

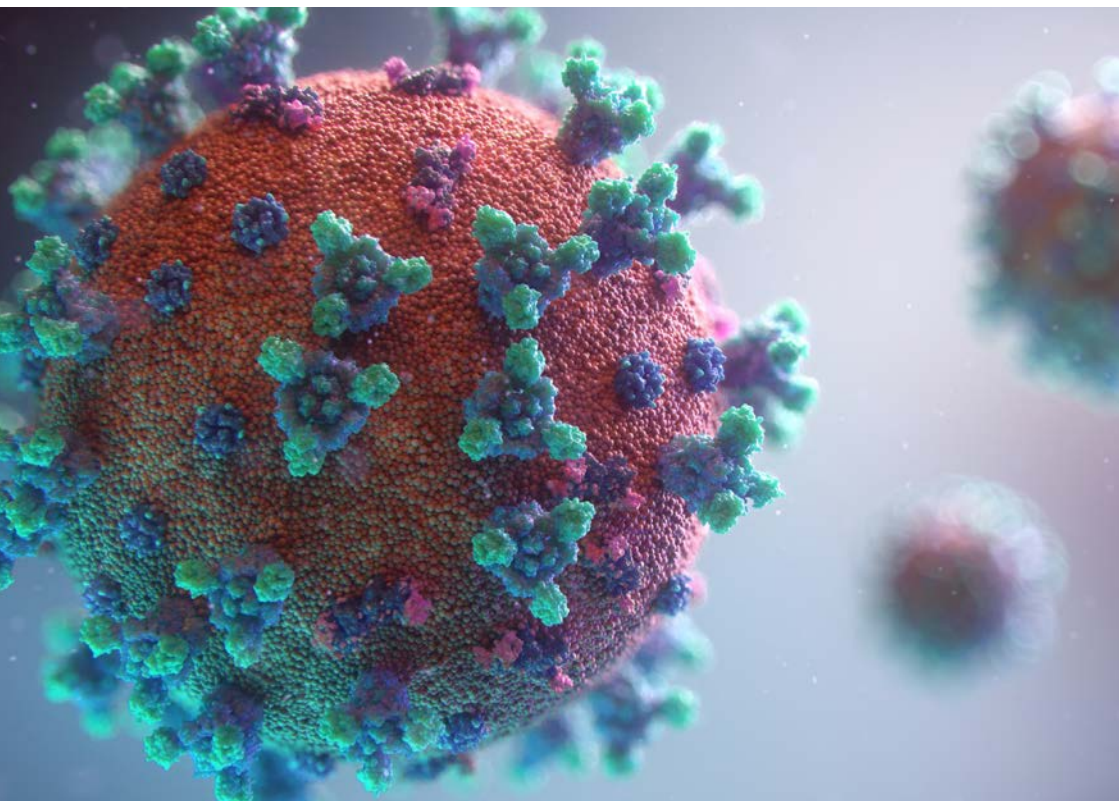


Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Leren van COVID-19

Een eerste verkenning van het landschap
en de gebruikte onderzoeksmethoden

Publicatiedatum: 3 mei 2021



Inleiding/achtergrond

In december 2019 werd in Wuan, China, de eerste patiënt met COVID-19-verschijnselen in het ziekenhuis opgenomen. Hierna ontstonden de contouren van een wereldwijde pandemie die nog steeds gaande is. Het aantal bevestigde besmettingen is inmiddels opgelopen tot meer dan 114 miljoen met een sterfte van circa 2.500.000 personen (gegevens van begin maart 2021). Naast de gezondheidsproblemen heeft de pandemie ook een grote weerslag gehad op de maatschappij als zodanig: economie, cultuur en sociale interacties. Die weerslag geldt ook voor het proefdiergebruik, direct of indirect. Onderzoek naar het virus, het infectieverloop en mogelijkheden voor preventie en bestrijding van de infectie heeft tot dusver veel dierstudies geïnitieerd. Anderzijds zijn, door de beperkende maatregelen die van kracht werden om het virus in te dammen, op andere onderzoeksgebieden dierstudies uitgesteld en/of zijn fokkolonies in omvang teruggedraaid. De vraag is dan ook gerechtvaardigd wat de invloed van de pandemie is geweest en - omdat die zeker nog niet is beëindigd - wat de invloed zal zijn.

Op 27 oktober 2020 heeft de minister van LNV het NCad verzocht haar te adviseren over de effecten van COVID-19 op de transitie naar proefdiervrije innovatie en de mogelijkheden van parallelstudies.

Daarin werden ons de volgende vragen voorgelegd:

- a. Welke diermodellen zijn wereldwijd gebruikt in het kader van COVID-19-onderzoek? Welke invloed heeft het onderzoek naar COVID-19 wereldwijd gehad op het gebruik van proefdieren?
- b. Welke alternatieve (dierproefvrije) methoden zijn er wereldwijd in het kader van COVID-19-onderzoek toegepast? Met welk effect?
- c. Welke wijzigingen zijn opgetreden in de (internationale navolging van) de voorgeschreven procedures voor vaccin- en/of medicijn-ontwikkeling?
- d. Naar aanleiding van a, b en c: welke lessen of adviezen kunnen worden getrokken voor de toekomst van de transitie proefdiervrije innovatie?

Het beoogde doel van de minister is om met de beantwoording van deze adviesvraag overzicht en inzicht te bieden in het gebruik van proefdieren en van proefdiervrije methoden in het wereldwijde onderzoek naar vaccins en behandelmethoden voor COVID-19. En op basis daarvan de (mogelijke) implicaties voor de transitie naar proefdiervrije innovaties (TPI) in kaart brengen en lessen voor de toekomst van TPI te formuleren.

Het NCad is gevraagd in maart 2021 door middel van een beknopte tussenrapportage de eerste indrukken te delen. De uiteindelijke rapportage is voorzien voor december 2021. In de komende maanden zal een aantal bevindingen uit de tussenrapportage verder worden onderbouwd en uitgewerkt. Dit geldt bijvoorbeeld voor het gebruik van Niet Humane Primaten (NHPs), One Health en COVID-19 en de versnelling in vaccinontwikkeling door toepassing van proefdiervrije methoden. Daarnaast zal aandacht worden gegeven aan aspecten als financiering van onderzoek naar proefdiervrije methoden in Nederland en die door de Europese Commissie zoals via ZonMw en lopende Europese onderzoeksprogramma's, ook zullen aanvullende gesprekken worden gevoerd met deskundigen. Er zullen twee literatuurstudies worden uitgevoerd naar de mogelijkheden van *in vitro* modellen en analytische modellen in het infectieziekten onderzoek. Conclusies en aanbevelingen zullen worden uitgewerkt.

De benadering van het NCad voor een eerste verkenning

Op basis van literatuuronderzoek en het via diverse kanalen verzamelen van informatie is getracht een eerste beeld te vormen van het COVID-19 onderzoeklandschap. Daarnaast zijn naast literatuuronderzoek gesprekken gevoerd met verschillende experts. Tot op heden hebben gesprekken plaatsgevonden met experts betrokken bij of werkzaam in:

- De vaccinontwikkeling, humaan en veterinair
- Vaccinadvies t.b.v. overheid
- De Blue Print Group van de WHO
- CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen), preklinisch gebied
- CBG batchrelease van vaccins
- FDA (Food and Drug Administration, VS)
- CRO (contract research organization),
- CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek)
- Dierenbelangenorganisatie (RSPCA)
- Universitair medisch onderzoekscentrum (Erasmus MC; afdeling virologie)
- Onderzoeksinstituut Primaten

De geïnterviewde experts zijn allen direct of indirect betrokken bij het COVID-19-vraagstuk.

¹ https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/coronavirus-research-and-innovation_en

Onderzoeklandschap

Op 7 januari 2020 werd door Chinese onderzoekers de veroorzaker van COVID-19 uit een patiënt geïsoleerd. Het virus, behorende tot de categorie van Corona virussen, werd vanwege verwantschap met het SARS-virus, aangeduid als SARS-CoV-2. Wat op de isolatie volgde was een cascade aan onderzoek, elk voor specifieke aspecten van het virus en zijn behandeling en elk met een eigen dynamiek. Deze verkenning beoogt een inkijk te geven in het COVID-19-onderzoeklandschap met speciale aandacht voor de aspecten proefdiergebruik en dierproefvrije alternatieven en de regelgeving rondom de toelating van vaccins en geneesmiddelen.

Het onderzoeklandschap laat zich opdelen in een aantal elkaar in de tijd opvolgende en ook overlappende onderzoeksgebieden:

- Virus-isolatie en viruskarakterisatie, inclusief het verloop (etiologie en pathogenese) van de infectie
- Selecteren en valideren van onderzoekmodellen
- Ontwikkeling van profylactische geneesmiddelen (vaccins) en therapeutica (farmaca, antistoffen, e.d.)
- Beoordeling van de profylactica en therapeutica op veiligheid en werkzaamheid
- Het registratieproces van de vaccins en geneesmiddelen
- De kwaliteitscontrole van vaccins en geneesmiddelen
- Gerelateerd COVID-19-onderzoek, zoals onderzoek naar de verspreiding van het virus binnen of tussen populaties (epidemiologie) of onderzoek naar neveneffecten van COVID-19, zoals cardiovasculaire- en neurale complicaties
- Proefdiervrije methoden: gebruik en behoeften

Elk van deze aandachtsgebieden wordt in het vervolg beknopt uitgewerkt.

Virus-isolatie en -karakterisatie (exploratief onderzoek)

In principe volgt virus-isolatie en -karakterisatie nog steeds de door arts en microbioloog Robert Koch opgestelde regels (de zogenaamde Postulaten van Koch, 1884). Kortweg komen de eerste twee postulaten erop neer dat de mogelijke ziekteverwekker (micro-organisme) wordt geïsoleerd uit een patiënt met de onbekende ziekte. Na kweek wordt een gevoelige diersoort besmet met het betreffende micro-organisme. Wanneer deze dieren daarna de ziekteverschijnselen laten zien die kenmerkend zijn voor de ziekte bij de patiënt, is het verband gelegd tussen het micro-organisme en de besmettelijke ziekte. Ook voor het COVID-19-virus is dit zo verlopen. In het geval van COVID-19 ging het om een virus uit de klasse van Coronavirussen en waren de ziekteverschijnselen vergelijkbaar met voorgaande

Corona-infecties zoals Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) uit 2002, vandaar de naamgeving van het virus: SARS-CoV-2. Wat in de tijd van Koch nog niet mogelijk was, maar nu wel, is moleculairbiologisch onderzoek. Daardoor kon na het isoleren van het virus het genetische profiel al in kaart gebracht worden, evenals de karakterisatie van domeinen van het virus voor celbinding en -opname, voor replicatie en virusuitscheiding en voor celpathogeniteit. Veel van dit onderzoek is uitgevoerd met behulp van gevoelige celweekmethoden. In korte tijd kon zo veel informatie worden gegenereerd die als basis heeft gediend voor de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen. Bij het karakteriseren van het virus was de vraag of dieren een reservoir kunnen zijn voor het virus. Vanuit de zogenoemde One Health²-gedachte is het belangrijk te weten in hoeverre spreiding van het virus mogelijk is van dier naar de mens en omgekeerd. Voor dit epidemiologisch onderzoek zijn diverse diersoorten gebruikt: van vlermuizen tot varkens en katten.

Selecteren en valideren onderzoekmodellen (exploratief onderzoek)

COVID-19 heeft zich in zeer snel tempo tot een pandemie ontwikkeld. Anders dan bij voorgaande infecties waar er voldoende tijd was om een onderzoeksstrategie op te zetten en modellen te ontwikkelen is bij deze pandemie teruggегреpen op modellen die ontwikkeld en beschikbaar waren voor andere respiratoire aandoeningen als SARS, Middle East Respiratory Syndrom (MERS) (beiden behorend tot de categorie van Coronavirussen) en Influenza. Dat betrof vooral diermodellen die na infectie een ziektebeeld laten zien (fenotypisch, mechanistisch) (deels) lijkend op dat van de mens, zoals muis, hamster en fret (SARS) en konijn (MERS) en de niet-humane primate. Elk van deze modellen heeft mogelijkheden en beperkingen, zoals gevoeligheid voor het virus, infectieverloop, uitscheiding van het virus en ziekteproces. Bij de keuze speelde ook de beschikbaarheid van sommige reagentia een rol. Voor het muizenmodel bijvoorbeeld gold bijvoorbeeld dat muizen weinig gevoelig voor het SARS-CoV-2 virus zijn, op de hACE2-transgene muis na. Dit is een genetische gemodificeerde muis die de humane receptor voor het coronavirus op de wand van epitheelcellen in de luchtwegen heeft. Voor muizen zijn echter wel veel reagentia beschikbaar die nader onderzoek naar immunologische processen mogelijk maakt. Hamsters en niet-humane primaten (makaken en groene meerkatten) zijn gevoelig voor het coronavirus en laten een ziektebeeld en histopathologie zien die gelijkenissen vertonen met een corona-infectie bij de mens; fretten zijn vooral van belang om overdracht van het virus te bestuderen. Daarnaast wordt de keuze ook beïnvloed door beschikbaarheid van en maatschappelijke opvattingen over proefdieren.

² 'One Health' de interdisciplinaire samenwerking om de gezondheid van mensen, dieren en milieu te verbeteren. <https://www.rivm.nl/one-health>

Naast het exploratieve onderzoek is onderzoek met dieren uitgevoerd naar het verloop van de infectie, de te gebruiken infectiedosis, het hoogtepunt van de infectie en het herstel en de pathologie na infectie.

Zeker in de beginfase van de pandemie is er een zekere mate van internationale afstemming van onderzoek geweest door de bijeenkomsten (twee tot viermaal per maand) van de WHO online Blue Print Group. Dit heeft bijgedragen aan het inzichtelijk maken van waar de focus van verschillende onderzoeksgroepen lag en aan een beperking van dubbel uitgevoerd onderzoek. Onderzoekers, veelal werkzaam bij publieke organisaties (universiteiten, onderzoeksinstellingen), maar ook vanuit de farmaceutische industrie en ngo's, konden tijdens de bijeenkomsten hun onderzoeksresultaten presenteren en bespreken, vaak voordat de resultaten gepubliceerd waren. Echter, lopende de pandemie werden de bijeenkomsten vooral gebruikt om resultaten te presenteren die al gepubliceerd waren. Met het opkomen van nieuwe virusmutanten worden er weer meer presentaties gegeven van nog niet gepubliceerde resultaten. Eén van de leden van de Blue Print Group geeft aan dat het Blue Print overleg naar zijn mening geleid heeft tot een reductie van duplicering van onderzoek.

Volgens aanwezigen bij de Blue Print Group bijeenkomsten hebben proefdiervrije methoden in de presentaties een ondergeschikte rol gespeeld en waren die vaak gebaseerd op individuele initiatieven. Deels was dit toe te schrijven aan de urgentie van het moment, die maakte dat vooral werd teruggegrepen op diermodellen die bekend en gangbaar waren. Maar het argument dat veel onderzoeksvragen een complex functionerend immuunsysteem vereisten en *in vitro* equivalenten hiervoor nog niet aanwezig zijn, werd ook vaak genoemd.

Ontwikkeling van therapeutica zoals farmaca, antistoffen e.a. en profylactische geneesmiddelen zoals vaccins

Therapeutica

De pandemie heeft een grote druk gelegd op de ontwikkeling van therapeutica en profylactica. Voor wat de therapeutica betreft is er allereerst gericht gezocht in databases van bestaande en geregistreerde geneesmiddelen. Het ging daarbij vooral om farmaca met een antivirale werking, om farmaca met een regulerende werking op het immuunsysteem en om behandelingen tegen complicaties van COVID-19, zoals cardiovasculaire problemen. Van deze zogenaamde 'repurpose'-geneesmiddelen waren dossiers aanwezig bij de registratie-autoriteiten, waardoor geen uitgebreid onderzoek nodig was naar veiligheid en werkingsmechanisme. Hierdoor konden veel van deze geneesmiddelen na goedkeuring door een Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) in de kliniek worden beoordeeld op hun werkzaamheid en effectiviteit. Anders lag dit voor nieuwe geneesmiddelen en antisera.

Toepassing hiervan is gebonden aan wettelijke eisen die verplichten dat elk nieuw middel is beoordeeld op veiligheid, werkzaamheid en werkingsmechanisme (doseringen, inspuit-route e.d.)³. Dierexperimenteel onderzoek maakt hier deel van uit. Zo zijn de veiligheidsstudies van antisera voor immuuntherapie in honden⁴ uitgevoerd.

Profylactica

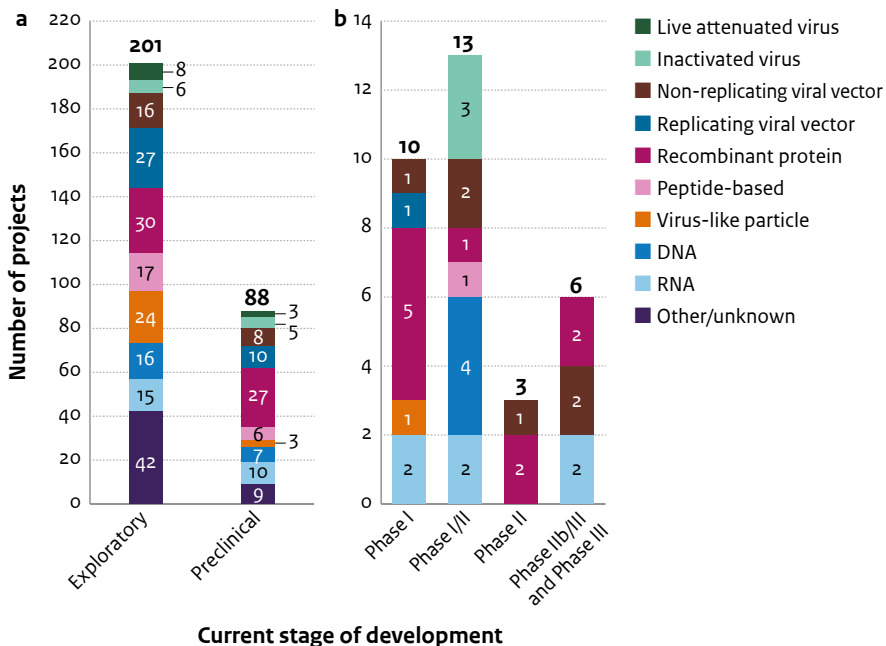
Bij profylactica gaat het om vaccins. De technologie van vaccinontwikkeling is de afgelopen decennia sterk verbeterd. Waren de vroegere vaccins gebaseerd op het inspuiten van gedode of verzwakte ziektekiemen, de nieuwe generaties vaccins bevatten vaak alleen het onderdeel van de ziektekiem dat in staat is een beschermende weerstand tegen de ziektekiem op te wekken. Deze nieuwe generatie van vaccins zijn daardoor beter gekarakteriseerd en geven minder bijwerkingen. Daarnaast wordt de laatste jaren vaak gebruik gemaakt van moleculair-biologische technieken om het beschermende onderdeel van de ziektekiem op een efficiënte manier aan het immuunsysteem aan te bieden. In de voorgaande jaren is, onder andere tijdens de SARS-, MERS- en EBOLA-uitbraken, kennis opgedaan over veiligheid en effectiviteit van deze technologieën. Hierdoor waren ze al in een vroeg stadium van de COVID-19-pandemie inzetbaar voor de ontwikkeling van concept-vaccins. Zo zijn door de fabrikanten BioNTech en Moderna RNA platformen gebruikt die in het kader van vaccinontwikkeling voor het RSV (Respiratory Syncytial Virus) zijn ontwikkeld. Het Janssen-vaccin en het AstraZeneca/Oxford-vaccin zijn ontwikkeld gebruikmakend van een adenovirale vector.

De COVID-19-pandemie heeft geleid tot een wereldwijde speurtocht naar een vaccin. Een overzichtsartikel van Nature Reviews uit 2020 laat zien dat er op het moment van publicatie (september 2020) 321 vaccins in diverse stadia van ontwikkeling waren. Inmiddels zijn enkele van deze vaccins geregistreerd en zullen andere vaccins niet door een aantal selectiecriteria zijn gekomen en zijn afgefallen. De COVID-19-vaccins (geregistreerd en in ontwikkeling) zijn onder te verdelen in 4 categorieën:

- Geïnactiveerde en ge-attenuerde vaccins
- Wel of niet replicerende vectorvaccins
- DNA/RNA-vaccins
- Eiwit subunit- of virus-like-particle-vaccins.

³ European Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code related to Medicinal Products for human use

⁴ De veiligheidsstudies zijn wettelijk verplicht en de hond is in dit geval het meest relevante diermodel



Bron: Nature Reviews | Drug Discovery

Figuur 1: COVID-19-vaccins in ontwikkeling (informatie van september 2020)

(<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00151-8>)

De ontwikkeling van een vaccin bestaat uit een aantal stappen die hieronder zijn weergegeven. In de onderzoeksfase vindt het vrije speurwerk plaats. Dit is afhankelijk van het type vaccin dat ontwikkeld zal worden. Nagegaan wordt hoe het concept-vaccin zich gedraagt in het lichaam (de kinetiek van het vaccin), of het een immuunrespons opwekt, wat de optimale toedieningsroute is, de dosis, de formulering en of toevoeging van een immuunpotentiërende stof aan het vaccin (adjuvans) nodig zal zijn, e.d. Dit concept-vaccin zal vervolgens worden beoordeeld op veiligheid en werkzaamheid in de preklinische fase. Dit preklinische onderzoek is voor een belangrijk deel gestoeld op onderzoek met proefdieren en dient (tenminste in Europa) vooraf ethisch getoetst te worden door een verantwoordelijke autoriteit (in Nederland een Dier Experimenten Commissie (DEC) en de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Voor wat betreft veiligheid gaat het bij dit onderzoek om mogelijke

acute en chronische effecten, onder andere op de reproductie en de ongeboorte vrucht⁵. Voor geïnactiveerde vaccins is onderzoek naar volledige inactivatie belangrijk en bij geattenuerde vaccins naar restvirulentie. Werkzaamheidsonderzoek is gericht op het induceren van een immunoreactie (antistoffen en cellulaire immuniteit) en op de vraag of die vervolgens beschermt (en hoelang) tegen infectie met virulent virus in zogenaamde *challenge*-proeven. Veelal worden deze in het COVID-19-onderzoek uitgevoerd in knaagdiermodellen, vooral hamsters. Maar voordat besloten wordt het vaccinconcept een klinische studie te laten ingaan, kan een *challenge*-studie worden uitgevoerd. Het gekozen diermodel is afhankelijk van de pathogenese die door de ziektemaker in het model wordt veroorzaakt. Op basis van de gegevens uit het preklinisch onderzoek besluit de CCMO/METC of een concept-vaccin in de mens getest mag worden (de klinische studie, fasen I - III).

In hoeverre het preklinisch onderzoek zich laat vertalen naar de mens is een punt van discussie. Bij geen van de gebruikte diermodellen, inclusief de primaten, trad na infectie een pathologie op die volledig vergelijkbaar was met die bij de mens; dat wil zeggen de ernst van respiratoire verschijnselen was vaak beperkt. Wel werd een uitgebreide longhistopathologie aangetroffen en liet replicatie en uitscheiding een vergelijkbaar beeld zien met dat bij de mens. Kanttekening daarbij is dat het dierexperimenteel onderzoek in de meeste gevallen is uitgevoerd bij jongvolwassen dieren, bij de mens niet de gevoeligste leeftijdscategorie. Gebruik van volwassen of oude dieren is moeilijk vanwege beperkte beschikbaarheid van dieren in deze leeftijdscategorieën. Een tweede kanttekening is het feit dat de bij de mens bekende risicofactoren als overgewicht niet zijn meegenomen in de gebruikte diermodellen.

Het registratieproces van de vaccins en geneesmiddelen

Wetgeving⁶ vereist dat elk geneesmiddel en vaccin dat op de markt komt veilig en werkzaam is. In de Europese Unie is de European Medicines Agency (EMA), verantwoordelijk voor de registratie van nieuwe actieve stoffen, zowel die voor gebruik in de mens als die voor gebruik in dieren. Iedere lidstaat in de EU heeft een nationale registratie-autoriteit (in Nederland het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; CBG), die betrokken wordt bij de beoordeling van het dossier.

⁵ Resultaten van genoemde studies zijn nog niet in het registratiedossier meegenomen en worden in latere instantie (na registratie) toegevoegd

⁶ European Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code related to Medicinal Products for human use

Voor een nieuw middel⁷ wordt de centrale procedure gevolgd om te worden geregistreerd. De beoordeling van een dergelijk middel vindt plaats via de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), waarvoor de EMA het secretariaat voert. Vanuit iedere lidstaat hebben twee leden zitting in de CHMP. Een dossier wordt in eerste instantie beoordeeld door registratie-autoriteiten van twee verschillende lidstaten die als rapporteur of co-rapporteur worden benoemd. Hun rapporten worden gedeeld en bediscussieerd met de andere lidstaten en in de CHMP wordt erover besloten.

Daarnaast geldt voor vaccins en bloedproducten dat iedere batch hiervan vrijgegeven moet worden in Europa (onder verantwoordelijkheid van de EDQM). Daartoe zijn er in iedere lidstaat in de EU controlelaboratoria OMCL (Official Medicines Control Laboratory; in Nederland het RIVM).

Ook in veel andere delen van de wereld heeft men nationale registratie-autoriteiten. In de VS is de Food and Drug Agency (FDA) verantwoordelijk voor de registratie van humane vaccins en geneesmiddelen. Voor de registratie moeten producenten een dossier overleggen waarin de resultaten van hun preklinische studies en klinische studies staan beschreven, alsmede het bereidingsproces en kwaliteitscontroles daarin. Producenten leveren hun dossier in op het moment dat de resultaten van al hun studies beschikbaar zijn. De productie wordt, op 3 commercieel bereide batches voor de klinische studies na, pas opgestart na het verkrijgen van de registratie. De opeenvolgende stappen in het ontwikkel- en registratieproces zijn weergegeven in Figuur 2. Dit is een zeer schematische weergave: in de praktijk lopen verschillende processen parallel en worden doelstellingen tussen de diverse deelstappen uitgewisseld.



Figuur 2: Stappen in het ontwikkel- en registratieproces van een geneesmiddel/vaccin

⁷ Het volgen van de centrale procedure is verplicht voor biotechnologisch bereide geneesmiddelen, en voor nieuwe geneesmiddelen die bedoeld zijn voor de behandeling van o.a. kanker, AIDS, neurodegeneratieve ziekten en diabetes. Voor andere innovatieve producten kan een firma zelf kiezen voor een centrale of nationale registratie

Omdat tussen de start van de ontwikkeling van een vaccin en het afronden van de klinische studies geruime tijd kan zitten en de beoordeling van het ingediende dossier tijdrovend is, kan de periode van ontwikkeling en registratie oplopen tot 10 jaar. In het begin van de COVID-19-pandemie hebben registratie-autoriteiten uit een groot aantal landen in de wereld die zich in 2012 verenigd hebben in de International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)⁸, vastgelegd⁹ welke preklinische gegevens nodig zijn voordat de eerste klinische studie kan worden gestart ('First-in-Human'), en over het uitwisselen van informatie tussen ontwikkelaars en controle-autoriteiten gedurende het ontwikkelingsproces. Het ICMRA-standpunt is een belangrijk initiatief geweest dat heeft geleid tot versnelling van het registratieproces.

De vaccins tegen COVID-19 worden bij de EMA door de CHMP geregistreerd via de centrale procedure, maar daarbij volgt de CHMP de 'rolling review'¹⁰-benadering. Dat betekent dat gegevens voor een aanvraag al worden beoordeeld zodra deze beschikbaar komen.

De procedure is daarbij verkort door in stukken te zijn geknipt: eerst wordt het preklinische dossier door de fabrikant opgestuurd en door bijvoorbeeld het CBG beoordeeld (in opdracht van de CHMP), vervolgens volgt het klinische deel van het dossier. Het klinische onderzoek wordt overeenkomstig de Wet medisch-wetenschappelijke onderzoek met mensen (WMO) getoetst door een Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) in geval van onderzoek van de therapeutica, en door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in geval van onderzoek van de profylactica. De CCMO/METC hanteerden hierbij een versnelde procedure, waarbij voorrang werd gegeven aan ingediende COVID-19-protocollen en delen van het dossier die al beschikbaar waren alvast werden beoordeeld. De procedures van CBG en CCMO/METC hebben de tijd van ontwikkeling naar registratie verkort, maar dat is niet de enige verklaring voor de verkorting van de periode. Verkorting was het resultaat van een aantal factoren op het niveau van zowel de vaccinontwikkelaars, als de registratie-autoriteiten en het beleid. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de traditionele stappen die gezet worden in de ontwikkeling en registratie van een nieuw vaccin en de factoren die deze periode hebben verkort in het geval van COVID-19-registratie. Benadrukt moet worden dat door alle geïnterviewden werd aangegeven dat beschreven verkorting niet ten koste is gegaan of zal gaan van de veiligheid en werkzaamheid van de producten. Wel heeft de beschreven verkorting geleid tot vertraging voor wat betreft andere, niet COVID-19-gerelateerde, dossiers.

⁸ ICMRA: www.icmra.info

⁹ For all SARS-CoV-2 vaccine candidates it is necessary to obtain data in animals and to characterize the immune response induced by a SARS-CoV-2 vaccine candidate. It is not required to demonstrate the efficacy of the SARS-CoV-2 vaccine candidate in animal challenge models prior to proceeding to FIH (First In Human) clinical trials.

¹⁰ <https://www.ntvg.nl/artikelen/versnelde-beoordeling-van-covid-19-vaccins/volledig>

Factoren

| | | |
|------------------------------|--|---|
| Technologie | <p>Klassieke vaccins op basis van inactivatie/attenuatie van het micro-organisme. Vaak toevoeging van een adjuvans voor versterking immuunrespons.</p> | <p>Gebruik is gemaakt van recent ontwikkelde vaccintechnologieën. Deze waren al gebruikt voor ontwikkeling van bijv. Ebolavaccins. Daardoor was er al informatie over werking en veiligheid van deze technologieën beschikbaar bij aanvang ontwikkeling zodat een vliegende start mogelijk was.</p> |
| Vaccinproducenten | <p>Veelal is de markt voor een nieuw vaccin beperkt en vergt de beslissing om te investeren in ontwikkeling een diepgaande kosten-batenanalyse.</p> | <p>COVID-19 is een pandemie. Het op de markt brengen van een vaccin is voor de producent een blockbuster. Daarnaast levert het op de markt brengen voor een producent reputatievoordelen op.</p> |
| | <p>Vaccinontwikkeling is een kostbare investering. In de ontwikkeling zijn talrijke GO/NO-GO-stappen ingebouwd om economische risico's beheersbaar te maken.</p> | <p>Met overheden werden al tijdens de ontwikkelingsfase afspraken gemaakt over afname-volumina. Economische risico's waren daarom minder aan de orde. Producenten konden daardoor een versnelling geven aan de ontwikkeling van kansrijke producten.</p> |
| | | <p>Een versnelling werd aangebracht door het deels parallel uitvoeren van Fase-1 en Fase-2 studies aan dierstudies (onder andere primaat).</p> |
| | | <p>Vaccinproductie werd al opgestart voordat registratie verkregen was.</p> |
| | <p>Vaccinontwikkeling is een van de activiteiten van een producent en 'concurrert' altijd met andere prioriteringen</p> | <p>Absolute prioritering is uitgegaan naar de ontwikkeling van een COVID-19- vaccin. Ondersteuning werd gegeven door academische en andere onderzoeksinstellingen en wereldwijd door overheden in de vorm van financiële middelen en politieke steun.</p> |
| Preklinisch onderzoek | <p>Preklinische studies alleen na goedkeuring door CCD (na advies DEC) en iedere individuele dierstudie na goedkeuring Instantie voor Dierenwelzijn (IvD)</p> | <p>Procedures en afwegingsprocedures zijn niet gewijzigd. Wel is in de prioritering voorrang gegeven van COVID-19 gerelateerd onderzoek en heeft de CCD waar mogelijk dossiers schriftelijk behandeld i.p.v. in de drie wekelijkse vergadering¹¹</p> |

¹¹ Inmiddels heeft de CCD twintig aanvragen inzake COVID-19 beoordeeld.

| | Traditionele route van ontwikkeling tot registratie | Versnelling ontwikkeling en registratie van coronavaccins |
|---------------------------------|--|--|
| Klinisch onderzoek | <p>Klinische studies kunnen alleen worden uitgevoerd op basis van een wettelijk verplichte toetsing door een bevoegde instantie (CCMO/METC). Er vindt geen prioritering in de dossiers plaats.</p> <p>Voor klinische studies zijn voldoende grote cohorten mensen nodig om de significantie van effecten van de behandeling te kunnen aantonen. Bij vaccins voor infectieziekten is de mate van bescherming de maat. In veel gevallen is de besmetting in een populatie laag, waardoor het lang duurt voordat significantie is aangetoond.</p> | <p>Situatie in NL: versnelde toetsing door CCMO (vaccins) en METC's (therapeutica) middels een versnelde procedure. Geen verschil in beoordelingsproces tussen COVID-19-onderzoek en ander onderzoek</p> <p>In het geval van COVID-19 was de besmettingsgraad hoog waardoor in korte tijd voldoende informatie beschikbaar kwam over controle- en vaccingroepen om een statistische significantie voor de beschermende werking aan te tonen. Ook was de bereidheid van mensen om mee te werken aan de studies hoog.</p> |
| Registratie-autoriteiten | <p>Beoordeling van het compleet ingediende registratiedossier vindt plaats na afronding van alle studies (preklinisch en klinisch) door de producent.</p> <p>Beoordeling van het dossier vindt alleen plaats als alle resultaten beschikbaar zijn, ook de resultaten van langdurige (longivity-) studies (om te bepalen hoelang na vaccinatie er nog bescherming is) en van studies naar reproductietoxiciteit, studies die langer dan een half jaar duren. Bij indiening zijn er al drie batches van het product op commerciële geproduceerd en getest om het productieproces te bevestigen.</p> | <p>Er werd voorrang gegeven aan COVID-19-protocollen, waarvoor aparte beoordelingssessies werden gepland. Uitgegaan werd van een <i>rolling review</i> procedure waarbij tussentijdse advisering plaatsvond en delen van het dossier op moment van binnenkomen bij de autoriteiten al werden beoordeeld. Hierdoor werd het mogelijk om klinische studies reeds op te starten op basis van getoonde veiligheid in preklinische studies.</p> <p>Resultaten van genoemde studies zijn nog niet in het registratiedossier meegenomen en worden in latere instantie (na registratie) toegevoegd. Bij toelating waren er nog geen drie batches die het commerciële proces bevestigen, maar er was wel een protocol waaraan deze moesten voldoen.</p> |

De significant kortere tijd tussen de ontwikkeling en het op de markt brengen van een COVID-19-vaccin is derhalve niet toe te schrijven aan een enkele factor of een enkele stakeholder, maar aan een complex en afgesteld geheel van maatregelen.

Ondanks de versnelling in het ontwikkel- en registratietraject zijn er twee stappen in het proces die moeilijk in tijd te limiteren zijn: de klinische studies en het preklinisch onderzoek. Dierstudies vergen tijd, in het geval van bijvoorbeeld werkzaamheidsonderzoek circa 1 à 2 maanden, los van de voorbereidingstijd en de tijd nodig voor het verwerken van resultaten. Voor sommige studies zoals het volgen van de immunusstatus tot lang na vaccinatie geldt dat de resultaten van dierstudies pas beschikbaar zullen komen na registratie van het vaccin. Eenzelfde tijdsfactor geldt ook voor klinische studies.

Vervanging van tijdrovende dierstudies door kortdurende *in vitro*-studies en immuno-/fysisch-chemische studies zou een verdere beperking kunnen betekenen van de tijd benodigd voor de ontwikkeling en het op de markt brengen van een vaccin.

Een en ander zal duidelijk moeten worden uit de lopende *synthesis of evidence*.

Kwaliteitscontrole van vaccinbatches

Vaccins behoren tot de categorie van biologische producten. Productie vindt plaats op basis van levend materiaal en er wordt batch-gewijs geproduceerd. Dit heeft consequenties voor de kwaliteit van het eindproduct; deze kan van batch tot batch verschillen. Dit geldt in het bijzonder voor de vaccins die op basis van de klassieke principes geproduceerd worden, dat wil zeggen door inactivatie van de ziektekiem (bijvoorbeeld het hondsdolheidsvaccin), door detoxificatie van de toxine van de ziektekiem (bijvoorbeeld het tetanus- en difterievaccin) of door verzwakking (attenuatie) van de ziektekiem (bijvoorbeeld het mazelenvaccin).

Voor een COVID-19-vaccin dat geproduceerd is via een van deze klassieke technieken kan gelden dat elke batch gecontroleerd moet worden op veiligheid en werkzaamheid. Als hiervoor diermodellen worden gebruikt zal het aantal dieren dat jaarlijks hiervoor nodig is aanzienlijk zijn vanwege het batch-gewijze en dus telkens terugkerende controle-testen.

Voor de vaccintypen die op basis van nieuwe technologieën worden geproduceerd geldt dat deze producten al in de ontwikkelingsfase zeer uitgebreid zijn gekarakteriseerd. Dit, gecombineerd met een gestandaardiseerd en gecontroleerd productieproces, maakt dat de opeenvolgende batches zeer consistent van samenstelling zijn, waardoor voor de routinematige batch-controle geen proefdieren meer nodig zijn. Voor deze producten zal de kwaliteitscontrole plaatsvinden door middel van analytische methoden (fysisch-/immuno-/biochemisch), zo nodig aangevuld met *in vitro*-methoden voor het monitoren van immunogene parameters.

Een kanttekening is dat nieuwe-generatie-vaccins minder effectief kunnen zijn bij het optreden van escape-mutanten van het SARS-CoV-2-virus. Omdat nieuwe-generatie-vaccins gebaseerd zijn op expressie van een klein onderdeel van het virus, zal de opgewekte immuniteit specifiekere zijn. De kans is dan aanwezig dat bij besmetting met een nieuwe variant van het virus deze niet herkend wordt door het immuunsysteem, waardoor de gevaccineerde alsnog ziek kan worden. Daarentegen is de immunerespons bij een klassiek vaccin op basis van het hele virus heel breed en gericht tegen een veelheid aan onderdelen van het virus. Afgezien van het gemuteerde deel zal het immuunsysteem nog steeds andere onderdelen van het virus herkennen, zodat er sprake kan zijn van tenminste nog een gedeeltelijke bescherming. Overigens geldt voor het deel van het SARS CoV-2 virus (het Spike eiwit) dat dit een groot eiwit is en derhalve ook een bredere immuniteit geeft.

COVID-19-gerelateerd onderzoek

COVID-19 kan gepaard gaan met complicaties. Bekend zijn aandoeningen aan het cardiovasculaire systeem (hartfibrilleren, hartfalen, trombose), het centrale zenuwstelsel (beschadiging hersencellen, mogelijk verband met Ziekte van Parkinson) of niercomplicaties (chronische nierschade, nierfalen). Veel van het onderzoek gebeurt met patiënten, waarvoor vaak universitaire ziekenhuizen toestemming hebben gekregen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Voor experimenteel onderzoek kunnen – indien beschikbaar – relevante *in vitro*-modellen gebruikt worden, zoals organoïden of organen-op-een-chip. Indien voor het onderzoek naar bijvoorbeeld oorzaak en gevolg een complex model nodig is, wordt tot nu toe veelal gebruik gemaakt van dieren.

Proefdiervrije methoden

In de voorgaande hoofdstukken is het landschap van het COVID-19-onderzoek geschetst. Dierexperimenteel onderzoek heeft sinds het begin van de pandemie tot nu een grote rol gespeeld, in het bijzonder bij de ontwikkeling van vaccins. Deels heeft dit te maken met het feit dat bij het begin van de pandemie die modellen zijn gebruikt waarmee ervaring was opgedaan bij de SARS- en MERS-uitbraken en waarbij geen forse investering gedaan hoefde te worden in ontwikkeling. Dat neemt niet weg dat beperkingen van de diermodellen zijn onderkend (zie hierboven onder '*Selecteren en valideren onderzoeksmodellen (exploratief onderzoek)*'). Dit blijkt onder andere uit een uitspraak van de International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) dat diermodellen van waarde zijn maar in hoeverre ze zich laat vertalen naar de mens onderwerp van discussie is. Deels heeft de omvang van het aandeel van dierexperimenteel onderzoek ook te maken met het feit dat een complicerende factor voor de toepassing van proefdiervrije modellen als organen-op-een-chip en organoïden de integratie van elementen van het functionele immuunsysteem is, zeker wanneer de immunerespons onderwerp van onderzoek is. Deze beperking laat onverlet dat proefdiervrije methoden zeker

belangrijk zijn geweest in het COVID-19-onderzoek, direct dan wel indirect. In discussies over proefdiervrije methoden ligt de nadruk op celweektechnieken. Andere proefdiervrije methoden krijgen minder aandacht, zoals fysisch-chemische methoden als HPLC¹² en immuno-chemische methoden (zoals immuno-elektroforese) of moleculairbiologische technieken¹³.

Om met deze laatste categorieën te beginnen: de nadruk in de beginfase van vaccinontwikkeling heeft sterk gelegen op het analyseren van het virus en het karakteriseren van potentiële vaccinconcepten. Deze focus op karakterisatie wordt gecombineerd met platformtechnieken om gekarakteriseerde delen van het virus in het lichaam goed te presenteren voor het verkrijgen van een optimale afweerrespons. Dit heeft niet zozeer geleid tot een reductie van het aantal proefdieren, maar wel dat nieuwe-generatie-vaccins zo goed gekarakteriseerd zijn dat proefdiergebruik voor vrijgifte van vaccinbatches niet meer nodig is. Volstaan kan worden met het aantonen van consistentie in de productie op basis van proefdiervrije methoden (een controle met fysisch-chemische en immuno-chemische technieken). De indirecte reductie in proefdiergebruik is dan aanzienlijk. Ter illustratie: uit de Europese cijfers van het proefdiergebruik (2017) wordt duidelijk dat routinecontrole van de oude-generatie-vaccins circa 10% van het totale proefdiergebruik in Europa vergt. Tot de alternatieven hoort ook onderzoek met humane vrijwilligers. Dat geldt niet zozeer voor de klinische studies maar wel zijn en worden er op enkele locaties, maar niet in Nederland, humane *challenge*-studies uitgevoerd. Hierbij worden humane vrijwilligers gevaccineerd en vervolgens besmet met SARS-CoV-2. Duidelijk is dat dergelijke studies alleen met de hoogst mogelijke veiligheidsmaatregelen kunnen worden uitgevoerd (goedkeuring door een ethische commissie, streng geselecteerde gezonde, jonge volwassenen, lage virusdosis van een goed gekarakteriseerd virus en nauwlettend toezicht). Humaan onderzoek is ook uitgevoerd in de kliniek, bijvoorbeeld naar complicaties van COVID-19. De website van de CCMO waar samenvattingen staan van klinisch onderzoek met mensen laat zien dat er tot maart 2021 177 COVID-19 gerelateerde onderzoekaanvragen op dit gebied (waaronder geen *challenge*-studies) zijn geweest.

De ontwikkelingstrajecten van de eerste COVID-19-vaccins tot registratie hebben slechts een jaar geduurd. Een substantieel deel van dat jaar is gaan zitten in het uitvoeren van dierstudies.

¹² High-performance liquid chromatography (HPLC; soms ook high-pressure liquid chromatography genoemd) is een scheidingsmethode; het is vloeistofchromatografie waarbij de eluens onder hoge druk door een sterk gepakte kolom wordt gepompt.

¹³ Moleculairbiologische technieken maken het mogelijk om processen op het niveau van de cel te bestuderen.

Een verkorting van de periode voor vaccinontwikkeling zou verkregen kunnen worden door dierstudies te vervangen door kortdurende proefdiervrije studies en/of door voor verschillende onderzoeksvragen studies met dieren en mensen te integreren en te combineren. Hier liggen kansen, maar zover is het nog niet. Een aanzienlijke investering, liefst internationaal gestuurd, zal nodig zijn om deze modellen of onderzoeksstrategieën te ontwikkelen en operationeel te maken.

In de vervolgfase van het advies zal het NCad zich toeleggen op het in kaart brengen van nieuwe ontwikkelingen op het gebied van proefdiervrije methoden of onderzoeksstrategieën en een visie presenteren voor de toekomst. Ter ondersteuning heeft het NCad de Universiteit van Amsterdam opdracht gegeven voor een literatuurstudie naar innovatieve ontwikkelingen op het gebied van celweektechnieken in relatie tot infectieziekte-onderzoek. Ook voor de andere genoemde vraagstukken zal het NCad onderzoeksgroepen en deskundigen benaderen.

Voorlopige bevindingen

De omvang en impact van de COVID-19-pandemie heeft grote druk gelegd, zowel in capaciteit als in middelen, op onderzoek naar de pathogenese en daaropvolgend de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen. Daarbij is vooral gebruik gemaakt van bekende onderzoeksmodellen, voornamelijk diermodellen.

Geen van de gebruikte modellen is ideaal. Elk model biedt mogelijkheden en kent beperkingen voor wat betreft vertaling naar de mens. Het is de wetenschappelijke vraag die bepaalt welk model de voorkeur verdient. In sommige gevallen is dit een proefdiervrije methode, in andere gevallen een diermodel.

De WHO heeft door het instellen van een Blue Print Group, met name in de beginfase van de pandemie, een coördinerende rol in het onderzoek op zich genomen, dit door het organiseren van twee onlinebijeenkomsten per maand. Focus bij deze bijeenkomsten lag op het dierexperimenteel onderzoek.

Wat de invloed van COVID-19 is geweest op het proefdiergebruik valt pas te beoordelen na het beschikbaar komen van de gegevens over het proefdiergebruik over het jaar 2020. Aannemelijk is dat de pandemie heeft geleid tot een toename van het aantal dieren in de categorie 'Infectieziektenonderzoek', met name voor de knaagdieren (muis, hamster), fretten en niet-humane primaten. Anderzijds valt te verwachten dat voor andere doeleinden het aantal dierproeven lager zal zijn, doordat een deel van het onderzoek door de coronamaatregelen is gestopt of uitgesteld.

Het gebruik van proefdiervrije methoden in het COVID-19-onderzoek is beperkt. Deels is dit toe te schrijven aan de urgentie in het onderzoek en de directe behoefte aan bekende modellen, en deels door het feit dat veel van de proefdiervrije *in vitro*-modellen beperkingen kennen voor wat betreft de integratie van het 'immuunsysteem' in deze modellen. Voor vraagstellingen waarin het immuunsysteem geen rol speelt (viruskarakterisatie, pathogenese-onderzoek) lijkt de bruikbaarheid van proefdiervrije methoden groter.

De versnelling in de ontwikkeling en registratie van COVID-19-vaccins en geneesmiddelen is het resultaat van aanpassingen doorgevoerd door alle partijen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en registratie, onder andere door het beschikbaar maken van omvangrijke middelen en capaciteit: producent, registratie-autoriteiten, CCMO, e.a. Het is de urgentie geweest van de pandemie die dit mogelijk heeft gemaakt.

Een substantieel deel van de tijd die ligt tussen vaccinontwikkeling en registratie wordt gebruikt voor het preklinisch (nu vaak dierexperimenteel) onderzoek en voor het klinisch onderzoek. Een belangrijk aandachtspunt in de verdere uitwerking van het advies zal de vraag zijn of we door meer gebruik te maken van bestaande of te ontwikkelen proefdiervrije methoden in staat zullen zijn de duur van de preklinische fase te verkorten en mogelijk de kwaliteit van het onderzoek te verhogen.

Hoewel proefdiervrije methoden niet op de voorgrond hebben gestaan in het COVID-19-onderzoek liggen er grote kansen voor dit onderzoek in de toekomst. Het gaat daarbij niet alleen om innovatieve *in vitro*-modellen als organoïden, maar ook om proefdiervrije methoden op het gebied van de moleculaire biologie, biochemie, immunochemie en fysische chemie en controlled human infection models.

Verklarende woordenlijst en afkortingen

| | |
|---------------------------|---|
| CBG: | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| CCD | Centrale Commissie Dierproeven |
| CCMO: | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek |
| <i>Challenge-studies:</i> | Studies waarbij de beschermende werking van een vaccin of geneesmiddel wordt getoetst door toediening van het virulente micro-organisme |
| CHMP: | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CRO: | Contract research organization |
| DEC: | Dierexperimentencommissie |
| EDQM: | European Directorate for the Quality of Medicines |
| FDA: | Food and Drug Administration van de VS |
| IvD: | Instantie voor Dierenwelzijn |
| Pathogenese: | Het meestal stapsgewijze ontstaan, ontwikkelen en verloop van een aandoening of ziekte. |
| WHO: | World Health Organization |

Deze brochure is een uitgave van:

**Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid**

Postbus 93118 | 2509 AC Den Haag

T: 0800-7890789 (gratis)

E: NCad@minlnv.nl

3 mei 2021