

Programmavoorstel

Addendum bij COVID-19 deelprogramma vaccinstudies



Programmavoorstel

Addendum bij COVID-19 deelprogramma vaccinstudies

20 juli 2022



Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma COVID-19 kunt u terecht op de [website](#) of contact opnemen via e-mail covid19@zonmw.nl

Auteur: Daniël Warmerdam, Wietske Babeliowsky, Benien Vingerhoed-van Aken

Datum: 20 juli 2022

ZonMw
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Tel. 070 349 51 11
www.zonmw.nl

Sociale media

 www.facebook.com/zonmwNL
 www.twitter.com/zonmw
 www.linkedin.com/company/zonmw
 www.youtube.com/ZonMwTV

Inhoud

1	Inleiding.....	4
1.1	Noodzaak voor aanvullende financiering.....	4
1.2	Kwetsbare groepen.....	4
1.3	Actuele kennisvelden.....	5
2	Doelstelling en afbakening.....	5
2.1	Doelen deelprogramma vaccinstudies	5
2.2	Afbakening	5
2.2.1	Bescherming van immuungecompromitteerde patiënten	5
2.2.2	Varianten, immuniteit en langdurige bescherming	6
3	Uitvoering.....	6
3.1	Voorwaarden	7
3.2	Communicatie & implementatie	7
3.3	Evaluatie	7
4	Financiën	7
4.1	Totaalbudget.....	7
4.2	Begroting	8

1 Inleiding

Het COVID-19 programma van ZonMw heeft vanaf maart 2020 verschillende onderzoeks- en praktijkprojecten gefinancierd. Deze projecten dragen op verschillende manieren bij aan kennis die ons helpt om de coronapandemie en de gevolgen hiervan het hoofd te kunnen bieden.

In dit addendum op het [deelprogramma vaccinstudies](#) wordt een uitbreiding van de programmering en bijbehorende aanvullende financiering beschreven. Het deelprogramma is onderdeel van de vervolgprogrammering van ZonMw op het thema COVID-19, en wordt uitgevoerd binnen de afspraken zoals beschreven in de [basistekst](#) voor de vervolgfinanciering.

Momenteel verkeert de pandemie zich in een rustige fase, maar is deze nog niet achter ons. Veel mensen zijn gevaccineerd en/of hebben een COVID-19 besmetting doorgemaakt, en daarmee zijn steeds meer mensen in Nederland beschermd tegen COVID-19. Er blijft echter een aanzienlijke groep mensen onbeschermd en het is nog niet duidelijk hoe lang de vaccins bescherming zullen bieden. Door het ontstaan van nieuwe varianten van het coronavirus kan niet met zekerheid worden gezegd hoe de pandemie zal verlopen. Ondanks de beschikbaarheid van effectieve vaccins en de hoge vaccinatiegraad is de verwachting dat er nog steeds mensen ziek worden door COVID-19. Om goed voorbereid te zijn op nieuwe pandemieën is het daarnaast van belang om onderzoek te doen naar de opbouw van immuniteit en langdurige bescherming door vaccinatie bij verschillende doelgroepen, in het bijzonder bij mensen met een minder goed functionerend immuunsysteem.

Het ministerie van VWS wil inzetten op aanvullende financiering van onderzoek op het gebied van vaccinatie tegen COVID-19. Hiermee wil zij voortbouwen op behaalde resultaten en voorbereid zijn op nieuwe ervaringen van het virus en toekomstige epidemieën. De onderdelen zoals beschreven in dit addendum worden geïntegreerd opgepakt samen met trajecten uit het lopende deelprogramma vaccinstudies. Daarnaast zal zoveel mogelijk gebruik worden gemaakt van lopend onderzoek, bestaande cohorten en registraties. Alleen daar waar noodzakelijk worden nieuwe initiatieven gestart, waarbij getoetst wordt of deze van meerwaarde zijn ten opzichte van bestaande nationale en internationale initiatieven.

1.1 Noodzaak voor aanvullende financiering

De snelle ontwikkeling van effectieve vaccins heeft ervoor gezorgd dat veel mensen bescherming hebben opgebouwd tegen het coronavirus. Ondanks dat we in een korte tijd al veel te weten zijn gekomen over vaccinatie tegen COVID-19, blijven er door nieuwe en onverwachte ontwikkelingen in de pandemie steeds nieuwe vragen opkomen. Hiervoor is extra onderzoek noodzakelijk, zodat urgente vragen kunnen worden beantwoord, onzekerheden kunnen worden weggenomen en de inrichting van de vaccinatiecampagne kan worden ondersteund en vormgegeven. Een voorbeeld van onverwachte ontwikkelingen die urgente vragen met zich mee brengen is het Pfizer vaccin dat recentelijk is goedgekeurd voor kinderen (vanaf 5 jaar). Hierdoor komt deze groep nu ook in aanmerking voor vaccinatie. Een ander voorbeeld is onduidelijkheid over de langdurige bescherming van vaccins (*waning vaccine efficacy*). Dit is van belang voor de inrichting van de boostercampagne. Het ontstaan van nieuwe varianten van het virus, zoals eerder de Delta variant en nu de Omikron variant is zeer zorgelijk. Het is noodzakelijk om meer kennis te vergaren over hoe we ons met behulp van vaccinatie kunnen beschermen tegen nieuwe varianten, die mogelijk nog besmettelijker en/of gevaarlijker zijn. De introductie van nieuwe varianten roept binnen het lopend onderzoek ook nieuwe vragen op en vereist aanpassingen in de lopende studies. Naar aanleiding van de versnelde boostercampagne zijn er extra samples afgenomen en metingen uitgevoerd. Daarnaast moeten metingen worden aangepast aan de nieuwe Omikron variant.

1.2 Kwetsbare groepen

In opdracht van VWS heeft ZonMw in het eerste kwartaal van 2021 een onderzoeksprogramma rondom COVID-19 en vaccinatie opgestart. De onderzoeken die in de eerste ronde door ZonMw zijn gefinancierd hebben resultaten opgeleverd die direct kunnen worden toegepast bijvoorbeeld via inbedding in de vaccinatiecampagne en het gevoerde coronabeleid. De onderzoeken hebben laten zien dat vaccinatie bij mensen met bijvoorbeeld een niertransplantatie of bloedkanker niet optimaal beschermt. Hierdoor wordt nu in de uitvoering een derde prik aangeboden aan de, in de studies geïdentificeerde, kwetsbare groepen. De beschermende werking hiervan wordt momenteel onderzocht. Daarnaast worden in ZonMw studies ook andere mogelijkheden onderzocht om te voorkomen dat ernstig immuungecompromitteerde mensen ernstig ziek worden of komen te overlijden.

1.3 Actuele kennishiaten

ZonMw heeft in 2021 een kerncommissie vaccinstudies ingesteld, bestaande uit leden met expertise op het gebied van onder andere virologie, vaccinologie, immunologie en interne geneeskunde-infectieziekten. De kerncommissie is gevraagd te adviseren over de selectie van actuele onderwerpen en kennisvragen die in aanmerking komen voor financiering door middel van een (urgent) subsidietraject. In haar laatste advies van 3 januari 2022 adviseert de kerncommissie om (meer) onderzoek te initiëren naar de duurzame bescherming tegen COVID-19 door vaccinatie. Volgens de commissie is meer kennis nodig over langdurige bescherming na vaccinatie. Deze kennis is noodzakelijk voor een optimale inrichting van het (toekomstige) vaccinatiebeleid. De commissie geeft aan dat het van belang is om de effectiviteit van extra (primaire) vaccinaties en booster vaccinaties bij kwetsbare volwassen groepen te onderzoeken. De vaccinatierespons bij kwetsbare kinderen is tevens van belang. De commissie uit verder haar zorgen over het ontstaan van de Omikron variant en potentiële andere nieuwe varianten die mogelijk besmettelijker en gevaarlijker zijn dan de Delta variant. Ook is er nog steeds onduidelijkheid over de duur van bescherming door vaccinatie en de rol van de verschillende afweersystemen van het lichaam (humorale en cellulaire respons) hierin. Het is daarnaast nog onvoldoende helder hoe lang het duurt voordat de immuunrespons voldoende bescherming biedt tegen COVID-19 na de eerste vaccinatie(s) en in het geval van een booster. Over de invloed van reeds bestaande, of door vaccinatie of natuurlijke infectie opgebouwde, afweer in het lichaam tegen Omikron en mogelijke nieuwe varianten is tevens nog veel onduidelijk. Hetzelfde geldt voor de invloed van vaccinatie op de verspreiding (transmissie) van het virus.

2 Doelstelling en afbakening

2.1 Doelen deelprogramma vaccinstudies

Het deelprogramma dient een duidelijk maatschappelijk belang, door (met het programmeren van onderzoek) een bijdrage te leveren aan de optimale inzet van COVID-19 vaccinaties. Daarnaast levert het belangrijke kennis op over i) de verschillende platformtechnologieën wat van toepassing is voor toekomstige niet-COVID-19 vaccins en ii) over vaccinatiestrategieën die kunnen bijdragen aan het tegengaan of bestrijden van toekomstige pandemieën.

Kerdoelstelling van het deelprogramma is: optimale inzet van COVID-19 vaccinaties

Subdoelstellingen van het deelprogramma zijn:

- breder kennis genereren voor het gebruik van niet-COVID-19 vaccins op basis van de verschillende platformtechnologieën
- bijdragen aan de vaccinatiestrategie tegen COVID-19 en mogelijke nieuwe infectieziekten.

2.2 Afbakening

Het onderzoek genereert kennis door het financieren van onderzoek. Hierbij geldt de volgende afbakening:

- De focus ligt op onderzoek dat geen onderdeel is van de vaccinstudies door fabrikanten.
- Het onderzoek binnen dit deelprogramma vindt niet plaats in het kader van het vaccinatieprogramma van het RIVM. Met het RIVM en het ministerie van VWS wordt afgestemd of initiatieven binnen het ZonMw programma passend zijn of binnen de rol en programmering vanuit het RIVM.
- Met de aanvullende middelen zal onderzoek worden uitgezet op de onderstaande thema's.

2.2.1 Bescherming van immuungecompromitteerde patiënten

Uit de [8 studies](#) die lopen bij mensen met een verstoord immuunsysteem (zie bijlage 1) komt naar voren dat vaccinatie bij een deel van deze patiënten onvoldoende bescherming biedt. Tussentijdse resultaten uit de studies laten zien dat extra vaccinaties zorgen voor een betere immuunrespons. Verder onderzoek moet uitwijzen of deze additionele vaccinaties ook de gewenste bescherming bieden. De resultaten van het onderzoek zijn noodzakelijk voor de vaccinatiestrategie en voor patiënten en behandelaars om richtlijnen en keuzes te onderbouwen, en inzicht te krijgen of aanvullende maatregelen (b.v. preventieve behandeling) noodzakelijk zijn. Het RIVM onderstreept de noodzaak van het urgent genereren van deze kennis binnen de Nederlandse context.

Op basis van het advies van kerncommissie vaccinstudies worden de volgende trajecten gestart met betrekking tot de bescherming van kwetsbaren:

- *Kwetsbare kinderen*
Begin 2022 is het coronavaccin van BioNTech/Pfizer (Comirnaty) goedgekeurd door de EMA voor gebruik bij kinderen. Onderzoek wordt uitgezet naar de effectiviteit en veiligheid van vaccinatie bij 5-12 jarige kinderen met een verstoord immuunsysteem.
- *Aanpassingen lopende 8 studies naar aanleiding van de versnelde boostercampagne en Omikron variant*
Voor het bestuderen van de bescherming van mensen met een verstoord immuunsysteem heeft ZonMw 8 studies uitgezet. Door het versneld inzetten van de boostercampagne voor alle mensen boven 18 jaar en de opkomst van de Omikron variant moeten de lopende studies aanpassingen maken, zodat waardevolle meetmomenten, samples en resultaten niet verloren gaan en patiënten adequaat kunnen worden gevolgd.
- *Uitbreiding van 8 lopende studies naar aanleiding van nieuwe vragen op het gebied van varianten, immuniteit en langdurige bescherming*
Vervolgonderzoek binnen de 8 studies bij mensen met een verstoord immuunsysteem is noodzakelijk. Het is nog niet helder hoe de memory respons en de verschillende immuniteiten (humorale en cellulaire respons) een rol spelen in de opbouw van immuniteit en langdurige bescherming tegen COVID-19 bij kwetsbare groepen. Om ervoor te zorgen dat kwetsbare patiënten optimaal worden beschermd zijn antwoorden nodig op vragen zoals: Hoe verhouden serologische en T-cel gemedieerde immuun parameters zich >6 maanden na vaccinatie, of na een combinatie van infectie en vaccinatie, en varieert dat bij verschillende vaccins of varianten?

2.2.2 Varianten, immuniteit en langdurige bescherming

Het is op dit moment onduidelijk hoe lang de bestaande vaccins bescherming bieden en of de immunologische respons na vaccinatie goed genoeg is om te beschermen tegen bestaande en nieuwe varianten van het coronavirus. Om inzicht te geven in de opbouw van immuniteit, de invloed van varianten en langdurige bescherming tegen COVID-19 is meer kennis noodzakelijk. Deze kennis kan onder andere bijdragen aan de mate van bescherming na vaccinatie (humorale en cellulaire immuniteit), het risico en gevaar van doorbraakinfecties en de invloed van varianten. Nieuw onderzoek over langdurige bescherming dient daarnaast kennis op te leveren die kan helpen bij het maken van keuzes voor een eventuele jaarlijkse vaccinatie tegen COVID-19. Een deel van dit onderzoek wordt door het RIVM gedaan in het kader van het nationale vaccinatieprogramma maar onderzoek naar specifieke afwegingen waarvoor fundamentele en exploratieve kennis nodig is over het beloop van de immuunrespons valt buiten het onderzoek bij het RIVM. Er zal met het RIVM hierover worden afgestemd. Onderzoekers worden middels een open oproep gevraagd om met nieuwe projectideeën te komen voor onderzoek binnen de beschreven kaders.

3 Uitvoering

Met de aanvullende financiering binnen het deelprogramma worden verschillende instrumenten ingezet, die zijn beschreven in de basistekst van de vervolgprogrammering, en de criteria zoals beschreven in de programmatekst van het deelprogramma.

Om enerzijds adequaat te kunnen anticiperen op de ontwikkelingen rondom COVID-19 vaccinaties bij immuungecompromitteerde patiënten en anderzijds op het verkrijgen van verdiepende kennis over varianten, immuniteit en langdurige bescherming wordt er gewerkt met de volgende werkwijzen:

- Bij kennishiaten waarvan de beantwoording kan bijdragen aan ontwikkelingen rondom COVID-19 vaccinaties wordt een "urgente onderzoeksvragen traject" opgestart waarbij een onderzoeksgroep (bij voorkeur een multidisciplinair samenwerkingsverband vanuit verschillende centra) wordt gezocht met de benodigde kennis en expertise die het onderzoek binnen korte termijn kan opstarten en uitvoeren. De aanvraag wordt door experts getoetst op passendheid bij de gedefinieerde onderzoeksvraag, beschikbare kennis en kunde en de kwaliteit en haalbaarheid van het voorstel.
- Voor het verkrijgen van verdiepende kennis wordt er gewerkt met een "vraag gestuurd traject" of open ronde. Hierin kan met nieuwe creatieve ideeën invulling worden gegeven aan geselecteerde onderwerpen.
- De invulling van het onderzoek is afhankelijk van het kennishiaat of onderwerp en kan zowel praktijkgericht, klinisch als translationeel of exploratief onderzoek bevatten. Het type kennishiaat of

onderwerp is ook bepalend voor de termijn waarop de resultaten beschikbaar moeten komen. Afhankelijk van de beoogde doelstellingen kan dat op korte maar ook op langere termijn zijn, waarbij voor alle projecten geldt dat tussentijdse resultaten actief worden gemaakt door de onderzoekers.

- In dit deelprogramma wordt gewerkt conform de procedures zoals beschreven in de basistekst voor de COVID-19 vervolfinanciering.

3.1 Voorwaarden

Naast de ZonMw Algemene Subsidiebepalingen met betrekking tot het verstrekken van subsidies dienen alle subsidieaanvragen in overeenstemming te zijn met de programma specifieke voorwaarden die in de subsidieoproepen gespecificeerd worden.

Extra aandacht voor het tijdig beschikbaar komen van resultaten en daarnaast de implementatie, opschaalbaarheid en borging van de resultaten van het te financieren onderzoek, is een randvoorwaarde om ervoor te zorgen dat de resultaten bruikbaar zijn voor het vaccinatie proces en de inrichting van het vaccinatieprogramma.

Naast de randvoorwaarden die gelden voor de financiering van onderzoek worden nieuwe projecten uitgezet in nauwe samenwerking met consortia met complementaire expertise en vindt harmonisatie van studieprotocollen plaats, waaronder het in kaart brengen van de immunologische (innate immunity en B- en T-cel) respons.

Specifieke vereisten rapportage SARS-CoV-2 antistoffen

Voor SARS-CoV-2 antistoffen worden de data op de volgende manier weergegeven, in overeenstemming met de data die de registratie autoriteiten van fabrikanten vragen.

- Seroconversie (in de regel gedefinieerd als zijnde ≥ 4 x toename in titer ten opzichte van baseline)
- Antibody geometric mean titers (GMTs) of geometric mean concentrations (GMCs)
- GMFR (geometric mean fold-rise, post-baseline vs. baseline titers);
- Verhouding seropositieve/seronegatieve (met positief zijnde $>LOD$ (limit of detection) of LOQ (limit of quantitation))
- Reverse Cumulative Distribution Curves

3.2 Communicatie & implementatie

Voor het addendum worden de communicatie en implementatie activiteiten zoals beschreven in het deelprogramma gevolgd.

3.3 Evaluatie

Binnen het deelprogramma is apart budget opgenomen voor een evaluatie inclusief het addendum.

4 Financiën

4.1 Totaalbudget

Het ministerie van VWS heeft in de opdrachtbrief (d.d. 6 april 2022, kenmerk: 3328188-1025486-PDC19) aangegeven dat een budget van € 3,9 miljoen beschikbaar wordt gesteld voor het uitvoeren van addendum bij het deelprogramma vaccinstudies. Het budget wordt ingezet voor verschillende trajecten en ondersteunende activiteiten.

Het totaalbudget kan gedurende de looptijd van het programma toenemen door additionele middelen die ter beschikking worden gesteld door bestaande financiers of door nieuwe publieke en private partijen (bijvoorbeeld gezondheidsfondsen, zorgverzekeraars). Middels financiering op themaniveau of cofinanciering van projecten kunnen de additionele middelen nog verder toenemen.

4.2 Begroting

In de begroting wordt een indicatie aangegeven hoe de verdeling van de beschikbare middelen over de verschillende onderdelen van het programma. Resterende middelen uit het deelprogramma vaccinstudies kunnen als aanvulling dienen. In afstemming met het ministerie van VWS kan vanwege wijzigingen in benodigd onderzoek van deze verdeling worden afgeweken.

De communicatie- en implementatiekosten en de kosten voor coördinatie en programma-uitvoering worden grotendeels betaald uit het budget van het deelprogramma vaccinstudies.

In onderstaande tabellen presenteren we een overzicht van de verplichtingen, liquiditeitsprognose en de bevoorschotting vanuit VWS voor de uitvoering van het programma.

Onderdeel	Indicatie budget
Kwetsbare kinderen	€ 400.000
Boosters	€ 900.000
Varianten, immuniteit en langdurige bescherming	€ 2.000.000
Commissiekosten	€ 100.000
Algemene kosten	€ 100.000
Programmakosten ZonMw	€ 400.000
Totaal	€ 3.900.000

Bijlage 1 Overzicht studies bij patiënten met een verstoord immuunsysteem

Er is onvoldoende kennis over de immuunrespons van het vaccin bij patiënten waarvan bekend is dat zij een minder goed functionerend immuunsysteem hebben. Het gaat hier om patiënten met primaire immuundeficiënties of immuunstoornissen, kankerpatiënten (solide tumoren) die worden behandeld met chemotherapie en/of immuuntherapie, niergetransplanteerde en dialyse-patiënten, longgetransplanteerden en mensen met het syndroom van Down. Het vermoeden is dat de vaccinatie tegen COVID-19 onvoldoende effect zal hebben bij deze verschillende patiëntgroepen. Omdat de huidige vaccins door de fabrikanten vooral bij gezonde volwassenen worden onderzocht en risicogroepen maar beperkt worden meegenomen is aanvullend onderzoek nodig, waarbij de nadruk ligt op het publieke en/of specifieke patiëntenbelang.

RECOVAC

Biedt het COVID-19-vaccin voldoende bescherming bij patiënten na niertransplantatie die afweer onderdrukkende medicijnen gebruiken en patiënten met ernstige nierfalen? In dit onderzoek willen de onderzoekers in 2 studies de werkzaamheid en veiligheid van COVID-19 vaccinatie bij deze patiënten onderzoeken.

COVALENT

Zowel long-getransplanteerden als mensen met long-falen die op de wachtlijst staan voor een longtransplantatie lopen een groter risico bij een COVID-19 infectie. Vaccinatie is de enige manier om het risico te verkleinen. De COVID-19 vaccins die momenteel zijn goedgekeurd in de EU, lijken zeer goede bescherming te bieden bij gezonde mensen. Maar deze vaccins zijn niet uitgetest in mensen met een longtransplantatie of in mensen die daarvoor op de wachtlijst staan.

PRIDE

In hoeverre bieden de COVID-19-vaccins bescherming aan mensen met down syndroom? In het PRIDE onderzoek wordt samen met de Stichting Down Syndroom, onderzoek gedaan naar de afweerreactie op het COVID-19 vaccin in deze populatie.

VOICE

Biedt het COVID-19-vaccin ook voldoende bescherming bij patiënten met kanker die worden behandeld met immuuntherapie en/of chemotherapie? Dit onderzoek richt zich op het beoordelen van de immuunrespons en bijwerkingen na toediening van één goedgekeurd vaccin tegen COVID-19 bij deze patiënten.

VACOPID

Deze studie richt zich op meer inzicht krijgen in hoe Covid-19 vaccinatie werkt bij kwetsbare patiënten met aangeboren afweerstoornissen. Vanwege het verhoogde risico op infecties is effectieve bescherming tegen COVID-19 voor hen cruciaal.

T2B

Momenteel is het nog niet duidelijk of de recent ontwikkelde COVID-vaccinaties even effectief zijn in patiënten die afweersonderdrukkende medicatie gebruiken, zoals IBD, reuma of MS, als bij gezonde mensen. Ook vragen patiënten zich af of de vaccinatie tot een toename van verschijnselen kan leiden van de onderliggende ziekten.

COVIH

Deze studie onderzoekt de immuunrespons bij personen die leven met hiv (PLHIV) op de SARS-CoV-2-vaccins.

COBRA-KAI

Bij patiënten met een onderliggende hematologische ziekte wordt vaak van vaccinatie afgezien, omdat het nog de vraag is of vaccinatie voldoende bescherming biedt. De onderzoekers van dit onderzoek willen nagaan of dit terecht is. Aan de hand van de resultaten verwachten ze in staat te zullen zijn om enerzijds patiëntengroepen te identificeren die tegen de verwachting in toch goed reageren op vaccinatie. Anderzijds kunnen ze voor patiënten die onvoldoende beschermd zijn na vaccinatie extra bescherming genereren door huisgenoten te vaccineren (ringvaccinatie) of patiënten zelf een 'booster' vaccinatie te geven (waarvan we het effect in een vervolgstudie zullen onderzoeken). Deze kennis zal daarnaast ook toegepast kunnen worden bij jaarlijkse vaccinatiecampagnes tegen griep en andere ziekteverwekkers.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl