



Ontwikkeling, veiligheid en kenmerken van het COVID-19 vaccin



Prof Pierre Van Damme
Vaccine & Infectious Disease Institute
Centre for the Evaluation of Vaccination
University of Antwerp, Antwerp, Belgium

COVID-19 vaccin- ontwikkeling



Wat is een vaccin?

- Een vaccin bestaat uit een onderdeelje van het virus of de bacterie.
- Wanneer we mensen vaccineren brengen we het onderdeelje van de ziektekiem in het menselijk lichaam, meestal via een inspuiting.
- Op die manier maakt ons lichaam onder andere antistoffen aan tegen het virus of de bacterie waarvan het deeltje bij de mens is ingespoten.

Wat is een vaccin?

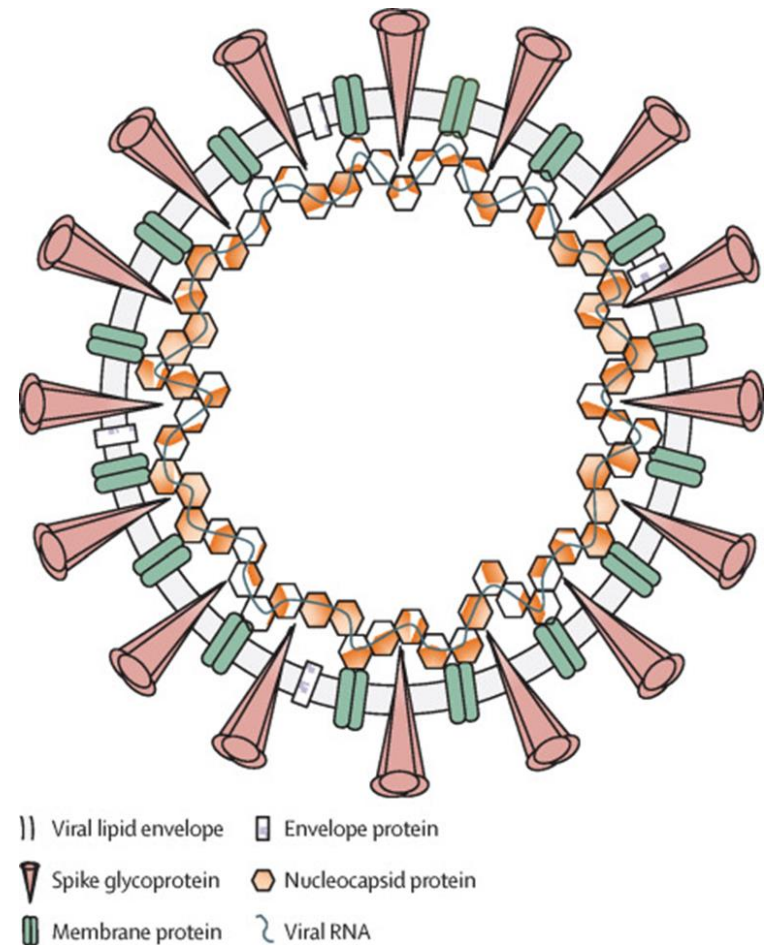
- Zo trainen vaccins het afweersysteem van de mens.
- Een vaccin dat toegediend wordt in je lichaam doet je lichaam geloven dat dit de ziektekiem is en op die manier wordt het lichaam en het immuunsysteem klaargestoomd voor wanneer het virus of de bacterie echt zou aanvallen.
- bij zo'n later aanval staan we dan klaar met een voorbereid afweersysteem.

Wat is een vaccin?

- Het voordeel van vaccinatie is dat je niet eerst de ziekte doormaakt en zo ook geen risico loopt op de soms ernstige of zelfs levensbedreigende verwikkelingen die zouden optreden wanneer je de ziekte doormaakt
- Alle COVID-19 vaccins werken ongeveer via hetzelfde principe, maar er zijn wel verschillen in hoe ze zijn samengesteld. Eén ding hebben ze gelijk: allemaal gaan ze het afweersysteem trainen bij de mens met een versie of een stukje van het virus.

Het COVID-19 virus

- Het virus bevat op zijn oppervlak een eiwit, dat zich kan vastbinden op bepaalde slijmvliezen in ons lichaam, het S-eiwit.
- Het S-eiwit bindt zich vast op de ACE-2 receptoren en dringt zo menselijke cellen binnen om zich te vermenigvuldigen
- Zo kan het virus ons ziek maken en voor verwikkelingen zorgen



COVID-19 vaccins?

- Meer dan 200 vaccins zijn in ontwikkeling, waarvan enkele in een laatste fase, en waarvan 3 hun goedkeuringsdossiers hebben ingediend, en 1 al goedgekeurd:
 - Pfizer (goedgekeurd), Moderna en Oxford/Astra Zeneca vaccins
- Vaccins worden beoordeeld op **kwaliteit, veiligheid** en **werkzaamheid** alvorens op de markt te komen
- De soorten die in ontwikkeling zijn:

VIRUS VACCINES

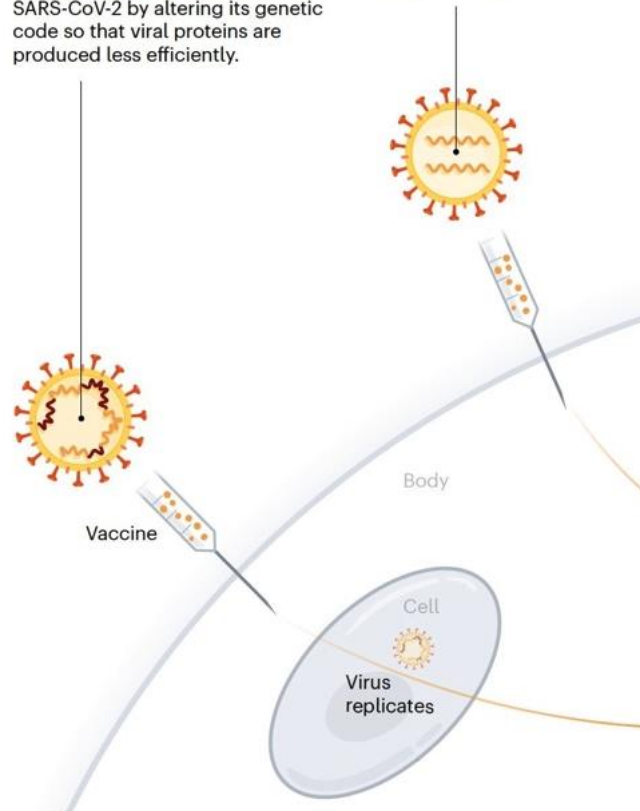
At least seven teams are developing vaccines using the virus itself, in a weakened or inactivated form. Many existing vaccines are made in this way, such as those against measles and polio, but they require extensive safety testing. Sinovac Biotech in Beijing has started to test an inactivated version of SARS-CoV-2 in humans.

Weakened virus

A virus is conventionally weakened for a vaccine by being passed through animal or human cells until it picks up mutations that make it less able to cause disease. Codagenix in Farmingdale, New York, is working with the Serum Institute of India, a vaccine manufacturer in Pune, to weaken SARS-CoV-2 by altering its genetic code so that viral proteins are produced less efficiently.

Inactivated virus

In these vaccines, the virus is rendered uninfected using chemicals, such as formaldehyde, or heat. Making them, however, requires starting with large quantities of infectious virus.



VIRAL-VECTOR VACCINES

Around 25 groups say they are working on viral-vector vaccines. A virus such as measles or adenovirus is genetically engineered so that it can produce coronavirus proteins in the body. These viruses are weakened so they cannot cause disease. There are two types: those that can still replicate within cells and those that cannot because key genes have been disabled.

Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.

PROTEIN-BASED VACCINES

Many researchers want to inject coronavirus proteins directly into the body. Fragments of proteins or protein shells that mimic the coronavirus's outer coat can also be used.

Protein subunits

Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits — most of them are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants — immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine — as well as multiple doses.

Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.

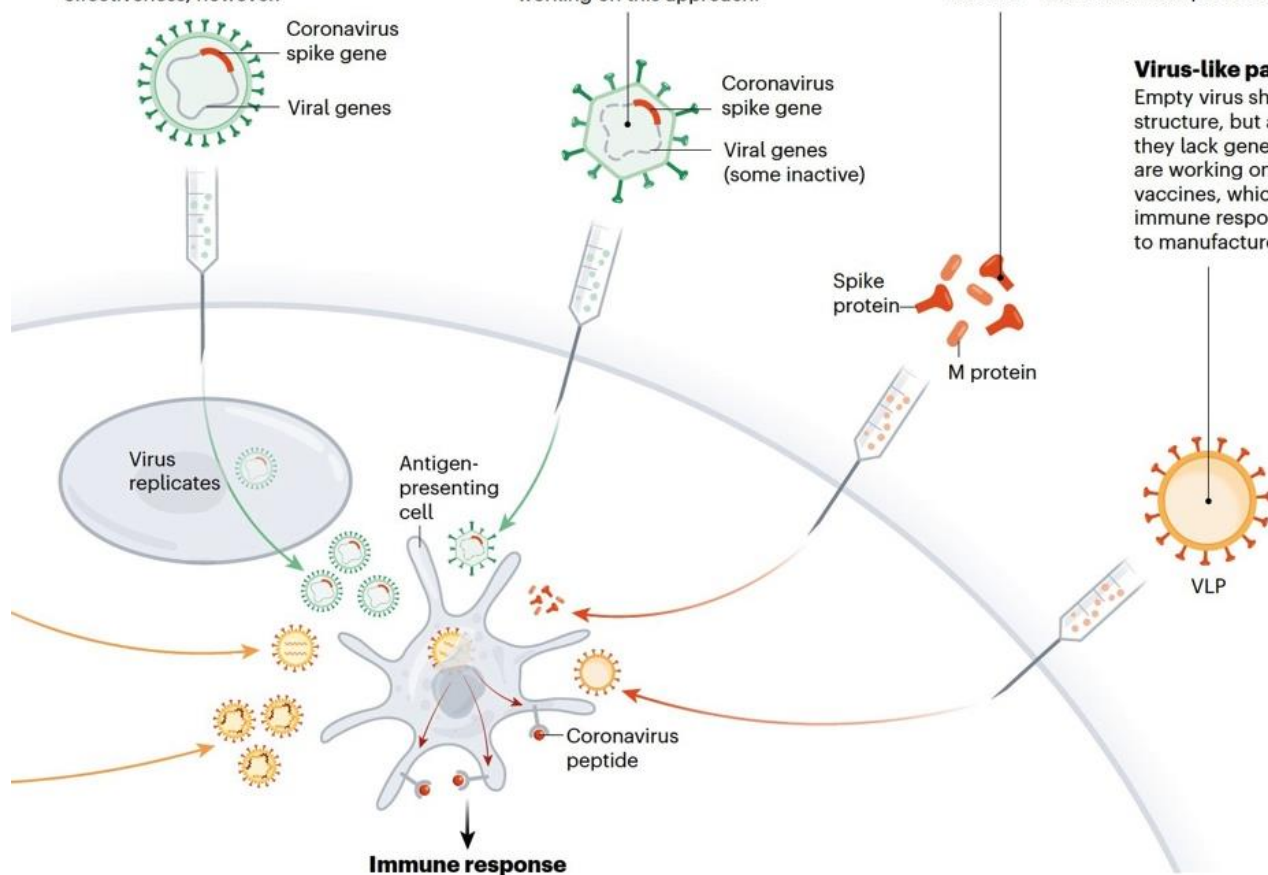


CHART SOURCES: NATURE ANALYSIS BASED ON WHO COVID-19 VACCINE LANDSCAPE/MILKEN INSTITUTE COVID-19 TREATMENT AND VACCINE TRACKER/T. THANH LE ET AL. NATURE REV. DRUG. DISC. HTTP://DOI.ORG/GORNRB (2020)/F. ANANAT & F. KRAMMER IMMUNITY 52, 583–589 (2020)/W. SHANG ET AL. NPJ VACCINES 5, 18 (2020)

NUCLEIC-ACID VACCINES

At least 20 teams are aiming to use genetic instructions (in the form of DNA or RNA) for a coronavirus protein that prompts an immune response. The nucleic acid is inserted into human cells, which then churn out copies of the virus protein; most of these vaccines encode the virus's spike protein.

RNA- and DNA-based vaccines are safe and easy to develop: to produce them involves making genetic material only, not the virus. But they are unproven: no licensed vaccines use this technology.

DNA vaccine

DNA
Coronavirus spike gene

Electroporation

A process called electroporation creates pores in membranes to increase uptake of DNA into a cell

RNA vaccine

RNA

RNA is often encased in a lipid coat so it can enter cells

Nucleus

mRNA

Viral proteins

Body

Coronavirus peptide

Immune response



Niet-levende vaccins:

Geïnactiveerde vaccins, virus-gebaseerde vaccins, RNA-vaccins, proteïne-gebaseerde vaccins

- **Geïnactiveerde vaccins:**

- Het virus wordt gedood door warmte of straling en als vaccins gebruikt

- **Virus-gebaseerde vaccins:**

- Een goed gekend en gedood virus wordt aangepast zodat dit het S-eiwit van het COVID-19 virus op zijn oppervlak heeft en zo zal ons afweersysteem antilichamen maken tegen dat S-eiwit zonder dat wij zelf ziek worden (vb. vaccins van Astra-Zeneca of van Janssen Pharmaceutica)

COVID-19 vaccins

- **RNA-vaccin:**
 - Een stukje genetisch materiaal dat zorgt voor het S-eiwit wordt toegediend zodat we zelf dat S-eiwit aanmaken, waartegen we dan antilichamen gaan vormen
- **Op eiwitten gebaseerde vaccins:**
 - Het S-eiwit dat kunstmatig wordt gemaakt, wordt als vaccin gebruikt en kan dan een immuunrespons stimuleren

COVID-19 vaccins

- **RNA-vaccin:**

- Een stukje genetisch materiaal (=afleescode) dat zorgt voor het S-eiwit wordt toegediend zodat we zelf dat S-eiwit aanmaken, waartegen we dan antilichamen gaan vormen
- Het RNA = stukje genetisch materiaal komt niet in de celkern, en kan dus onmogelijk ons menselijk DNA of genetisch materiaal beïnvloeden!
- We hebben al jaren ervaring met RNA-vaccins ontwikkeld o.a. voor hondsdolheidsvaccins of zelfs ter bestrijding van kanker (=kankervaccins).

COVID-19 RNA vaccins:

- België heeft ondertussen 5 merken van vaccins aangekocht (info Dec 2020):
 - Pfizer: 5 miljoen dosissen
 - Moderna: 2 miljoen
 - Astra-Zeneca: 7.5 miljoen
 - Janssen Pharmaceutica: 5 miljoen
 - Curevac: 2.9 miljoen dosissen
- Pfizer-vaccin goedgekeurd op 21/12/2020 – Moderna op 6/1/2021
- We starten met vaccinatie met het Pfizer-vaccin op 28/12/2020 (pilootmatig) en met het hele programma op 5 jan 2021
- Het Pfizer-vaccin en het Moderna-vaccin zijn RNA-vaccins

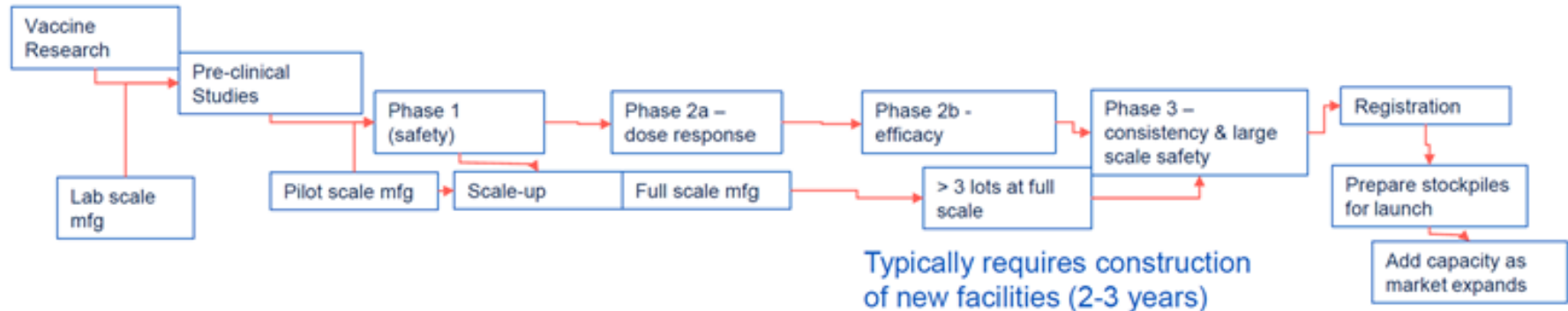


Waarom kan een COVID-19 vaccin zo snel ontwikkeld worden?

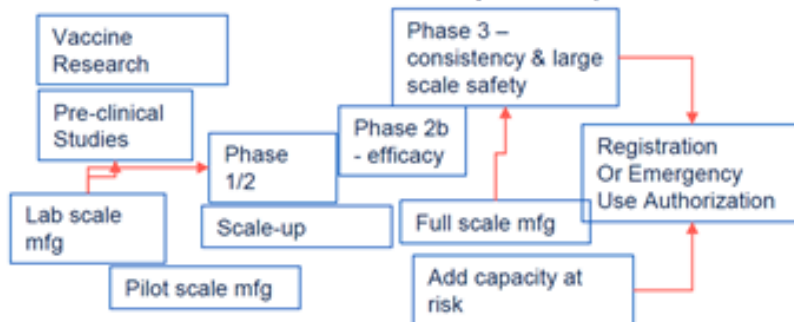
- Een verhaal van voorrang... niet van snelheid!
- Men vertrekt voor de meeste vaccins van bestaande vaccin-constructies
- Voorrangprocedure voor COVID19 dossiers bij EC, FDA, EMA, FAGG, ..
- Voorrangprocedure in de vaccinatiecentra
- Parallel uitvoeren van fase 2 en 3 vaccin trials
- Start van de productie alvorens de resultaten te kennen van de fase 2 en 3 studies

COVID-19 Manufacturing in Fast Forward

Typical Vaccine Development Process & Timing (4-7 years on average)

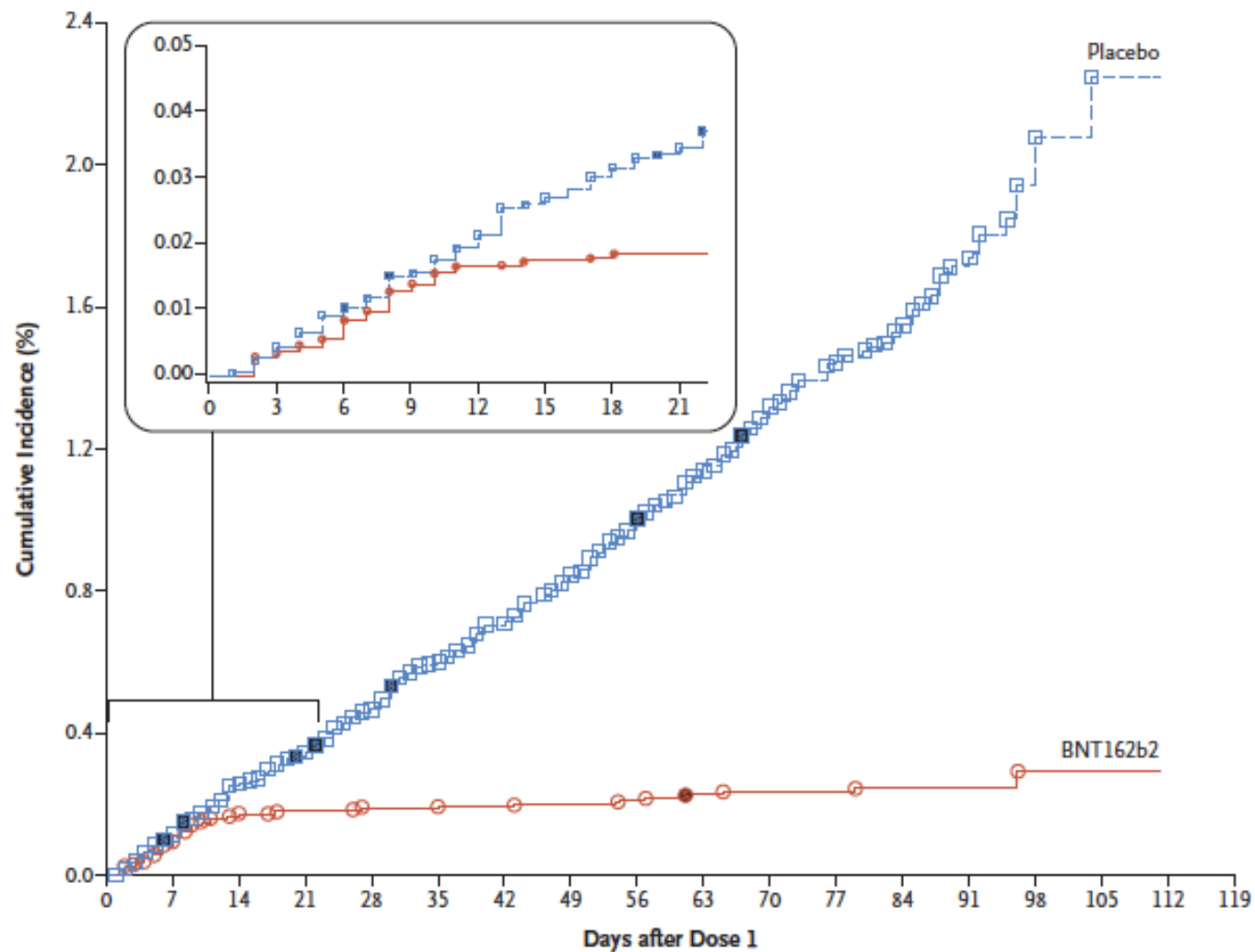


COVID-19 Vaccine Development (12-18 months)



Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: wat weten we?

- Goedgekeurd door het Verenigd Koninkrijk, Canada en de Verenigde Staten
- Goedkeuringsprocedure werd afgerond voor de EU op 21 december 2020
- Kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid zijn uitvoerig onderzocht (fase 3)
- Kan toegediend worden vanaf 16 jaar
- 2 dosissen schema met 21 dagen tussentijd
- Vaccin bevat geen bewaarestoffen of kwik
- Toe te dienen in de bovenarm spier, intramusculair
- zoals bij andere intramusculaire vaccin-toedieningen is ontsmetting van de plaats van injectie niet meer nodig; ook de 'aspiratieproef' is al een aantal jaren niet meer nodig.



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 μ g (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI) percent
	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥ 7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

Moet de 2° dosis exact na 21 of 28 dagen gegeven worden?

- Er is zeker speling, in de fase 3 studieprotocols:
 - plus minus 2 dagen
- Principe in de vaccinologie:
 - Langere intervals dan aanbevolen kunnen – liever een langer interval dan te kort (< 21 of 28 dagen)

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: wat weten we?

- **Fase 3:**
 - 21 823 vaccin, 21 828 placebo
 - Studie-opzet
 - Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd
 - Geblindeerd voor de onderzoekers
 - **Deelnemers:**
 - Gezonde mannen en vrouwen > 16 j: **21% > 65 j – 4% > 75j (N=1712)**
 - Gezondheidswerkers
 - Deelnemers met stabiele chronische ziekten (**46%**)
 - Overgewicht (35%) en obesitas (35%)
 - Hypertensie (25%)
 - Astma
 - Diabetes (8%)
 - Chronisch longlijden (8%)
 - COVID-19 positief (3%: N= 1125)

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: wat weten we?

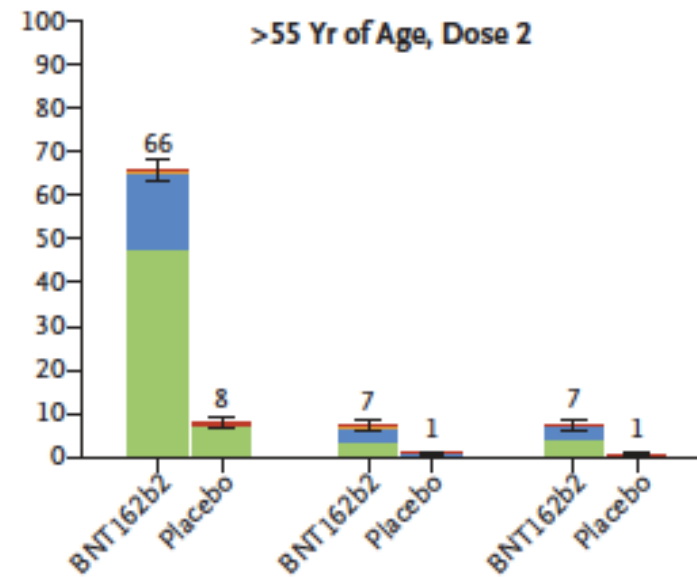
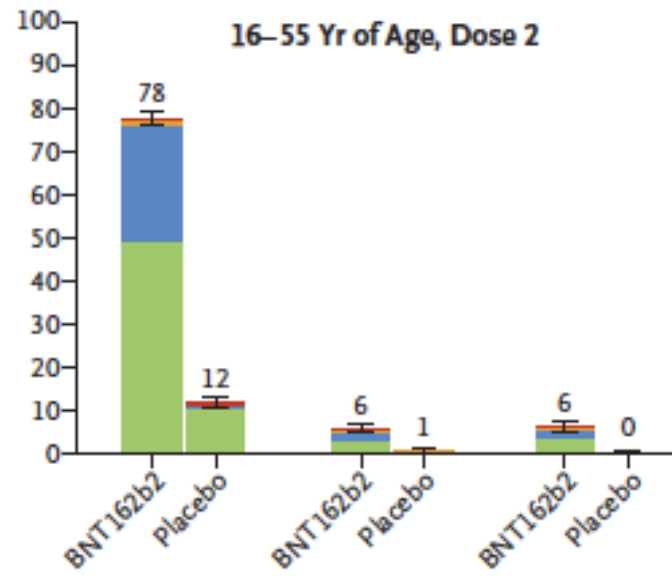
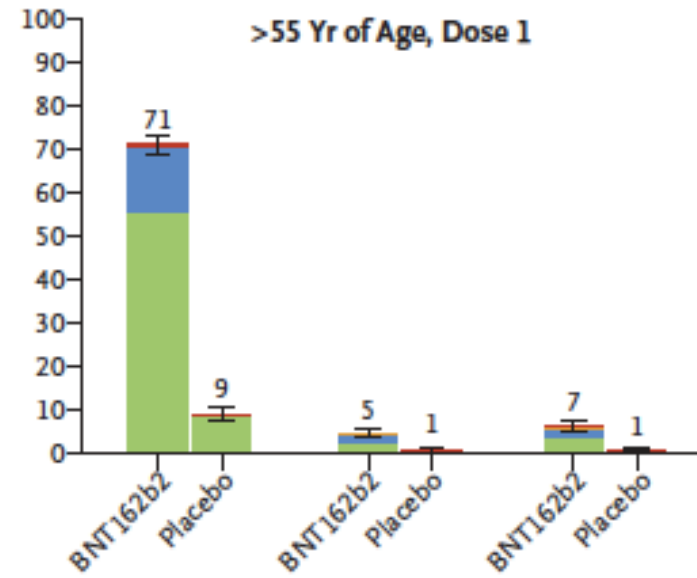
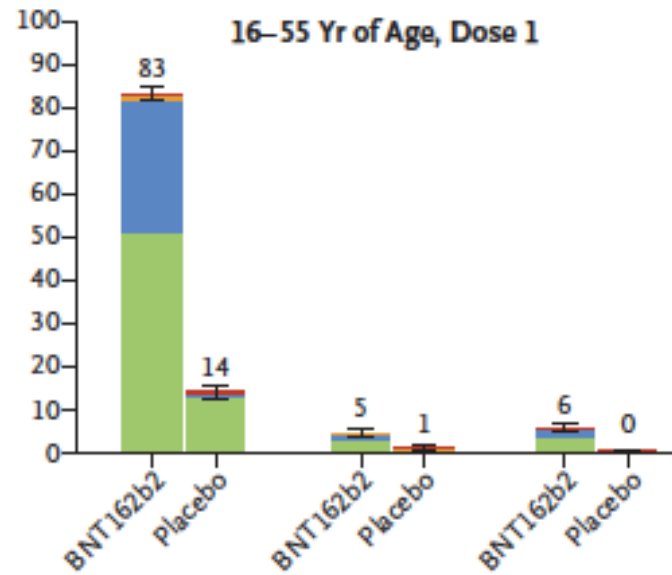
- Veiligheid:
 - Wordt zeer goed verdragen
 - Klassieke lokale nevenwerkingen ter hoogte van de plek van injectie: pijn, roodheid, zwelling
 - iets meer aanwezig < 55 jaar dan > 55 jaar
 - Algemene klachten na vaccinatie:
 - Temperatuur > 38°C
 - < 55j: 4% na dosis 1 – 16% na dosis 2
 - > 55j: 1% na dosis 1 – 11% na dosis 2
 - Vermoeidheid
 - < 55j: **47%** (33%) na dosis 1 – **59%** (23%) na dosis 2 (placebo)
 - < 55j: **34%** (23%) na dosis 1 – **51%** (17%) na dosis 2 (placebo)

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: wat weten we?

- Veiligheid:
 - Algemene klachten na vaccinatie:
 - Spierpijn:
 - < 55j: **21%** na dosis 1 – **37%** na dosis 2
 - > 55j: **14%** na dosis 1 – **29%** na dosis 2
 - Hoofdpijn:
 - < 55j: **42%** na dosis 1 – **52%** na dosis 2
 - > 55j: **25%** na dosis 1 – **39%** na dosis 2

Local events

Mild Moderate Severe Grade 4



% of participants

Pain at Injection Site

Redness

Swelling

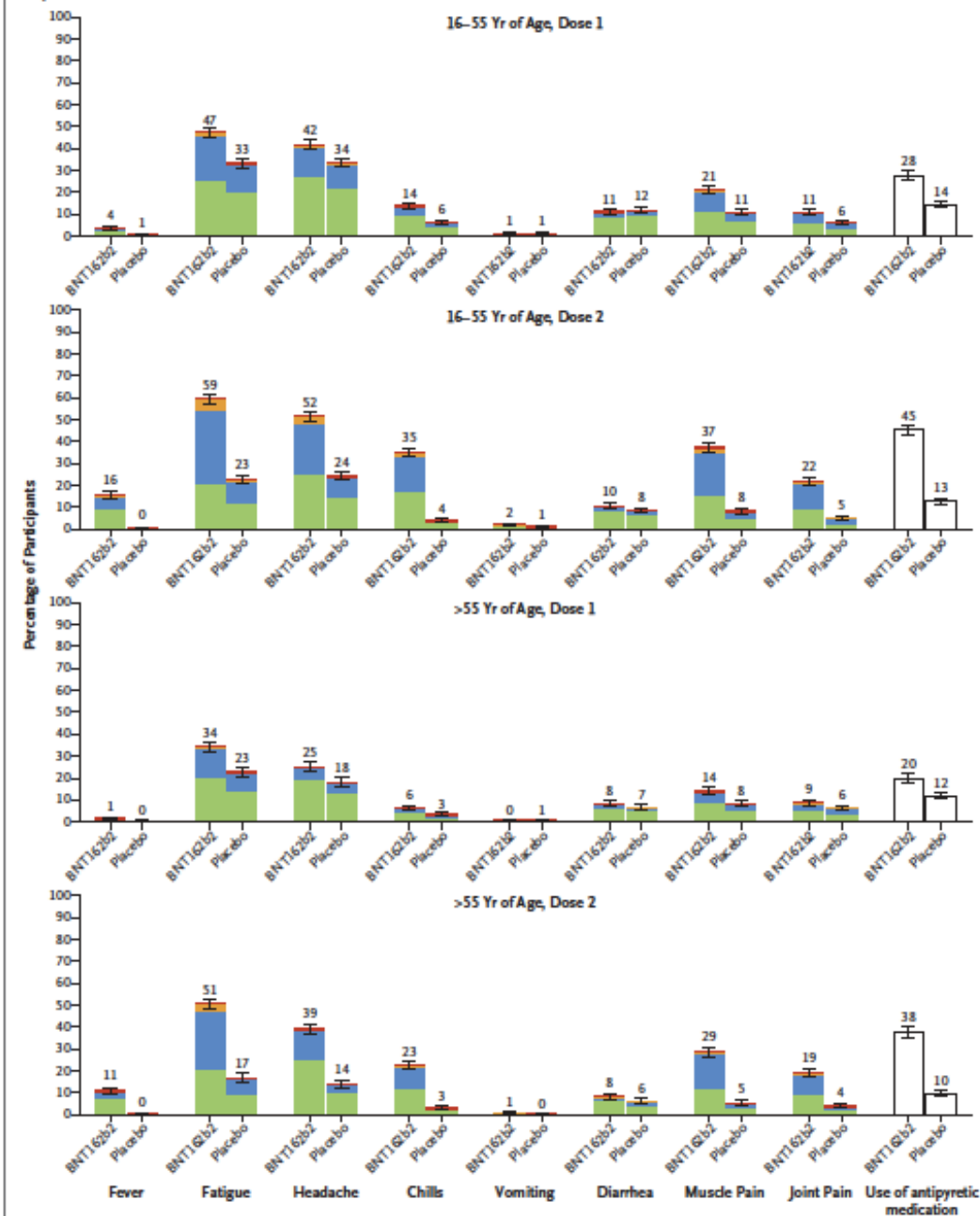
Pain at Injection Site

Redness

Swelling

■ Mild; temperature 38.0 to 38.4°C
 ■ Moderate; temperature >38.4 to 38.9°C
 ■ Severe; temperature >38.9 to 40.0°C
 ■ Grade 4

B Systemic Events and Use of Medication



Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: wat weten we?

- Veiligheid:
 - Nevenwerkingsprofiel is gelijkaardig voor:
 - Mannen en vrouwen
 - Oud en jong
 - Geen verschil tussen rassen en etniciteiten
 - Wel of niet co-morbiditeiten
 - Al dan niet doorgemaakte covid-19

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: werkzaamheid

- 18 310 deelnemers ontvingen een placebo
 - 162 maakten na 2°-dosis covid-19 door: 0,009 %
 - 9 met ernstige covid-19
- 18 311 deelnemers ontvingen het vaccin
 - 8 maakten na 2°-dosis covid-19 door: 0,0004 %
 - 1 met ernstige covid-19
- Relatief risico op infectie voor gevaccineerden is 4,4%
 - Bescherming van 95% (95% BI: 90,3 - 97,6)
 - 16-55 jarigen: 95% (89,4 – 98,6)
 - 55-plussers: 94% (80,6 – 98,8)
- >65j: 95%
- >75j: 100%

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

F.P. Polack, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Efficacy:

The vaccine showed some early protection 12 days after the first dose; 7 days after the second dose, 95% efficacy was observed.

	BNT162b2 Vaccine	Placebo
Symptomatic Covid-19	8 N=18198	162 N=18325
Severe Covid-19	1 N=21669	9 N=21686

Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: veiligheid en werkzaamheid

- Pfizer COVID-19 vaccin wordt goed verdragen en is veilig
- Werkzaamheid voor symptomatische covid-19: 95%
- Beschermend effect ook bij 65 en 75-plussers
- Reeds partiële bescherming na eerste dosis
- Duur van het beschermend effect is (nog) niet gekend.

Mensen vaccineren die COVID-19 positief zijn of COVID-19 hebben gehad?

- Ja, want ...
- COVID-19 infectie geeft geen lange termijn bescherming, we zien ook her-infecties
- Van vaccinatie wordt verwacht dat het langer beschermd – wordt opgevolgd en herhalingsvaccinatie is mogelijk!
- Er wordt ook niet systematisch gescreend om de COVID-19 positieven te identificeren
- Wat met iemand die recent een COVID-19 infectie doormaakte:
 - Vaccinatie overwegen 15 dagen na genezing.

Seronegative and seropositive

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
	(N=18,198)		(N=18,325)			
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2.214 (1,7411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
	(N=19,965)		(N=20,172)			
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2.332 (18,559)	169	2.345 (18,708)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999

* The total population without baseline infection was 36,523; total population including those with and those without prior evidence of infection was 40,137.

† The surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.

‡ The credible interval for vaccine efficacy was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

§ Posterior probability was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

Wat bij allergieën?

- In de fase 2/3 studie van Pfizer namen 11673 mensen deel met een medische voorgeschiedenis van allergie
- Dit gaf geen noemenswaardig probleem
 - 1 niet-ernstige allergische reactie in de placebogroep
 - 1 in de vaccingroep
- In de fase 3 studie is er op de 38.000 deelnemers geen enkele onmiddellijk allergische reactie opgetreden binnen de 30' na vaccinatie.

Wat bij allergieën?

Richtlijn wordt verder verfijnd – jan 2021

- Geen contra-indicatie voor mensen met allergie
- Vaccinatie niet aanbevolen voor wie een anafylactische reactie heeft vertoond op een van de bestanddelen van het vaccin
- Of in het algemeen: voor wie ooit op een bestanddeel van een vaccin een anafylactische reactie heeft ontwikkeld, wordt de vaccinatie niet aanbevolen
- Anafylactische reactie = zeer ernstige allergische reactie waarvoor medische interventie nodig is
- Anafylactische reactie kan optreden na inname van eender welke geneesmiddel of na eender welke vaccinatie

Wat bij allergieën?

- Anafylactische reactie = zeer ernstige allergische reactie waarvoor medische interventie nodig is
- Anafylactische reactie kan optreden na inname van eender welke geneesmiddel of na eender welke vaccinatie
 - Na vaccinatie: risico van 1 à 2 op 1.000.000
 - Om die reden is het nodige materiaal ter beschikking in WZC of vaccinatiecentra + training

Zwangerschap & Pfizer COVID-19 vaccin

- Er waren 23 zwangerschappen gerapporteerd van de start van de fase 3 studie tot 14 November 2020:
 - 12 in de vaccingroep
 - 11 in de placebo groep
 - Geen noemenswaardige veiligheidsproblemen
 - Zwangerschappen worden opgevolgd
- Er zijn dus maar beperkte gegevens momenteel:
- COVID-19 mRNA Pfizer vaccin wordt momenteel niet aanbevolen voor zwangeren
 - in afwachting van meer data en het specifiek opzetten van vaccinstudies bij zwangeren

Zwangerschap/borstvoeding & Pfizer COVID-19 vaccin

- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen om, in geval van zwangerschapswens, pas zwanger te worden vanaf 2 maanden na de 2° vaccinatie.
- Als je vaststelt dat je zwanger bent nadat je gestart bent met de vaccinatie, krijgt de zwangerschap voorrang en krijg je de tweede dosis pas na het beëindigen van de zwangerschap.
- Ook borstvoeding krijgt voorrang en wordt momenteel vaccinatie uitgesteld tot na stopzetting van borstvoeding.

Wat met uitstel van de 2° dosis?

- Wanneer iemand een eerste inenting heeft gekregen maar de 2° vaccinatie niet kan krijgen op dag 21, wegens bv. ziekte, hospitalisatie, zwangerschap, ..
- Men zal het schema niet herstarten, maar gewoon de 2° dosis geven van zodra dit kan (einde zwangerschap, genezing, ..)
- 2° dosis moet van het zelfde merk zijn als 1° dosis – momenteel geen gegevens over uitwisselbaarheid van vaccins

Wat met griep- of pneumokokkenvaccinatie

- Co-administratie van COVID-19 vaccin met andere vaccins is tot op heden niet onderzocht.
- Volgens de algemene principes van de vaccinologie bevelen we aan om minimum 14 dagen te respecteren tussen de toediening van een griep- of pneumokokkenvaccin en het COVID-19 vaccin.
- = algemene principe van toediening van 2 niet-levende vaccins
- Moest dat interval per vergissing niet gerespecteerd worden, zullen de vaccinaties niet opnieuw herhaald worden

Het Pfizer RNA-COVID-19 vaccin: samenvatting

- De vaccinatie wordt goed verdragen en is veilig
- Vaccinatie verkleint de kans om een symptomatische of ernstige covid-19 op te lopen met $> 90\%$.
- Duur van deze bescherming door vaccinatie is (nog) niet gekend omdat de mediane follow-up momenteel slechts 2 maanden is.
- Duur van de bescherming en lange termijn veiligheid zal in de toekomst duidelijker worden, omdat de fase III onderzoeken nog blijven lopen tot een (maximale) opvolgstermijn van 26 maanden.
- Voor de volksgezondheid moeten gevaccineerde personen de hygiënische maatregelen momenteel blijven volgen

**U mag dus gerust zijn ...
met deze vaccinatie gaan
we het verschil maken !**



links

- Q&A voor burgers en professionals
- <https://www.laatjevaccineren.be/ziektes/covid-19>
- https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/covid_19/vaccins/vragen_en_antwoorden_over_vaccins#C2
- <https://www.gezondheidenwetenschap.be/dossiers/coronavirus>
- Vergelijking van lopende studies
- https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/covid_19
- [nCOV vaccinlandschap: COVID-19 vaccin tracker \(London School of Hygiene & Tropical Medicine\)](#)
- <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>