

Woensdag 17 maart 2021

Documentstatus: definitief (opgemaakte versie verschijnt over enkele dagen op de web site)

Publicatienummer  
2021/13

**Advies**



Gezondheidsraad

## **COVID-19-vaccinatie: Janssen-vaccin**

## Inhoud

Samenvatting .....	3
1 Inleiding.....	5
1.1 Aanleiding .....	5
1.2 Adviesvraag .....	5
1.3 Werkwijze .....	5
1.4 Leeswijzer .....	6
2 Ziektebelasting.....	7
2.1 Epidemiologische situatie.....	7
2.1.1 Virusvarianten .....	7
3 Vaccinatie met het vaccin van Janssen.....	9
3.1 Ad26.COV2.S-vaccin.....	9
3.2 Werkzaamheid en effectiviteit .....	9
3.2.1 Klinische trials .....	10
3.3 Veiligheid .....	11
3.3.1 Reactogeniciteit.....	11
3.3.2 Ernstige symptomen.....	12
3.3.3 Contra-indicaties.....	12
3.3.4 Speciale groepen.....	12
3.4 Aanvaardbaarheid .....	14
3.5 Kosteneffectiviteit .....	14
4 Advies.....	15
4.1 Vaccinatie met Ad26.COV2.S-vaccin .....	15
4.2 Vaccinatiestrategieën.....	15
4.2.1 Strategie 1: verminderen ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19..	15
4.2.2 Strategie 2: terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2.....	16
4.2.3 Strategie 3: voorkomen van maatschappelijke ontwrichting.....	17
4.3 Registratie.....	17
Literatuur.....	18
Commissie en geraadpleegd deskundige.....	20

## Samenvatting

Recent is het Ad26.COV2.S-vaccin tegen COVID-19 dat is ontwikkeld door Janssen Pharmaceutica (merknaam Covid-19 vaccin Janssen) positief beoordeeld door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) en geregistreerd door de Europese Commissie. Dit betekent dat het in Nederland ingezet kan worden voor de bestrijding van de COVID-19-pandemie. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de inzet van dit vaccin. De Commissie Medische aspecten van COVID-19 heeft het vaccin beoordeeld aan de hand van de vaste criteria die de Gezondheidsraad gebruikt bij de advisering over vaccinaties.

### **Ziektelast van COVID-19 is groot**

Het eerste criterium voor inzet van vaccinatie is dat er sprake moet zijn van een aanzienlijke ziektelast. Dat is bij COVID-19 duidelijk het geval. Tot begin maart 2021 zijn er bij de GGD 1.128.202 ziektegevallen en 15.917 sterfgevallen door COVID-19 bevestigd. Het risico op een ernstig ziektebeloop neemt toe met de leeftijd en is verhoogd bij mensen met een chronische aandoening.

### **Vaccin werkt goed**

Een volgend criterium is dat vaccinatie werkzaam en effectief moet zijn. De vaccinatie bestaat uit één dosis. De werkzaamheid van het Ad26.COV2.S-vaccin tegen COVID-19 is bepaald bij ruim 39.000 mensen, van wie de helft het vaccin ontving en de helft een placebo. Vanaf 28 dagen na vaccinatie bleek de werkzaamheid van het vaccin 66% tegen ziekte (positieve PCR-test in combinatie met klachten) en 85% tegen ernstige ziekte. Nog onbekend is hoe lang de bescherming duurt en in hoeverre vaccinatie ook verspreiding van het virus kan voorkomen. Ook wordt nog onderzocht wat de toegevoegde waarde van een tweede dosis vaccin is.

### **Vaccin is voldoende veilig**

Ook de veiligheid van vaccinatie is een belangrijk criterium. Het Ad26.COV2.S-vaccin is voldoende veilig en wordt goed verdragen. Net als alle geneesmiddelen, hebben ook vaccins bijwerkingen. De bedoeling van vaccinatie is om een reactie van het immuunsysteem op te wekken en dat gaat vaak gepaard met bijbehorende tijdelijke symptomen. Vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin geeft bij de meeste mensen bijwerkingen. De meest voorkomende waren pijn op de plaats van de injectie, vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn. De reacties kwamen vaker voor bij jongere

mensen dan bij ouderen, maar waren in de meeste gevallen binnen twee dagen verdwenen.

**Vaccinatie is aanvaardbaar: voordelen wegen op tegen nadelen**

De commissie vindt dat de voordelen van vaccinatie (gezondheidswinst door bescherming tegen COVID-19) opwegen tegen de nadelen (bijwerkingen die doorgaans mild en kortdurend zijn). Daarmee is ook aan het criterium van aanvaardbaarheid voldaan. De kosteneffectiviteit van vaccinatie kan nog niet beoordeeld worden, omdat daarover nog geen gegevens bekend zijn.

**Advies: vaccin inzetten**

De commissie adviseert om het Ad26.COV2.S-vaccin te gebruiken bij publieke vaccinatieprogramma's gericht tegen COVID-19, omdat het vaccin werkzaam, voldoende veilig en aanvaardbaar is voor volwassenen, ouderen en medische risicogroepen. De commissie adviseert ook het Ad26.COV2.S-vaccin voorlopig in te zetten bij ouderen vanaf 60 jaar en te vaccineren van oud naar jong, totdat iedereen in deze groep de mogelijkheid heeft gehad zich te laten vaccineren. Door deze groep als eerste te vaccineren, wordt zo veel mogelijk ernstige ziekte en sterfte veroorzaakt door COVID-19 voorkomen.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Sinds begin 2020 is er sprake van een COVID-19-pandemie, veroorzaakt door het virus SARS-CoV-2. Het afgelopen jaar heeft Janssen Pharmaceutica, onderdeel van farmaceut Johnson & Johnson, een vaccin ontwikkeld tegen COVID-19. Recent is dit zogeheten Ad26.COV2.S-vaccin (merknaam Covid-19 vaccin Janssen) positief beoordeeld door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) en geregistreerd door de Europese Commissie, waardoor het in Nederland ingezet kan worden voor de bestrijding van de pandemie.

## 1.2 Adviesvraag

Op 2 maart 2021 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de inzet van het Ad26.COV2.S-vaccin. De adviesvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Voor de beantwoording van deze en andere adviesaanvragen over medische aspecten rond COVID-19 heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad een tijdelijke commissie geïnstalleerd, de Commissie Medische aspecten van COVID-19. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad en op 17 maart 2021 aangeboden aan de minister van VWS.

## 1.3 Werkwijze

Bij advisering over vaccinaties hanteert de Gezondheidsraad een vast beoordelingskader (te vinden op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl)). Voor de beoordeling van de verschillende criteria baseert de commissie zich zo veel mogelijk op *peer-reviewed* publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast heeft zij beschikking over gegevens (zoals de samenvatting van de productkenmerken (SmPC)) die door registratieautoriteiten EMA en de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) gepubliceerd zijn bij de registratie van het vaccin. Van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) zijn actuele gegevens verkregen over de epidemiologie van COVID-19 in Nederland.

De commissie heeft bekeken of er reden was om af te wijken voor Caribisch Nederland. Dat bleek niet het geval te zijn en daarom is de inhoud van dit advies ook voor Caribisch Nederland toepasbaar.

## 1.4 Leeswijzer

De commissie beschrijft in hoofdstuk 2 de actuele epidemiologische situatie van COVID-19 in Nederland. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de criteria werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin. In hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies.

### **Het kader voor advisering over vaccinaties**

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).<sup>1</sup> Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval, dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoediging aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden.

## 2 Ziektelast

COVID-19 komt in alle leeftijdsgroepen voor. Het risico op een ernstig ziektebeloop en sterfte neemt met de leeftijd sterk toe en is verhoogd bij mensen met chronische aandoeningen. Momenteel ligt het aantal bevestigde ziektegevallen op bijna 32.000 per week.

### 2.1 Epidemiologische situatie

COVID-19 komt in alle leeftijdsgroepen voor. Het risico op een ernstig ziektebeloop en sterfte neemt met de leeftijd sterk toe en is verhoogd bij mensen met chronische aandoeningen. Na herstel van COVID-19 kunnen patiënten last houden van long-, hart- of neurologische klachten, zoals (extreme) vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, hoesten, kortademigheid en cognitieve problemen. Dit kan ook voorkomen bij patiënten die een milde infectie hebben gehad en niet in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest. Dergelijke langdurige klachten staan ook wel bekend als *long COVID*.<sup>2,3</sup> Er is nog veel onbekend over de ernst en duur van deze klachten en hoe vaak en bij welke patiënten deze optreden.

Sinds 27 februari 2020, toen het eerste ziektegeval van COVID-19 in Nederland werd bevestigd, is het totaal aantal ziektegevallen opgelopen tot 1.128.202 en het aantal sterfgevallen tot 15.917 (bij de GGD bevestigde gevallen; data van 9 maart 2021, 10.00 uur).<sup>4</sup> Na invoering van een lockdown half december 2020 nam aanvankelijk het wekelijkse aantal bevestigde ziektegevallen af. Recentelijk nam het aantal echter weer toe tot bijna 32.000 bevestigde ziektegevallen per week (data van 9 maart 2021, 10.00 uur). Het aantal afgenomen tests steeg naar ruim 360.000 per week. Het percentage positieve testuitslagen lag in de afgelopen week rond 8%. Naar schatting zijn er momenteel ongeveer tussen 68.000 en 120.000 mensen besmettelijk. Het aantal ziekenhuisopnames op de verpleegafdelingen bleef ongeveer gelijk met ruim 1.100 opnames. Het aantal opnames op de *intensive care* (IC) nam toe naar 271 (data van 9 maart 2021, 10.00 uur).

#### 2.1.1 Virusvarianten

Sinds enige tijd circuleert in Europa en Nederland een variant van het SARS-CoV-2-virus (B.1.1.7) die afkomstig is uit het zuiden van Engeland. Uit verschillende wetenschappelijke studies is naar voren gekomen dat deze zogenoemde Britse variant besmettelijker is dan de 'klassieke' variant, naar schatting ongeveer 30%.<sup>5,6</sup> De variant circuleert ook in Nederland. Begin januari 2021 werd met kiemsurveillance gezien dat ongeveer 20% van de bevestigde ziektegevallen is veroorzaakt door deze variant.<sup>7</sup>

Eind februari 2021 is duidelijk geworden dat 64% van de mensen met een infectie, besmet zijn met de Britse variant.<sup>8</sup> De nieuwe variant zal binnenkort dominant zijn en als gevolg daarvan kunnen de aantallen ziektegevallen verder stijgen.

Naast de Britse variant kunnen ook andere varianten de epidemiologie gaan beïnvloeden, omdat van deze varianten eveneens wordt aangenomen dat ze besmettelijker zijn. Het gaat om de B.1.351-variant afkomstig uit Zuid-Afrika, de P.1-variant afkomstig uit Brazilië en de B.1.525-variant, mogelijk afkomstig uit Nigeria. In Nederland is de variant uit Zuid-Afrika inmiddels aangetoond bij enkele tientallen ziektegevallen.<sup>9</sup> De andere varianten zijn vooralsnog slechts enkele keren aangetroffen.



## 3 Vaccinatie met het vaccin van Janssen

Vaccinatie tegen COVID-19 met het Ad26.COV2.S-vaccin is werkzaam bij volwassenen, ouderen en medische risicogroepen. Het vaccin is voor alle leeftijdsgroepen voldoende veilig en wordt goed verdragen. De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van vaccinatie daarom als gunstig.

### 3.1 Ad26.COV2.S-vaccin

Het vaccin Ad26.COV2.S (merknaam Covid-19 vaccin Janssen) dat door Janssen Pharmaceutica (onderdeel van farmaceut Johnson & Johnson) is ontwikkeld, is een recombinant vectorvaccin.<sup>10</sup> Dit houdt in dat er gebruik gemaakt wordt van een dragervirus waaraan genetisch materiaal is toegevoegd van SARS-CoV-2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Het dragervirus is het humane Adenovirus-26 (verkoudheidsvirus). Het genetisch materiaal codeert voor het *spike*-eiwit van het virus. Het dragervirus infecteert lichaamscellen, waardoor tijdelijk het *spike*-eiwit wordt aangemaakt. Dit leidt tot een immuunrespons, waarbij neutraliserende antistoffen worden gevormd die aanhechting van het virus kunnen blokkeren en daarmee ziekte voorkomen. Daarnaast kan vaccinatie leiden tot een T-celrespons, wat kan meehelpen om infectie te beperken en ziekte te voorkomen. Het vaccin kan geen infectie of ziekte veroorzaken, omdat het dragervirus zodanig is aangepast dat het niet kan repliceren en het genetisch materiaal codeert voor een enkel eiwit. Het genetisch materiaal wordt binnen enkele dagen door het lichaam zelf weer afgebroken.<sup>11</sup>

Het Ad26.COV2.S-vaccin is in Europa recent geregistreerd voor gebruik vanaf 18 jaar oud.<sup>10</sup> Vaccinatie bestaat uit één dosis. De samenstelling van het vaccin staat beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).<sup>10</sup> Er zijn vooralsnog geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het vaccin bij mensen jonger dan 18 jaar.

### 3.2 Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid van vaccins wordt bepaald in klinische studies door een gevaccineerde en ongevaccineerde groep met elkaar te vergelijken. In fase 1-2-trials wordt onderzocht of het vaccin een immuunrespons opwekt en of het veilig is. Is dat het geval, dan zal in een fase 3-trial in een grote groep mensen de werkzaamheid en veiligheid verder worden onderzocht. De effectiviteit van vaccinatie wordt bepaald nadat het vaccin beschikbaar is gesteld buiten een gecontroleerde onderzoekssetting, en wordt op twee niveaus beschreven:

- de reductie van de ziektelast binnen de gevaccineerde populatie;

- de reductie van ziektelast in de gehele populatie (populatie-effect), na invoering van een vaccinatieprogramma. Hiervoor wordt in de wetenschappelijke literatuur de term *impact* gebruikt.

De effectiviteit kan niet bepaald worden met de resultaten van de klinische trials, maar zal na invoering van een vaccinatieprogramma met vervolgonderzoek in de bevolking worden bepaald. De commissie beschrijft daarom in dit advies alleen de werkzaamheid.

### 3.2.1 Klinische trials

Momenteel zijn er nog verschillende klinische trials in uitvoering naar het Ad26.COV2.S-vaccin. Eén van de trials onderzoekt de toegevoegde waarde van een tweede dosis vaccin op de immunogeniciteit en werkzaamheid. De immunorespons die één dosis vaccin opwekt is onderzocht in een fase 1-2-trial bij mensen tussen 18-55 jaar en bij mensen van 65 jaar en ouder.<sup>12</sup> Uit interim-analyses blijkt dat het vaccin 15 dagen na toediening in alle leeftijdsgroepen leidt tot de productie van neutraliserende antistoffen en een T-celrespons (CD4+ Th1-celrespons en CD8+ T-celrespons).

De werkzaamheid van het vaccin is tot nog toe bepaald in ruim 39.000 mensen uit de Verenigde Staten (VS), Zuid-Afrika en verschillende landen in Midden- en Zuid-Amerika (Argentinië, Brazilië, Chili, Colombia, Mexico en Peru).<sup>10,13</sup> Ongeveer 47% van de deelnemers woont in de VS, ongeveer 13% in Zuid-Afrika, en ongeveer 40% in Midden- en Zuid-Amerika. Het grootste deel was tussen 18 en 64 jaar oud (ongeveer 80%), ongeveer 16% was tussen 65 en 75 jaar oud en ongeveer 4% was 75 jaar of ouder. Ongeveer 40% van de deelnemers had een chronische aandoening (meestal hypertensie, diabetes mellitus type 2, of obesitas). In de totale groep deelnemers werden op basis van een PCR-test bij mensen met klachten 259 gevallen van matige tot ernstige COVID-19 vastgesteld in een periode vanaf 28 dagen na vaccinatie: 193 in de controlegroep (n=19.691) en 66 in de vaccingroep (n=19.630). Dit betekent dat de werkzaamheid van het vaccin 66% was (95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI): 55,0-74,8%). De werkzaamheid was 85% (95%BI: 54,2-96,9%) tegen ernstige COVID-19 – in de vaccingroep kwam ernstige ziekte 14 keer voor, terwijl dat er 60 waren in de controlegroep. Bij mensen van 65 jaar en ouder was de werkzaamheid 74% (95%BI: 34,4-91,4%) – in de vaccingroep werden 6 gevallen van COVID-19 vastgesteld, tegenover 23 in de controlegroep. Een analyse bij mensen met een chronische aandoening liet zien dat de werkzaamheid 59% was (95%BI: 40,6-71,6%) – in de vaccingroep (n=7.684) werden 44 gevallen van COVID-19 vastgesteld, tegenover 105 in de controlegroep (n=7.626).<sup>13</sup>

Per regio bekeken was werkzaamheid 72% (95%BI: 58,2-81,7%) in de VS, 64% (95%BI: 41,2-78,7%) in Zuid-Afrika en 68% (95%BI: 48,8-80,7%) in Brazilië in een periode vanaf 28 dagen na vaccinatie.<sup>10</sup> Deze verschillen worden waarschijnlijk verklaard doordat er in verschillende gebieden verschillende virusvarianten circuleren. In Zuid-Afrika werd bijna 95% van de infecties veroorzaakt door virusvariant B.1.351, waardoor wordt aangenomen dat het vaccin werkzaam is tegen deze virusvariant. Of het vaccin ook voldoende werkzaam is tegen andere virusvarianten, zoals de Engelse (B.1.1.7) en Braziliaanse (P.1) varianten wordt nog onderzocht.

Het is nog niet bekend wat de duur van de werkzaamheid is, omdat het vaccin recent is ontwikkeld en de klinische trials nog in uitvoering zijn. Ook is nog niet bekend of het vaccin verspreiding kan voorkomen. Vaccinatie zou kunnen leiden tot minder verspreiding, geredeneerd vanuit de gedachte dat wanneer vaccinatie beschermt tegen ziekte, er minder virus aanwezig is in de neus- en keelholte, wat de kans op verspreiding verkleint. Nader onderzoek zal op termijn meer duidelijkheid geven hierover.

#### **Betrouwbaarheidsinterval**

Het betrouwbaarheidsinterval is van belang voor de zeggingskracht van een uitkomst, in dit geval de effectiviteit van vaccinatie. Hoe groter het interval, hoe groter de onzekerheid over het effect.

### **3.3 Veiligheid**

Voor elk vaccin geldt dat het uitsluitend tot de markt wordt toegelaten indien EMA of het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) het vaccin als voldoende veilig heeft beoordeeld op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins, net als alle geneesmiddelen, bijwerkingen hebben. De bedoeling van vaccinatie is het opwekken van een immuunrespons. Dit gaat vaak gepaard met bijbehorende tijdelijke symptomen die worden veroorzaakt door het immuunsysteem zoals pijn, roodheid, en zwelling op de plek van de injectie (lokale reacties) en koorts, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn (systemische reacties). Deze reacties worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen treden ernstiger symptomen op na vaccinatie. Om vast te stellen of een symptoom daadwerkelijk een bijwerking van een vaccin is, of aan toeval is te wijten, zijn klinische trials nodig waarbij een vergelijking wordt gemaakt met een placebo of controlevaccin, of observationele onderzoeken met grote aantallen deelnemers.

#### **3.3.1 Reactogeniciteit**

Het dragervirus van het Ad26.COV2.S-vaccin is het humane Adenovirus-26. Dit dragervirus wordt ook gebruikt in vaccins tegen andere infectieziekten zoals Ebola. Er

is zodoende ervaring met vaccins die gebruik maken van dit dragervirus en dat heeft laten zien dat zulke vaccins voldoende veilig zijn. De veiligheid het Ad26.COV2.S-vaccin is specifiek onderzocht bij meer dan 21.000 mensen van 18 jaar en ouder.<sup>10</sup> Het blijkt dat vaccinatie bij de meeste mensen een of meerdere reacties geeft. De meest voorkomende lokale reactie was pijn op de plaats van de injectie (ongeveer 49%). De meest genoemde systemische reacties waren hoofdpijn en vermoeidheid (beide ongeveer 38%), en spierpijn (ongeveer 33%). Koorts kwam bij ongeveer 10% van de mensen voor. De reacties kwamen vaker voor bij jongere mensen dan bij ouderen. In de meeste gevallen waren de reacties binnen twee dagen verdwenen.

### 3.3.2 Ernstige symptomen

In de fase 3-trials werd bij minder dan 1% van de mensen in de vaccinatiegroep en controlegroep een ernstig symptoom (*serious adverse event*) gemeld. Bij een deelnemer was er sprake van een overgevoelighedsreactie op het vaccin.<sup>10</sup> Gedurende de trial zijn 25 mensen overleden: 5 in de vaccingroep en 20 in de controlegroep.<sup>13</sup> Geen van deze sterfgevallen werd veroorzaakt door het vaccin of de placebo. Omdat het vaccin kort geleden is ontwikkeld, zijn er nog geen gegevens over eventuele bijwerkingen op de lange termijn of eventuele zeer zeldzame ernstige bijwerkingen.

### 3.3.3 Contra-indicaties

Het Ad26.COV2.S-vaccin is gecontra-indiceerd voor mensen die overgevoelig zijn voor een van de bestanddelen van het vaccin. De bestanddelen en samenstelling van het vaccin staan beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).<sup>10</sup> Uit voorzorg is in de productinformatie, vanwege het in zeer zeldzame gevallen optreden van anafylaxie, de aanbeveling opgenomen om de gevaccineerde gedurende 15 minuten na vaccinatie te observeren.

### 3.3.4 Speciale groepen

#### *Zwangerschap en borstvoeding*

De werkzaamheid en veiligheid van het Ad26.COV2.S-vaccin is nog niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Om deze reden zou het vaccin niet gebruikt moeten worden in deze groep, totdat er meer onderzoeksgegevens beschikbaar komen. Echter, in individuele gevallen is vaccinatie van zwangere vrouwen wel denkbaar. Uit gegevens van een dierstudie in konijnen zijn geen aanwijzingen gekomen die duiden op directe of indirecte nadelige gevolgen van vaccinatie tijdens zwangerschap.<sup>10</sup> Aangezien het vaccin niet replicateert en er een kleine hoeveelheid vaccin wordt toegediend, wordt verwacht dat het vaccin geen nadelige gevolgen heeft. Daarnaast kan op basis van

theoretische gronden en opgedane ervaring met niet-replicerende vaccins worden verwacht dat het vaccin geen nadelige gevolgen heeft. Wanneer de risico's van COVID-19 groter zijn dan de mogelijke nadelen van vaccineren, kan vaccinatie worden overwogen in overleg met de behandelend arts. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft hiervoor een richtlijn opgesteld.<sup>14</sup> Vrouwen die zwanger willen worden, kunnen wel gevaccineerd worden. Vrouwen bij wie achteraf is gebleken dat zij ten tijde van vaccinatie zwanger waren, worden zorgvuldig gemonitord door Bijwerkingencentrum Lareb.

De commissie heeft geen redenen om vaccinatie bij vrouwen die borstvoeding geven af te raden. Hoewel er geen specifieke gegevens zijn over dit vaccin, kan er wel gekeken worden naar het gebruik van andere niet-replicerende vaccins tijdens de borstvoeding. Op basis van theoretische gronden en opgedane ervaring, verwacht de commissie dat het Ad26.COV2.S-vaccin voldoende veilig is voor gebruik bij deze groep vrouwen.

### *COVID-19*

De commissie adviseert om mensen die reeds een infectie met SARS-CoV-2 hebben doorgemaakt, ook te vaccineren. Met de nu beschikbare gegevens wordt verwacht dat de opgebouwde antistofniveaus en het immuungeheugen persistenten voor tenminste een half jaar.<sup>15-17</sup> Om daarna ook beschermd te zijn, is het van belang te vaccineren. Omdat vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin uit maar één dosis bestaat, is het recente advies van de Gezondheidsraad om mensen die in de afgelopen zes maanden een infectie hebben doorgemaakt met één dosis te vaccineren,<sup>18</sup> automatisch van toepassing. Nader onderzoek zal uitwijzen hoe lang de bescherming na een infectie en na vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin aanhoudt. Bij mensen die op het moment van vaccineren een bevestigde infectie hebben, zou vaccinatie uitgesteld moeten worden tot herstel of tot tenminste vier weken na een positieve testuitslag. Hiermee wordt voorkomen dat er onduidelijkheid kan ontstaan over de oorzaak van eventuele klachten. Het is onwaarschijnlijk dat vaccinatie het beloop van een infectie verslechtert. Daarom is het niet nodig om voorafgaand aan vaccinatie te testen op de aanwezigheid van een infectie. Mensen met klachten passend bij COVID-19, zouden wel eerst getest moeten worden om te voorkomen dat zij het virus verspreiden op de vaccinatie locatie.

### *Immuunstoornissen*

Bij mensen met ernstige immuunstoornissen, zoals bijvoorbeeld aangeboren immuundeficiënties, stoornissen die ontstaan door immuunsuppressieve medicatie of een hiv-infectie, is de werking van het immuunsysteem tegen infecties verstoord, waardoor zij in het algemeen een hoger risico hebben op infectieziekten en op een

ernstiger ziektebeloop. Hoewel er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn over deze groepen, wegen volgens de commissie de voordelen van vaccinatie op tegen de nadelen en zouden deze groepen daarom gevaccineerd kunnen worden met het Ad26.COV2.S-vaccin. Zorgvuldige monitoring is daarbij van belang en er zou, voor zover mogelijk, ook gekeken moeten worden naar *vaccine-associated enhanced disease (VAED)*. Er bestaat een theoretisch risico dat door een suboptimale antistofproductie na vaccinatie een ernstiger beloop van COVID-19 of een verergering van de bestaande aandoening optreedt. Dit zou nader onderzocht moeten worden.

### **3.4 Aanvaardbaarheid**

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin heeft bijwerkingen, maar deze zijn overwegend van korte duur en van voorbijgaande aard. De commissie beoordeelt de vaccinatie dan ook als aanvaardbaar voor volwassenen, ouderen en medische risicogroepen: de gezondheidswinst door bescherming tegen COVID-19 weegt op tegen de bijwerkingen van vaccinatie.

### **3.5 Kosteneffectiviteit**

Er zijn geen data beschikbaar over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen COVID-19 met het Ad26.COV2.S-vaccin. De commissie kan er daarom geen uitspraken over doen.

## 4 Advies

De commissie concludeert dat vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin werkzaam, voldoende veilig en aanvaardbaar is voor volwassenen, ouderen en medische risicogroepen. De commissie adviseert dan ook om dit vaccin in te zetten bij publieke vaccinatieprogramma's gericht tegen COVID-19. Zolang nog niet alle ouderen vanaf 60 jaar gevaccineerd zijn, adviseert de commissie het Ad26.COV2.S-vaccin in te zetten bij deze groep en te vaccineren van oud naar jong. Op die manier wordt zo veel mogelijk ernstige ziekte en sterfte voorkomen.

### 4.1 Vaccinatie met Ad26.COV2.S-vaccin

De ziektelast van COVID-19 is zodanig hoog dat op termijn alle volwassenen in Nederland, inclusief Caribisch Nederland, vaccinatie aangeboden krijgen. Een vaccin dat in een publiek vaccinatieprogramma wordt gebruikt, moet voldoen aan de criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties. De commissie concludeert dat vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin voldoet aan de criteria voor werkzaamheid, veiligheid en aanvaardbaarheid. Het vaccin wekt bij volwassenen, ouderen en medische risicogroepen een immuunrespons op die beschermt tegen COVID-19. De bijwerkingen die optreden zijn van korte duur en van voorbijgaande aard, zoals pijn op de plaats van de injectie en hoofdpijn. Omdat het vaccin kort geleden is ontwikkeld en recent is geregistreerd voor gebruik buiten een onderzoekssetting, zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de duur van de werkzaamheid en de effectiviteit. Ook zijn er geen gegevens over de kosteneffectiviteit van vaccinatie. De commissie kan daarom over deze criteria vooralsnog geen uitspraken doen. Desondanks adviseert zij het Ad26.COV2.S-vaccin in te zetten bij publieke vaccinatieprogramma's gericht tegen COVID-19, gezien de ziektelast en maatschappelijke ontwrichting die het gevolg is van deze infectieziekte.

### 4.2 Vaccinatiestrategieën

#### 4.2.1 Strategie 1: verminderen ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19

De Gezondheidsraad heeft in het afgelopen half jaar verschillende keren geadviseerd om allereerst ouderen vanaf 60 jaar te vaccineren, omdat zij het hoogste risico hebben op ernstige ziekte en sterfte.<sup>18-22</sup> Door deze groep als eerste te vaccineren, wordt zo veel mogelijk ernstige ziekte en sterfte veroorzaakt door COVID-19 voorkomen. Hoewel het vaccineren van ouderen al enige tijd gaande is en het vaccineren ook steeds sneller gaat, is een groot deel van hen nog niet gevaccineerd. De commissie adviseert dan ook het Ad26.COV2.S-vaccin in te zetten bij ouderen vanaf 60 jaar en te

vaccineren van oud naar jong, totdat iedereen in deze groep de mogelijkheid heeft gehad zich te laten vaccineren. Dit geldt ook voor patiëntgroepen met een hoog risico. Zij zouden mogelijk ook eerder gevaccineerd kunnen worden door inzet van het Ad26.COV2.S-vaccin. Hoog-risicopatiënten voor wie dit vaccin geschikt is, zijn:

- mensen met het syndroom van Down;
- patiënten met neurologische aandoeningen waardoor de ademhaling gecompromitteerd is;
- mensen met morbide obesitas (BMI>40).

Patiënten met een hoog risico en een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem zouden volgens de commissie gevaccineerd moeten worden met een mRNA-vaccin, zoals eerder is geadviseerd.<sup>21</sup> De verwachting is namelijk dat deze vaccins bij deze specifieke patiënten beter werken. Het gaat in dit geval om de volgende patiëntgroepen:

- patiënten met hematologische maligniteit gediagnosticeerd in de laatste 5 jaar;
- patiënten met ernstig nierfalen of dialyse;
- patiënten na orgaan- of beenmergtransplantatie;
- patiënten met een primaire immuundeficiëntie.

Wanneer alle ouderen en hoog-risicopatiënten zijn gevaccineerd, zal de commissie opnieuw beoordelen hoe het Ad26.COV2.S-vaccin het beste kan worden ingezet. Vanwege het gegeven dat vaccinatie met het Ad26.COV2.S-vaccin uit slechts één dosis bestaat, denkt de commissie aan inzet bij moeilijk te bereiken groepen, zoals bijvoorbeeld dak- en thuislozen, arbeidsmigranten of asielzoekers.

De commissie merkt op dat er nog onderzoek wordt gedaan naar de toegevoegde waarde van een tweede dosis vaccin. Mogelijk leidt een tweede dosis tot hogere antistofniveaus of een betere T-celrespons, die ook langer zouden kunnen persisteren. De commissie zal de ontwikkelingen nauwgezet volgen.

#### **4.2.2 Strategie 2: terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2**

De commissie stelt vast dat het nog onzeker is of het Ad26.COV2.S-vaccin verspreiding kan tegengaan en dat er daarom op dit moment niet ingezet moet worden op een vaccinatiestrategie die gericht is op het terugdringen van verspreiding. Wanneer blijkt dat een van de ingekochte vaccins virusverspreiding tegengaat, is het voorstelbaar om dat vaccin in te zetten voor deze strategie. Daarmee kan het reproductiegetal (R) worden verlaagd.



#### **4.2.3 Strategie 3: voorkomen van maatschappelijke ontwrichting**

In de huidige epidemiologische situatie is de druk op de zorgsector hoog. Dit wordt enerzijds veroorzaakt door de toestroom van COVID-19-patiënten en anderzijds door uitval van zorgpersoneel. Om de hoogste nood te verhelpen op plaatsen waar acute gezondheidsschade optreedt door uitval in de zorg, kan het vaccin heel selectief worden ingezet voor zorgmedewerkers. Het vaccineren van ouderen vanaf 60 jaar zal de druk op de zorg verminderen, omdat daarmee de toestroom van patiënten wordt tegengegaan. Wanneer de druk op de zorg is weggenomen, zal de impact op de maatschappij ook minder worden, omdat er dan ruimte ontstaat om maatregelen geleidelijk te versoepelen.

#### **4.3 Registratie**

Een essentieel onderdeel van het vaccinatieprogramma tegen COVID-19 is volgens de commissie registratie van wie, wanneer, welk vaccin heeft ontvangen. De vaccins van BioNTech/Pfizer, Moderna en AstraZeneca worden reeds toegediend en het Ad26.COV2.S-vaccin zal binnenkort ook in gebruik genomen worden. Er zullen, als alles verloopt volgens verwachting, nog enkele nieuwe vaccins bijkomen. Registratie is noodzakelijk om mensen uit te kunnen nodigen voor hun tweede dosis vaccin of vervolg vaccinatie, maar ook om inzicht te krijgen in de vaccinatiegraad, effectiviteit, impact en veiligheid van de vaccins. Net als bij elk vaccin of medicijn, houdt Bijwerkingencentrum Lareb nauwkeurig bij of er eventueel zeer zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen op lange termijn optreden.

## Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/21.
- 2 National Institute for Health Research (NIHR). *Living with Covid19-A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid)*. September 2020.
- 3 Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. *More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Res Sq 2021 [preprint].
- 4 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland*. 9 maart 2021.
- 5 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *COVID-19 Tweede Kamer-briefing*. 24 februari 2021.
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update*. 15 februari 2021.
- 7 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Nieuwe varianten gooien roet in het eten*. <https://www.rivm.nl/nieuws/nieuwe-varianten-gooien-roet-in-het-eten>. Geraadpleegd: 2 februari 2021.
- 8 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Aantal positieve coronatesten op zelfde niveau als vorige week*. <https://www.rivm.nl/nieuws/Aantal-positieve-coronatesten-op-zelfde-niveau-als-vorige-week>. Geraadpleegd: 9 maart 2021.
- 9 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Varianten van het coronavirus SARS-CoV-2*. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/virus/varianten>. Geraadpleegd: 9 maart 2021.
- 10 European Medicines Agency (EMA). *COVID-19 Vaccine Janssen - Product information*. Amsterdam, 11 maart 2021.
- 11 Public Health England. *COVID-19: the green book, chapter 14a*. 2020; PHE gateway number 2020300.
- 12 Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. *Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med 2021.
- 13 Food and Drug Administration (FDA). *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19*. 26 februari 2021.

- 14 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG). *Vaccinatie tegen COVID-19 rondom zwangerschap en kraambed*. 8 januari 2021.
- 15 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. *Science* 2021; 371(6529).
- 16 den Hartog G, Vos ERA, van den Hoogen LL, van Boven M, Schepp RM, Smits G, et al. *Persistence of antibodies to SARS-CoV-2 in relation to symptoms in a nationwide prospective study*. *Clin Infect Dis* 2021 [preprint].
- 17 Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. *Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers*. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 533-540.
- 18 Gezondheidsraad. *Spoedvragen COVID-19-vaccinatie*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/12.
- 19 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: BioNTech/Pfizer*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/29.
- 20 Gezondheidsraad. *Strategieën voor COVID-19-vaccinatie*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/23.
- 21 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: AstraZeneca-vaccin*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/04.
- 22 Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: Moderna-vaccin en de vaccinatiestrategie*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/01.

## Commissie en geraadpleegd deskundige

### Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19

- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- drs. M. van Beek, klinisch geriatr, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC
- dr. H.E. de Melker, epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*<sup>a</sup>

### Waarnemers:

- N. Kenters, VWS, Den Haag
- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

### Secretaris:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag

---

<sup>a</sup> Structureel geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Structureel geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.