

Datum: 5 oktober 2022
Telefoon: 070 340 75 20

Uw kenmerk: 3426141-1034 11 1-PDCV
E-mail: voorzitter@gr.nl

Ons kenmerk: 3430469/3444178/KV/ym/087
Bijlagen: -

Onderwerp: *Revaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen*
Publicatienummer: 2022/24

Geachte minister,

Op 30 augustus 2022 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over de inzet van het COVID-19-vaccin van Novavax als booster (hierna revaccinatie) voor volwassenen, wanneer het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) daarvoor een positief advies heeft gegeven.

Achtergrond en werkwijze

Het vaccin van Novavax tegen COVID-19 (NVX-CoV2373, merknaam Nuvaxovid) is op 20 december 2021 door het EMA goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen vanaf 18 jaar als primaire vaccinatie. Over de inzet hiervan heeft de Gezondheidsraad op 23 december 2021 geadviseerd.¹ Op 1 september 2022 heeft het EMA positief geoordeeld over het gebruik van het vaccin voor revaccinatie van volwassenen vanaf 18 jaar.²

Het OMT-Vaccinatie (OMT-V) adviseert over het moment, de vaccinkeuze en de doelgroep voor revaccinatie, op basis van het door de Gezondheidsraad opgestelde [Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19](#).³ Gebaseerd op het advies van het OMT-V is in september 2022 een revaccinatiecampagne gestart, waarbij primair gebruik wordt gemaakt van de bivalente mRNA-vaccins.⁴ De Subcommissie Vaccinaties COVID-19 van de Gezondheidsraad geeft in dit advies over revaccinatie met het Novavax-vaccin bij volwassenen een overzicht van de werkzaamheid, veiligheid, aanvaardbaarheid en plaatsbepaling ten opzichte van de huidige vaccins. De samenhang tussen de verschillende adviezen is toegelicht in een verbindende notitie van de voorzitters van Gezondheidsraad en OMT-V. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onder aan deze brief. Het advies is getoetst door de beradingsgroep van de Gezondheidsraad.

Huidige situatie

Het niveau van antistoffen en de bescherming die een doorgemaakte infectie of vaccinatie biedt tegen COVID-19 vermindert na verloop van tijd (*waning immunity*).⁵ Revaccinatie verhoogt het niveau van de antistoffen en de bescherming tegen COVID-19.⁶ In november 2021 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd de voorkeur te geven aan mRNA-vaccins voor revaccinatie.⁷ Wel gaf de raad in overweging het Janssen-vaccin te gebruiken als bijvoorbeeld transport- of bewaarcondities daartoe noodzakelijk, of bij mensen die geen revaccinatie met een mRNA-vaccin willen.⁸ Deze keuze wordt verder ondersteund door de gegevens die sindsdien beschikbaar zijn gekomen.^{9,10} Nederlandse gegevens over de periode van 29 juni tot en met 23 augustus 2022 tonen bij mensen die een eerste revaccinatie met de mRNA-vaccins kregen een 51% lager risico op ziekenhuisopname ten opzichte van mensen die alleen de primaire vaccinatieserie hebben gekregen.¹¹ Het risico op ziekenhuisopname bij mensen vanaf 60 jaar

die de tweede revaccinatie hebben gekregen was met nog 24% verder verlaagd. In een Canadese studie werd de bescherming door de tweede revaccinatie met een mRNA-vaccin bij verpleeghuisbewoners bepaald.¹² In de periode van 30 december 2021 tot en met 27 april 2022 (omikronperiode) was de bescherming door de tweede revaccinatie tegen symptomatische SARS-CoV-2 infectie ten opzichte van ongevaccineerde mensen 69% (95-betrouwbaarheidsinterval (BI): 61 tot 76%) en tegen ernstige COVID-19 was dit 86% (95-BI: 81 tot 90%).

Tot voor kort waren alleen vaccins beschikbaar die gebaseerd zijn op de oorspronkelijke Wuhanvariant van het SARS-CoV-2-virus (monovalente vaccins). Van deze vaccins is bekend dat de bescherming tegen de huidige omikronvarianten lager is dan tegen de eerdere varianten. Om die reden zijn bivalente vaccins ontwikkeld.^{13,14} De huidige bivalente mRNA-vaccins bevatten naast de mRNA-component van de Wuhanvariant ook een mRNA-component van de omikronvariant. Op dit moment wordt revaccinatie verricht met de bivalente mRNA-vaccins.⁴ Het aanbod van componenten van verschillende SARS-CoV-2-virusvarianten zorgt voor een bredere immuunrespons, blijkt uit metingen van de afweerreactie in het bloed.¹⁴⁻¹⁶ Omdat de huidige bivalente mRNA-vaccins nog maar kort worden gebruikt, zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de mate waarin revaccinatie met deze vaccins het optreden van (ernstige) COVID-19 in de praktijk helpt voorkomen. Het is ook onbekend wat de bescherming door revaccinatie zal zijn tegen mogelijke toekomstige varianten van het virus.

Janssen-vaccin

In Nederland is tot nu toe het Janssen-vaccin het enige andere vaccin dat naast de mRNA-vaccins beschikbaar is voor revaccinatie tegen COVID-19. Het Janssen-vaccin is een vector-vaccin. De bescherming door de eerste revaccinatie met het Janssen-vaccin na primaire vaccinatie met datzelfde vaccin (homologe revaccinatie) werd onder andere in Zuid-Afrika onderzocht tijdens de omikronperiode.⁹ De bescherming tegen ziekenhuisopname na 2 tot 4 weken na revaccinatie met het Janssen-vaccin was 74% (95%-BI: 57 tot 84%). De bescherming tegen ziekenhuisopname 1 tot 2 maanden na revaccinatie met het Janssen-vaccin was 72% (95%-BI: 59 tot 81%). De bescherming tegen opname op de intensive care (IC) was 82% (95%-BI: 57 tot 93%). Tijdens dezelfde periode was zonder revaccinatie de bescherming tegen ziekenhuisopname na alleen primaire vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin 88% (95%-BI: 62 tot 96%), afnemend tot 70% (95%-BI: 64 tot 76%) na 1-2 maanden, en tegen opname op de intensive care (IC) was dit 70% (95%-BI: 56 tot 79%).

In de Verenigde Staten worden in het VISION-netwerk gegevens bijgehouden over COVID-19-vaccinatie. De bescherming van revaccinatie ten opzichte van ongevaccineerde mensen werd berekend uit de gegevens van ruim 25.000 ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 tijdens de omikronperiode.¹⁰ Homologe revaccinatie met het Janssen-vaccin gaf een bescherming van 67% tegen ziekenhuisopname (95%-BI: 52 tot 77%). Revaccinatie met een mRNA-vaccin na primaire vaccinatie met het Janssen-vaccin gaf een bescherming van 78% tegen ziekenhuisopname (95%-BI: 70 tot 84%). Revaccinatie met een mRNA-vaccin na primaire vaccinatie met een mRNA-vaccin gaf een bescherming van 90% tegen ziekenhuisopname (95%-BI: 88 tot 91%). Uit deze gegevens blijkt dat homologe revaccinatie met een mRNA-vaccins leidde tot een grotere toename in bescherming tegen ernstige COVID-19 dan homologe revaccinatie met het Janssen-vaccin.

De bijwerkingen van het Janssen-vaccin zijn doorgaans iets milder dan de bijwerkingen van een mRNA-vaccin.¹⁷ Een zeer zeldzame en ernstige bijwerking van het Janssen-vaccin is het

ziektebeeld trombose en trombocytopenie syndroom (TTS).^{18,19} TTS is gerapporteerd bij zowel mannen als vrouwen en voornamelijk in de leeftijd van 30 tot 50 jaar. Het treedt naar schatting 4 tot 8 keer per 1 miljoen toegediende vaccins op. De mortaliteit van mensen die TTS kregen was ongeveer 15%.⁽¹⁹⁾

Novavax-vaccin

Naast het Janssen-vaccin is nu ook het Novavax-vaccin beschikbaar als alternatief voor de mRNA-vaccins voor revaccinatie. Het Novavax-vaccin is een zogenaamd nanopartikelvaccin, dat bestaat uit gestabiliseerd spike-eiwit gebaseerd op de Wuhanvariant en dat geproduceerd is met recombinant-DNA-techniek. In het vaccin zit een adjuvans (Matrix-M), een hulpstof die de afweerreactie van het lichaam op het spike-eiwit versterkt. Primaire vaccinatie met het Novavax-vaccin bestaat uit twee volledige doses (5 microgram) met een interval van minimaal 3 weken. Revaccinatie met het Novavax-vaccin bestaat uit een enkele dosis (5 microgram).

Werkzaamheid en effectiviteit

In een gerandomiseerde fase 2-studie is homologe revaccinatie met het Novavax-vaccin onderzocht.²⁰ In de studie kregen 208 mensen van 18 tot 84 jaar revaccinatie met het Novavax-vaccin of met een placebo. De neutraliserende antistoffen tegen de Omikronvariant BA.1 namen na revaccinatie toe met een factor 3,5 (95%-BI 2,2 tot 5,8). De antistoffen tegen de Wuhanvariant namen na revaccinatie meer toe, namelijk met een factor 15,4 (95%-BI 7,5 tot 31,5). Een andere studie toonde aan dat ook heterologe revaccinatie met het Novavax-vaccin (dus bij mensen die bij de primaire reeks een ander vaccin dan het Novavax-vaccin hadden gekregen) leidt tot een significante stijging van de antistofreactie.²¹ In een andere studie werd na heterologe revaccinatie met het Novavax-vaccin een toename in het niveau van antistoffen en T-cel-reactie waargenomen tegen de deltavariant.²² Deze toenames werden vergeleken met het effect van revaccinatie met andere vaccins dan het Novavax-vaccin. Onafhankelijk van de primaire vaccinatieserie blijkt dat de toename in antistoffen na revaccinatie met het Novavax-vaccin minder groot was dan na revaccinatie met een mRNA-vaccin. Bij mensen die primaire vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-vaccin hadden gehad werd daarnaast de cellulaire afweerreactie minder goed gestimuleerd door revaccinatie met het Novavax-vaccin dan door revaccinatie met een mRNA-vaccin. De klinische werkzaamheid van revaccinatie met het Novavax-vaccin (de bescherming tegen (ernstige) COVID-19 in de praktijk) is in geen van de bovengenoemde studies onderzocht.

Veiligheid

In de eerdergenoemde studies naar de antistofreactie na revaccinatie met het Novavax-vaccin werd ook de veiligheid beoordeeld. Na revaccinatie had 82% een lokale reactie en 77% een systemische reactie. Dat is meer dan na de primaire vaccinatieserie met het Novavax-vaccin. Die gaf bij 70% een lokale reactie en bij 53% een systemische reactie. De ernst van de klachten was doorgaans mild en de klachten waren van korte duur. Er werden in de groep met Novavax-revaccinatie geen ernstige bijwerkingen gemeld. De meest gerapporteerde lokale reacties waren pijn, zwelling en roodheid op de plaats van de injectie. Als systemische reacties werden vermoeidheid en malaise, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn en misselijkheid het vaakst gemeld. Uit toepassing van het Novavax-vaccin in de klinische praktijk blijkt dat bij een zeer klein aantal volwassenen myocarditis/pericarditis optreedt na vaccinatie.²³ De kans hierop lijkt minder groot dan na vaccinatie met de mRNA-vaccins.

Aanvaardbaarheid

Het effect van revaccinatie met het Novavax-vaccin op een symptomatische SARS-CoV-2-infectie, ziekenhuisopnames en sterfte tijdens de huidige omikronperiode is nog niet onderzocht. Wel laten studies een significante stijging van antistoffen in het bloed zien na revaccinatie met het Novavax-vaccin. Studies toonden aan dat zowel de toename van antistofspiegels als van de cellulaire afweerreactie na Novavax-revaccinatie lager waren dan na revaccinatie met de mRNA-vaccins. Door de beperkte gegevens is het nog onbekend hoe groot de gezondheidswinst door revaccinatie met het Novavax-vaccin is. De commissie acht het aannemelijk dat er een verbetering van de bescherming tegen COVID-19 is door revaccinatie met het Novavax-vaccin ten opzichte van mensen die geen revaccinatie krijgen. Tegenover deze gezondheidswinst staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, die veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin. Er is een kleine kans op het optreden van de bijwerking myocarditis/pericarditis.

Advies

De commissie concludeert dat de gegevens over de klinische bescherming tegen ernstige COVID-19 door revaccinatie met het Novavax-vaccin bij volwassenen ontbreken. De gegevens over de immunologische respons tonen aan dat de afweerreactie door revaccinatie met het Novavax-vaccin minder goed gestimuleerd wordt dan na revaccinatie met een mRNA-vaccin. Een rechtstreekse vergelijking tussen revaccinatie met het Novavax-vaccin en revaccinatie met de nieuwe bivalente mRNA-vaccins is (nog) niet beschikbaar. Op basis van de thans beschikbare gegevens concludeert de commissie dat revaccinatie met het Novavax-vaccin wel voldoende veilig is voor gebruik bij volwassenen. De bijwerkingen van het Novavax-vaccin zijn doorgaans mild, en vergelijkbaar met die van de mRNA-vaccins. In zeldzame gevallen kan de bijwerking myocarditis/pericarditis optreden na vaccinatie met het Novavax-vaccin.

Vanwege de ontbrekende gegevens over het effect op ernstige COVID-19 van revaccinatie met het Novavax-vaccin en de betere immunologische respons op revaccinatie met een mRNA-vaccin adviseert de commissie om het Novavax-vaccin op dit moment niet als eerste keus toe te passen voor revaccinatie voor mensen van 18 jaar en ouder. De bivalente mRNA-vaccins zijn in voldoende mate beschikbaar. De commissie adviseert om het Novavax-vaccin wel beschikbaar te stellen voor personen met een contra-indicatie voor mRNA-vaccins (bijvoorbeeld een eerder opgetreden allergische reactie), of die bezwaar hebben tegen revaccinatie met een mRNA-vaccin. Voor deze personen is momenteel ook het Janssen-vaccin beschikbaar. De kans op het optreden van zeldzame bijwerkingen zoals TTS en myocarditis moet afgewogen worden. Door de beperkte gegevens over de bescherming door revaccinatie met het Novavax-vaccin kan de commissie geen voorkeur uitspreken voor één van beide vaccins.

Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

Literatuur

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen. Den Haag: Gezondheidsraad; 23 december 2022. Report No.: Publicatie Nr. 2021/52.
2. European medicines Agency. COVID-19: latest updates [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>].
3. Gezondheidsraad. Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19. Den Haag: Gezondheidsraad; 25 maart 2022. Report No.: publicatie Nr. 2022/09.
4. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Kamerbrief over aanvullend advies OMT-V over de inzet van vernieuwde bivalente COVID-19-vaccins dit najaar. 8 september 2022.
5. Lyke KE, Atmar RL, Islas CD, Posavad CM, Szydlo D, Paul Chourdury R, et al. Rapid decline in vaccine-boosted neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell Rep Med*. 2022;3(7): 100679.
6. Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, van den Ende C, van Maarseveen N, Ali L, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1 and Delta SARS-CoV-2 infections, the Netherlands, 22 November 2021- 19 January 2022. medRxiv. 2022:2022.02.06.22270457.
7. Gezondheidsraad. Boostervaccinatie tegen COVID-19 bij personen van 18 tot 60 jaar. Den Haag: Gezondheidsraad 2021. Report No.: publicatie nr. 2021/46.
8. Gezondheidsraad. Inzet vaccin van Janssen als booster. Den Haag: Gezondheidsraad; 2021 24 december 2021. Report No.: Publicatie nr. 2021/53.
9. Gray G, Collie S, Goga A, Garrett N, Champion J, Seocharan I, et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S and BNT162b2 Vaccines against Omicron Variant in South Africa. *The New England journal of medicine*. 2022;386(23): 2243-5.
10. K Natarajan, Prasas. N, K Dascomb, al. e. Effectiveness of Homologous and Heterologous COVID-19 Booster Doses Following 1 Ad.26.COV2.S (Janssen [Johnson & Johnson]) Vaccine Dose Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults — VISION Network, 10 States, December 2021–March 2022 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7113e2-H.pdf>].
11. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Lager risico op ziekenhuisopname na booster of herhaalprik: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,; [Available from: <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/bescherming-coronavaccins-tegen-ziekenhuisopname/lager-risico-op-ziekenhuisopname-na-booster-of-herhaalprik>].
12. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP, et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2022;378: e071502.
13. UK Health Security Agency. Summary of Product Characteristics for Spikevax. 8 september 2022.
14. European medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Comirnaty. 13 september 2022.
15. European Medicines Agency. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>].

16. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Spikevax. 2 september 2022.
17. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. *The New England journal of medicine*. 2022;386(10): 951-63.
18. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Janssen. 2022 18 juli 2022.
19. Oliver S. Updates to the Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech vaccine booster doses in 12–15 year olds. 2022.
20. Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022.
21. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10318): 2258-76.
22. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10319): 36-49.
23. Twentyman E, Wallace M, Roper LE, Anderson TC, Rubis AB, Fleming-Dutra KE, et al. Interim Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 18 years - United States, July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31): 988-92.

Samenstelling Subcommissie Vaccinatie COVID-19 bij het advies Revaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen

- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Universiteit Maastricht, GGD Zuid Limburg, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriatr, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.H.N. Schermer, hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige**

Waarnemers*

- drs. D. van Bentem, VWS, Den Haag
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. E. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht

Secretaris

- drs. C.M. Veerman, Gezondheidsraad, Den Haag

* Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. 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.