



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The sharpest tool in the shed: question-based clinical development of vaccines to address global health priorities

Roozen, G.V.T.

Citation

Roozen, G. V. T. (2025, November 7). *The sharpest tool in the shed: question-based clinical development of vaccines to address global health priorities*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4282185>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4282185>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Vaccinaties redden jaarlijks miljoenen levens en vormen daarmee een cruciaal onderdeel van de mondiale gezondheidszorg. De introductie van een vaccin tegen een ziekte die vooral jonge kinderen treft, kan enorm veel levens(jaren) redden. Evenzo kan de snelle ontwikkeling van een vaccin bij een grote uitbraak van een nieuwe ziekteverwekker (of variant) een enorme positieve impact hebben.

Gezien het belang van vaccins voor de wereldwijde volksgezondheid, moet het een wetenschappelijke topprioriteit zijn om nieuwe vaccins te ontwikkelen en vaccins breder beschikbaar te maken. Omdat sommige van deze belangrijke vaccins commercieel oninteressant zijn, kan dit proces niet uitsluitend aan farmaceutische bedrijven worden overgelaten. Publieke instellingen en universiteiten spelen hierin een essentiële rol en overheden zouden deze rol actief moeten ondersteunen en stimuleren, zowel direct als indirect.

De klinische ontwikkeling van vaccins verloopt doorgaans in drie fasen: in een fase-I-studie wordt het vaccin voor het eerst toegediend aan een klein aantal mensen. In fase II wordt in een iets grotere groep de hoogste dosis vastgesteld die goed te verdragen valt. Tenslotte wordt in fase III in een grote groep studiedeelnemers onderzocht in hoeverre het vaccin bescherming biedt tegen de beoogde infectie.

In dit proefschrift betoog ik dat er niet te star aan deze klassieke fasering vastgehouden moet worden. In plaats daarvan, is het beter om in kaart te brengen wat de cruciale vragen (*key questions*) zijn die van belang zijn voor de ontwikkeling van een specifiek vaccin, afhankelijk van de biomedische eigenschappen van het vaccin en de verwekker waartegen het vaccin gericht is. Op basis van biomedische en financiële argumenten moet vervolgens worden bepaald in welke volgorde deze vragen het best beantwoord kunnen worden. Klinische vaccinstudies moeten daarom zodanig worden ontworpen dat die de belangrijkste *key questions* zo vroeg mogelijk worden onderzocht. Deze aanpak wordt in de literatuur aangeduid als *Question-Based Clinical Development* (QBCD).

Publieke instellingen en universiteiten kunnen hierin een sleutelrol spelen. Zij kunnen onderzoek doen naar *key questions* waar de farmaceutische industrie minder interesse voor heeft, bijvoorbeeld omdat er geen commercieel belang mee gemoeid is. Dit geldt voor vaccins tegen ziekten die met name lage- en middeninkomenslanden (*low- and middle-income countries*, LMIC's) treffen, maar ook voor strategieën om bestaande vaccins breder toegankelijk te maken.

QBCD betekent niet dat er in een later stadium geen grote klinische studies meer nodig zijn om de veiligheid en effectiviteit van een vaccin in een grote onderzoeksgroep te testen. Wel kan het vroeg beantwoorden van de belangrijkste vragen helpen te voorkomen dat er grootschalige

(en dus dure) studies worden uitgevoerd met vaccins die uiteindelijk niet succesvol blijken te zijn. Dit principe staat bekend als de *fail-fast*-strategie: vaccins met een lage kans van slagen zo vroeg mogelijk in het ontwikkelingsproces uitsluiten. Dit bespaart tijd en geld, wat extra relevant is bij vaccins voor LMIC's, waar vaak beperkte financiering voor beschikbaar is.

Bij een pandemie moet het doel niet alleen zijn om zo snel mogelijk een werkzaam vaccin te ontwikkelen, maar ook om ervoor te zorgen dat het vaccin voor iedereen beschikbaar is zodra het op de markt komt.

De hoofdstukken in **Deel I** gaan over vaccinontwikkeling voor infectieziekten uit LMIC's, namelijk malaria en darminfecties met de *Shigella*-bacterie. Deze studies richten zich op *key questions* die essentieel zijn om de ontwikkeling van deze vaccins een stap verder te helpen.

De hoofdstukken in **Deel II** van dit proefschrift behandelen studies die tijdens de COVID-19-pandemie zijn verricht met als doel de nieuwe COVID-19-vaccins breder beschikbaar te maken met dezelfde hoeveelheid vaccin (dosisoptimalisatie). Nadat de eerste vaccins op de markt kwamen, richtten deze studies zich op vragen rondom dosisoptimalisatie die de producent nog niet beantwoord had.

Deel I - Question-based klinische vaccinontwikkeling voor malaria en Shigella

Hoofdstuk 2 bespreekt de resultaten van een gecontroleerde malaria-infectiestudie (*controlled human malaria infection*, CHMI), waarin gezonde studiedeelnemers op een veilige en gecontroleerde manier worden blootgesteld aan malariaparasieten. De deelnemers worden dagelijks getest op malaria en worden direct behandeld als de test positief is. Zo kan vroeg in het ontwikkelingsproces de beschermende werking van een vaccin worden onderzocht, zonder dat hiervoor een grote klinische studie in malariagebied nodig is. Deze studie onderzoekt de beschermende werking van de GA2-parasiet; een genetisch verzwakte malariaparasiet die wel de lever kan infecteren maar geen malaria kan veroorzaken. Een eerdere studie toonde aan dat na drie immunisaties waarbij GA2 door muggen werd toegediend, acht van de negen deelnemers beschermd waren tegen een gecontroleerde infectie. De huidige studie toont aan dat na slechts één enkele immunisatie met GA2 via muggenbeten negen van de tien deelnemers beschermd zijn tegen een CHMI. Dit is nog nooit eerder aangetoond bij een malariavaccin en kan grote voordelen hebben voor vaccinatiecampagnes en reizigersvaccinaties.

Voordat deze immunisatiemethode ontwikkeld kan worden tot een vaccin dat klaar is voor het late stadium van klinische ontwikkeling zullen er in toekomstige studies nog een aantal *key questions* beantwoord moeten worden. Vervolgonderzoek moet inzicht bieden in de duur van de bescherming, de werking in mensen die eerder zijn blootgesteld aan malaria en of dezelfde mate van bescherming kan worden opgewekt met een injecteerbaar vaccin.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studieprotocol voor de evaluatie van nieuw *Shigella*-vaccin en een adjuvans (een hulpstof die het immuunsysteem stimuleert). Dit onderzoek zal worden

uitgevoerd door een consortium bestaande uit Afrikaanse, Europese en Noord-Amerikaanse onderzoekers. De belangrijkste studie-uitkomsten worden de veiligheid van vaccin en adjuvans en hun vermogen om een reactie van het immuunsysteem op te wekken (immunogeniciteit).

Een eerdere studie in volwassenen uit de Verenigde Staten toonde aan dat het vaccin veilig is en een goede immunogeniciteit heeft. Echter, eerder onderzochte *Shigella*-vaccins bleken ineffectief in de doelpopulatie (zuigelingen en jonge kinderen in LMIC's). Daarom zal de huidige studie onderzoeken of de immunogeniciteit van het vaccin nog verder verbeterd kan worden door toevoeging van het adjuvans. Eerst zal de veiligheid en dosering van vaccin en adjuvans worden onderzocht in Nederlandse volwassenen. Het tweede deel van de studie zal in Zambia worden verricht met als doel de immunogeniciteit van vaccin en adjuvans te testen in een omgeving waar *Shigella*-infecties veel voorkomen. De belangrijkste vervolgvraag is of deze vaccin-adjuvanscombinatie een goede immuunreactie kan opwekken bij zuigelingen en jonge kinderen. Daarom is het doel van het onderzoeksconsortium om een vervolgstudie in kinderen op te zetten indien de huidige studie veelbelovende resultaten oplevert.

Deel II – Dosisoptimalisatie tijdens een pandemie

Het artikel in **Hoofdstuk 4** biedt een overzicht van de klinische studies uit het beginstadium van de COVID-19-pandemie die strategieën voor dosisoptimalisatie onderzochten. Het doel van dosisoptimalisatie is om met dezelfde hoeveelheid vaccin meer mensen te kunnen vaccineren. Opvallend is dat al deze studies werden gefinancierd door publieke middelen en niet door farmaceutische bedrijven. Daarom pleit het artikel voor een beter gecoördineerde publieke aanpak, zodat *key questions* over dosisoptimalisatie sneller beantwoord worden en vaccins eerlijker verdeeld kunnen worden. Idealiter worden farmaceutische bedrijven ook gestimuleerd om dosisoptimalisatie te integreren in hun vaccinontwikkeling.

Hoofdstukken 5-8 beschrijven vier studies met het mRNA-1273 (Moderna Spikevax®) COVID-19 vaccin die zijn uitgevoerd kort nadat dit vaccin in de Europese Unie op de markt kwam. Hierin tonen we aan dat een 1/5^e dosis veilig in de huid kan worden toegediend (**Hoofdstuk 5**) en dat deze methode een toereikende immuunreactie opwekt voor zowel de primaire vaccinaties (**Hoofdstuk 6**) als de booster (**Hoofdstuk 7**). **Hoofdstuk 8** laat zien dat huidvaccinatie een pragmatische oplossing kan zijn voor mensen met een (veronderstelde) allergie voor mRNA-vaccins.

Conclusie

Deel I benadrukt het belang van vaccinontwikkeling voor ziekten die vooral LMIC's treffen. Marktfalen leidt ertoe dat hier slechts beperkt in wordt geïnvesteerd. Het vaccinonderzoek naar malaria en *Shigella* laat zien hoe publiek geïnitieerd onderzoek *key questions* kan beantwoorden die voor de farmaceutische industrie geen prioriteit hebben.

Het uiteindelijke doel is dat LMIC's zelf nieuwe vaccins zullen ontwikkelen, testen en op de markt zullen brengen waardoor deze landen minder afhankelijk worden van ontwikkelaars

in hoge-inkomstenlanden. Totdat deze ideale situatie realiteit is geworden, kunnen samenwerkingsverbanden tussen het Globale Noorden en het Globale Zuiden bijdragen aan capaciteitsversterking en kennisuitwisseling.

Deel II benadrukt het belang van dosisoptimalisatie en de rol die publiek geïnitieerd onderzoek hierin kan spelen. Betere publieke coördinatie en meer onderzoek naar dosisoptimalisatie kunnen een rechtvaardige toegang tot vaccins bevorderen, met name ten tijde van een pandemie.

Dit proefschrift laat zien dat academische instellingen en publiek gefinancierd onderzoek vaccininnovatie kunnen stimuleren. Door kennislacunes te belichten en onderzoek te verrichten naar onderwerpen die voor de commerciële sector minder aantrekkelijk zijn, kunnen deze instellingen een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van vaccins die essentieel zijn voor het verbeteren van de mondiale volksgezondheid.