 2 doses.
- Veilig, maar reactief, met name in jongere proefpersonen.
- In (gezonde) 71 plussers minder reactief, ook lagere immuunrespons, maar nog steeds seroconversie.
- Goede T cel responsen, ook van het gewenste type.

RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



# Virale vector vaccins

- Genetisch gemodificeerde virussen.
- Imitteert een echte virusinfectie, doorgaans sterk immunogen.
- Relatief nieuw, maar al wel vector vaccins geregistreerd: Ervebo en Dengvaxia in EU.
- Vaccinatie geeft ook immuniteit tegen vector, immunreactie neemt af bij herhaalde toediening.
- In Westerse wereld 2 kandidaten: Oxford/Astrazeneca, Janssen.
- In China/ Rusland: CanSino/GamCOVID vac.
- In deze landen al inzet op grote schaal, weinig/ kleine studies naar effectiviteit.
- Alle 4 gebaseerd op adenovirussen.
- Immuniteit en bijwerkingen profiel vergelijkbaar met RNA vaccins.
- Ouderen reageren minder op 1 dosis, maar met booster trekt dit gelijk (Chadox)

# Eiwitvaccins

e Recombinant spike-protein-based vaccines



- Spike eiwit wordt in laboratorium geproduceerd.
- Moet gecombineerd worden met adjuvans
- Meer controle over de structuur van het eiwit
- Al veel ervaring mee (sinds begin jaren '90.)
- 3d structuur kan worden aangepast, zodat de partikels lijken op virussen (Virus-like particles)
- Vaak moeilijker te produceren
- 1 kandidaat in fase III trials: Novavax met nieuw adjuvans: Matrix M1 (*Quillaja saponis*)
- 1 kandidaat net fase I date gepubliceerd: Medicago VLP vaccin met AS03 adjuvans (GSK)
- Tot op heden meest immunogene vaccins, immuunrespons vergelijkbaar met ernstige ziekte.
- Veilig, maar wederom stevige bijwerkingen, gedreven door adjuvans.

# Conclusie

- Breed veld aan SARS CoV 2 vaccins in ontwikkeling, versneld traject, maar grondig onderzocht
- Minstens 10 vaccins in fase III, productie al gestart, mogelijk al op korte termijn vaccin beschikbaar
- Veiligheid is acceptabel, maar vaccins zijn doorgaans vrij reactogeen ca 10% graad III.
- Ouderen en patienten met comorbiditeiten moeilijker te immuniseren (maar niet onmogelijk)
- Vergelijking vaccins vooralsnog onmogelijk:
  - Geen gestandaardiseerde tests
  - Geen gecombineerde trials
- Bescherming tegen ziekte waarschijnlijk, invloed op transmissie valt te betwijfelen.
- Veel vaccins gebaseerd op nieuwe technieken, nog niet eerder op deze schaal ingezet.



# Discussie

- Hoe effectief moet een vaccin minimaal zijn
  - FDA criteria: 50%
- Wie krijgen het vaccin als eerst?
  - Advies gezondheidsraad: Kwetsbaren en zorgmedewerkers eerst.
- Moeten we wachten op langetermijn veiligheidsdata?
- Opnieuw trials doen om verschillende vaccins te vergelijken?
- Verder experimenteren met intranasale vaccins voor steriliserende immuniteit?
- Wat gebeurt er met SARS CoV 2 na massale immunisatie?