

Donderdag 24 december 2020

Documentstatus: definitief (opgemaakte versie verschijnt over enkele dagen).

Publicatienummer
2020/29

Advies



Gezondheidsraad

1 **COVID-19-vaccinatie: BioNTech/Pfizer**

2

Inhoud

2	Samenvatting	3
3	1 Inleiding	5
4	1.1 Aanleiding	5
5	1.2 Adviesvraag	5
6	1.3 Werkwijze	5
7	1.4 Leeswijzer	6
8	2 Ziektelast	7
9	2.1 Epidemiologische situatie	7
10	2.2 Doelgroepen voor vaccinatie	7
11	3 Vaccinatie met het vaccin van BioNTech/Pfizer	9
12	3.1 BNT162b2-vaccin	9
13	3.2 Werkzaamheid en effectiviteit	9
14	3.2.1 Klinische trials	10
15	3.3 Veiligheid	11
16	3.3.1 Reactogeniciteit	11
17	3.3.2 Ernstige symptomen	12
18	3.3.3 Contra-indicaties	12
19	3.3.4 Speciale groepen	12
20	3.4 Aanvaardbaarheid	14
21	3.5 Kosteneffectiviteit	14
22	4 Advies	15
23	4.1 Vaccinatie met BNT162b2	15
24	4.2 Vaccinatiestrategie	15
25	4.2.1 Strategie 1: verminderen ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19 ..	16
26	4.2.2 Strategie 3: voorkomen van maatschappelijke ontwrichting	17
27	4.2.3 Strategie 2: terugdringen van verspreiding van SARS-CoV-2	17
28	4.3 Registratie	18
29	4.4 Vooruitzichten	18
30	Literatuur	19
31	Commissie	21

Samenvatting

Recent is het BNT162b2-vaccin tegen COVID-19 dat is ontwikkeld door BioNTech en Pfizer (merknaam *Comirnaty*) beoordeeld door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) en goedgekeurd 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 bij verschillende doelgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie. 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.

Ziekte last van COVID-19 is groot

Het eerste criterium voor inzet van vaccinatie is dat er sprake moet zijn van een aanzienlijke ziekte last. Dat is bij COVID-19 duidelijk het geval. Tot half december zijn er bij de GGD 628.577 ziektegevallen en 10.168 sterfgevallen door COVID-19 bevestigd. Het risico op een ernstig ziektebeloop neemt toe bij mensen met een chronische aandoening en bij toenemende leeftijd. De gemiddelde leeftijd van patiënten op de verpleegafdeling was 67 jaar en op de IC 64 jaar. Verreweg de meeste sterfgevallen zijn te betreuren onder ouderen, van wie een groot deel woonachtig was in verpleeghuizen.

Vaccin werkt goed bij volwassenen, ouderen en medische risicogroepen

Een volgend criterium is dat vaccinatie werkzaam en effectief moet zijn. Het vaccin wordt in twee doses toegediend met ongeveer drie weken ertussen. De werkzaamheid van het BNT162b2-vaccin tegen COVID-19 is bepaald bij ruim 36.000 mensen, van wie de helft het vaccin ontving en de helft een placebo. Daaruit kwam naar voren dat de vaccinatie zowel volwassenen als ouderen en medische risicogroepen goed beschermt. Bij alle groepen lag de werkzaamheid ruim boven de 90%. Nog onbekend is hoe lang de bescherming duurt en in hoeverre vaccinatie ook verspreiding van het virus kan voorkomen.

Vaccin is voldoende veilig: bijwerkingen zijn doorgaans mild

Ook de veiligheid van vaccinatie is een belangrijk criterium. Het BNT162b2-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

1 symptomen. Vaccinatie met het BNT162b2-vaccin geeft bij de meeste mensen
2 bijwerkingen na zowel de eerste als de tweede dosis. De meest voorkomende waren
3 een milde tot matige pijn op de plaats van de injectie en vermoeidheid, hoofdpijn en
4 spierpijn. De reacties kwamen vaker voor bij jongere mensen en vaker na de tweede
5 dosis. De meeste bijwerkingen waren binnen enkele dagen verdwenen.

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

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

12 **Advies: vaccin inzetten, primair bij ouderen vanaf 60 jaar**

13 Vaccinatie met het BNT162b2-vaccin is werkzaam, voldoende veilig en aanvaardbaar
14 voor volwassenen, ouderen en medische risicogroepen. De commissie adviseert
15 daarom het BNT162b2-vaccin in te zetten bij publieke vaccinatieprogramma's gericht
16 tegen COVID-19. Omdat het vaccin een boven verwachting hoge werkzaamheid heeft
17 bij ouderen en de ziektelast als gevolg van COVID-19 het grootst is in deze groep,
18 adviseert de commissie het BNT162b2-vaccin primair in te zetten voor ouderen vanaf
19 60 jaar, te beginnen bij de oudsten. Dit is in lijn met vaccinatiestrategie 1, zoals
20 geformuleerd in het recente advies van de Gezondheidsraad over
21 vaccinatiestrategieën. Met deze strategie wordt de meeste gezondheidswinst behaald
22 en wordt daarnaast de toestroom van COVID-19-patiënten naar de ziekenhuizen
23 tegengegaan, wat de druk op de zorg zal verminderen. Het BNT162b2-vaccin zou
24 volgens de commissie beperkt ingezet moeten worden om zorgpersoneel in de
25 langdurige zorg te vaccineren, namelijk zolang de medische risicogroepen die zij
26 verzorgen niet zelf gevaccineerd kunnen worden. Ook zou het vaccin heel selectief in
27 de curatieve zorg kunnen worden ingezet om de zorg in stand te houden op plaatsen
28 waar acute gezondheidsschade optreedt door uitval van zorgmedewerkers. Volgens de
29 commissie zou het vaccin van AstraZeneca uitkomst kunnen bieden voor vaccinatie
30 van alle zorgmedewerkers, omdat dit vaccin volgens de huidige verwachting begin
31 2021 in een grote hoeveelheid van 4,5 miljoen doses zou kunnen worden geleverd.

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 biotechnologiebedrijf BioNTech in samenwerking met farmaceut Pfizer een vaccin ontwikkeld tegen COVID-19. Recent is dit zogeheten BNT162b2-vaccin (merknaam *Comirnaty*) beoordeeld door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) en goedgekeurd door de Europese Commissie, waardoor het in Nederland ingezet kan worden voor de bestrijding van de pandemie.

1.2 Adviesvraag

Op 18 december 2020 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de inzet van het BNT162b2-vaccin bij verschillende doelgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie. De adviesvraag staat op 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 COVID-19. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad en op 24 december 2020 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). Voor de beoordeling van de verschillende criteria baseert de commissie zich zoveel mogelijk op *peer-reviewed* publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast heeft zij beschikking over gegevens (zoals het *European public assessment report* (EPAR)) 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 en de doelgroepen die op basis van de ziektelast in aanmerking komen voor vaccinatie. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie de criteria werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, aanvaardbaarheid en doelmatigheid van vaccinatie met het BNT162b2-vaccin. In hoofdstuk 4 formuleert de commissie haar advies en bespreekt zij implementatieaspecten.

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).¹ 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 overheidsbemoeienis 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

Het aantal bevestigde COVID-19-ziektegevallen liep in de eerste weken van december 2020 fors op. Per week werden meer dan 55.000 bevestigde ziektegevallen gemeld. Ouderen vanaf 60 jaar hebben een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 en sterfte. Deze groepen komen daarom als eerste in aanmerking voor vaccinatie.

2.1 Epidemiologische situatie




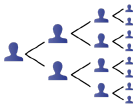

Sinds 27 februari 2020, toen het eerste ziektegeval van COVID-19 in Nederland werd bevestigd, is het totaal aantal ziektegevallen opgelopen tot 628.577 en het aantal sterfgevallen tot 10.168 (bij de GGD bevestigde gevallen; data van 15 december 2020, 10.00 uur).² Waar in november aanvankelijk een daling in het wekelijkse aantal bevestigde ziektegevallen te zien was, is dit aantal sinds begin december weer opgelopen. In de periode van 24 november tot 15 december 2020 steeg het aantal van ruim 36.000 naar ruim 58.000 bevestigde ziektegevallen per week. Ook het aantal afgenomen tests en het percentage positieve testuitslagen nam toe. De recente ziektegevallen kwamen in alle leeftijdsgroepen voor, maar bij kinderen jonger dan 10 jaar veel minder vaak. Het risico op een ernstig ziektebeloop neemt toe bij mensen met een chronische aandoening en bij toenemende leeftijd. De gemiddelde leeftijd van in het ziekenhuis opgenomen patiënten was op de verpleegafdeling 67 jaar en op de IC 64 jaar.^{3,4} Verreweg de meeste sterfgevallen zijn te betreuren onder ouderen, van wie een groot deel woonachtig was in verpleeghuizen. Bijna 90% (n= 9.135) van de bij de GGD bevestigde sterfgevallen betrof ouderen van 70 jaar of ouder. 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*.⁵ Er is nog veel onbekend over de ernst en duur van deze klachten en hoe vaak en bij welke patiënten deze optreden.

2.2 Doelgroepen voor vaccinatie

In november 2020 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd welke groepen als eerste in aanmerking komen voor vaccinatie tegen COVID-19.⁶ De raad beschreef verschillende strategieën (zie figuur 1), waarbij de keuze afhangt van de eigenschappen van het vaccin, de stand van wetenschap en de epidemiologische situatie. In de huidige omstandigheden komen ouderen vanaf 60 jaar als eerste in aanmerking voor

vaccinatie, omdat deze groep duidelijk het hoogste risico heeft op (ernstige) ziekte en sterfte (strategie 1). Uit analyses van ziekenhuisgegevens blijkt dat risico op sterfte vanaf 60 jaar sterk toeneemt; het risico voor 60-jarigen is 3 tot 5 maal hoger, voor 70-jarigen 7 tot 11 maal hoger en voor 80-jarigen en ouder 20 tot 40 maal hoger, ten opzichte van mensen jonger dan 50 jaar.³ Ook wanneer gekeken wordt naar andere parameters van de ziektelast, zoals ‘verloren levensjaren’ en DALY’s (*disability adjusted life years*), is de ziektelast het grootst bij ouderen vanaf 60 jaar.⁷⁻⁹ Dit kan verklaard worden door de zeer hoge sterfterisico’s bij ouderen. Door hen als eerste te vaccineren kan de meeste gezondheidswinst worden behaald en kan bescherming worden geboden aan de groepen die het meest kwetsbaar zijn. Deze doelstelling is ethisch te onderbouwen op grond van zowel het utiliteitsprincipe als rechtvaardigheidsoverwegingen.

Figuur 1: Vaccinatiestrategieën

Doelstelling	Doelgroep	
1. Verminderen (ernstige) ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19		Groepen die op basis van persoonlijke kenmerken een verhoogd risico lopen op een ernstiger ziektebeloop en sterfte na virusbesmetting (gezondheidskundig kwetsbare groepen)
		Groepen die een verhoogd risico lopen om mensen uit medische risicogroepen te besmetten, ondanks preventieve maatregelen of omdat preventieve maatregelen niet beschikbaar of mogelijk zijn
		Groepen die een verhoogd risico lopen op virusinfectie door hun werk- of leefomgeving
2. Terugdringen verspreiding SARS-CoV-2		Groepen die een verhoogd risico lopen om anderen te besmetten ('risicovormers')
3. Voorkomen maatschappelijke ontwrichting		Groepen die van belang zijn voor het in stand houden van de zorg en het behoud van de vitale infrastructuur

3 Vaccinatie met het vaccin van BioNTech/Pfizer

Vaccinatie tegen COVID-19 met het BNT162b2-vaccin is zeer werkzaam bij zowel volwassenen als ouderen en medische risicogroepen. Het vaccin is voldoende veilig en wordt goed verdragen. De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van vaccinatie daarom als gunstig.

3.1 BNT162b2-vaccin

Het vaccin BNT162b2 (merknaam *Comirnaty*) dat door biotechnologiebedrijf BioNTech en farmaceut Pfizer is ontwikkeld, is een mRNA-vaccin.¹⁰ Dit houdt in dat het vaccin genetisch materiaal (*messenger* RNA, mRNA) bevat van SARS-CoV-2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Het mRNA codeert voor het *spike*-eiwit van het virus. De functie van dit eiwit is het binden van het virus aan receptoren van lichaamscellen. Wanneer dat lukt, kan het virus de cel binnendringen en zich vermeerderen, wat vaak tot ziekte leidt. Het vaccin is gericht tegen dit *spike*-eiwit. Doordat het mRNA uit het vaccin ertoe leidt dat lichaamscellen tijdelijk het virale eiwit produceren, wordt er een immuunrespons opgewekt die sterk lijkt op een natuurlijke infectie. Hierbij worden neutraliserende antistoffen gevormd die aanhechting van het virus kunnen blokkeren en daarmee ziekte voorkomen. Daarnaast is na vaccinatie een sterke T-celrespons (CD4+ en CD8+) meetbaar, wat kan meehelpen om infectie te beperken en ziekte te voorkomen. Omdat het vaccin uitsluitend mRNA van een enkel eiwit bevat, kan het geen infectie of ziekte veroorzaken. Het mRNA wordt bovendien binnen enkele dagen door het lichaam zelf weer afgebroken.¹¹

Het Pfizer-vaccin BNT162b2 is in Europa recent geregistreerd voor gebruik vanaf 16 jaar oud.¹² Het vaccin wordt in twee doses toegediend met een interval van drie weken. De samenstelling van het vaccin staat beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).¹⁰

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 fase 1-, 2- en 3-trials in uitvoering naar het BNT162b2-vaccin. Er zijn resultaten gepubliceerd van een fase 1-2-trial die bij 45 gezonde volwassenen tussen 18-55 jaar oud (gemiddelde leeftijd 37 jaar) en 45 gezonde volwassenen tussen 65-85 jaar oud (gemiddelde leeftijd 69 jaar) onderzocht of vaccinatie met twee doses van het BNT162b2-vaccin leidde tot een immuunrespons.¹³ In zowel de jonge als de oudere leeftijdsgroep leidde vaccinatie na zeven dagen tot de productie van antistoffen en mogelijk ook tot T-celresponses. Van de fase 2-3-trials zijn gegevens beschikbaar over werkzaamheid van het vaccin tegen het optreden van COVID-19, ongeveer twee maanden na vaccinatie in ruim 36.000 mensen.^{10,14} De gemiddelde leeftijd in zowel de vaccinatie- als controlegroep was 50 jaar. Ongeveer 7.700 mensen waren 65 jaar of ouder (ongeveer 20%) en de oudste deelnemer die het vaccin ontving was 89 jaar. Ongeveer 20% van de deelnemers had een (stabiele) onderliggende aandoening, meestal diabetes mellitus (8%) of een longziekte (8%). Er werden op basis van een PCR-test die werd gedaan bij mensen met klachten, 170 gevallen van COVID-19 vastgesteld: 162 in de controlegroep (n=18.325) en 8 in de vaccinatiegroep (n=18.198). Dit betekent dat de werkzaamheid van het vaccin 95% was (95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI): 90,0-97,9%). In de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder (n=7.728) werden 20 gevallen COVID-19 vastgesteld: 19 in de controlegroep en 1 in de vaccinatiegroep. Dit betekent dat de werkzaamheid ruim 94% (95%BI: 66,7-99,9%) was. In de leeftijdsgroep van 75 jaar en ouder werd geen COVID-19 vastgesteld in de vaccinatiegroep en 5 gevallen in de controlegroep (werkzaamheid 100% (95%BI: -13,1-100,0)). De werkzaamheid was ook hoog (meer dan 90%) bij mensen ouder en jonger dan 65 jaar uit medische risicogroepen. 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. De commissie acht het waarschijnlijk dat 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 mogelijkheid om het virus verder te

verspreiden verkleint.

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

Vaccinatie met het BNT162b2-vaccin geeft bij de meeste mensen na zowel de eerste als de tweede dosis één of meerdere lokale of systemische reacties. De meest voorkomende lokale reactie was in de fase 1-2-trial een milde tot matige pijn op de plaats van de injectie.¹³ Dit werd gemeld door tenminste 83% van de deelnemers tussen 18-55 jaar oud en door 67% van de deelnemers tussen 65-85 jaar oud. De meest genoemde systemische reacties waren vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn. Ook deze werden vaker gemeld in de jongere groep dan in de oudere groep en bovendien vaker na de tweede dosis in zowel de jongere als oudere groep. Zo werd vermoeidheid na de eerste dosis door 42% van de jongere deelnemers en door 25% van de oudere deelnemers genoemd. Na de tweede dosis was dat door respectievelijk 75% en 42%. Dit beeld werd ook gezien in de fase 2-3-trial, waarin bij ruim 8.100 mensen (de helft in de vaccinatiegroep en de andere helft in de controlegroep) de reacties na vaccinaties zijn nagevraagd.^{10,14} Pijn op de plaats van de injectie was de meest voorkomen lokale reactie (ongeveer 80%), vermoeidheid (ongeveer 60%), hoofdpijn (ongeveer 50%) en spierpijn (ongeveer 30%) de meeste voorkomende systemische reacties. Koorts kwam bij meer dan 10% van de deelnemers voor. De reacties kwam vaker voor bij jongere mensen en vaker na de tweede dosis. In enkele

gevalen was de systemische reactie zodanig dat het de dagelijkse activiteiten beïnvloedde. De meeste lokale en systemische reacties waren binnen enkele dagen verdwenen.

3.3.2 Ernstige symptomen

In de fase 1-2-trial zijn geen ernstige symptomen (*serious adverse events*) voorgekomen.¹³ In de fase 2-3-trial werd in zowel de vaccinatiegroep als de controlegroep bij minder dan 1% van de ruim 19.000 mensen een ernstig symptoom gemeld.^{10,14} In twee gevallen was een ernstig symptoom gerelateerd aan het op een verkeerde wijze toedienen van het vaccin: een schouderblessure en opgezette lymfeklieren (lymfadenopathie). Gedurende de trial zijn 6 mensen overleden: 2 in de vaccingroep (arteriosclerose, hartstilstand) en 4 in de controlegroep (hartinfarct, hersenbloeding, 2 oorzaken onbekend).¹⁴ 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 BNT162b2-vaccin is gecontra-indiceerd voor mensen die overgevoelig zijn voor één van de bestanddelen van het vaccin. De bestanddelen en samenstelling van het vaccin staan beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).¹⁰ Kort na de start van het vaccinatieprogramma in het Verenigd Koninkrijk, werden drie meldingen gemaakt van anafylaxie.^{11,15} Uit voorzorg is daarom in de productinformatie (SmPC) 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 BNT162b2-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 pre-klinische trials (dierstudies in ratten) zijn geen aanwijzingen gekomen die duiden op directe of indirecte nadelige gevolgen van vaccinatie tijdens zwangerschap.¹⁰ 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. 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 ('dode') vaccins tijdens de borstvoeding. Op basis van theoretische gronden en opgedane ervaring, verwacht de commissie dat het BNT162b2-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. Het is namelijk niet duidelijk hoe lang bescherming na een eerder doorgemaakte infectie aanhoudt en hoe hoog het antistofniveau moet zijn om ziekte te voorkomen. In de fase 2-3-trial werd ook in een beperkt aantal mensen (ongeveer 1.100) die al een infectie hebben doorgemaakt en antistoffen hadden, een beschermend effect gemeten. Bij mensen met een bevestigde infectie 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 vaccinatielocatie.

Immuunstoornissen

Bij mensen met ernstige immuunstoornissen, zoals aangeboren immuundeficiënties, stoornissen die ontstaan door immuunsuppressieve medicatie of een hiv-infectie, is de werking van het immuunsysteem tegen infecties verstoord, waardoor zij een hoger risico hebben op infectieziekten en op een ernstiger ziektebeloop. Bij deze groepen is daarom preventie van een infectie met SARS-CoV-2 belangrijk en dat kan met vaccinatie worden bereikt. Hoewel er geen onderzoeksgegevens beschikbaar zijn over deze groepen, wegen volgens de commissie de voordelen van vaccinatie op tegen de nadelen. De commissie adviseert dan ook deze groepen te vaccineren en zorgvuldig te monitoren. Voor zover mogelijk zou er 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 BNT162b2-vaccin heeft bijwerkingen, maar deze zijn overwegend mild, 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 BNT162b2-vaccin. De commissie kan er daarom geen uitspraken over doen.

4 Advies

De commissie concludeert dat vaccinatie met het BNT162b2-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. Omdat het vaccin een bovenverwachting hoge werkzaamheid heeft bij ouderen en de ziektelast als gevolg van COVID-19 het grootst is in deze groep, adviseert de commissie het BNT162b2-vaccin primair in te zetten voor ouderen vanaf 60 jaar.

4.1 Vaccinatie met BNT162b2

De ziektelast van COVID-19 is zodanig hoog dat op termijn alle volwassenen in Nederland, inclusief de 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 BNT162b2-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 mild, van korte duur en van voorbijgaande aard, zoals pijn op de plaats van de injectie en vermoeidheid. 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 BNT162b2-vaccin in te zetten bij publieke vaccinatieprogramma's gericht tegen COVID-19, gezien de maatschappelijke ontwrichting die het gevolg is van deze infectieziekte.

Sinds enige tijd circuleert er een besmettelijker variant van het SARS-CoV-2-virus in het Verenigd Koninkrijk. Deze variant is ook in Nederland aangetroffen. Er zijn geen aanwijzingen dat het BNT162b2-vaccin minder werkzaam is bij deze variant.

4.2 Vaccinatiestrategie

De Gezondheidsraad heeft in november 2020 geadviseerd welke groepen als eerste in aanmerking komen voor vaccinatie tegen COVID-19.⁶ Er zijn verschillende strategieën beschreven, waarbij de keuze afhangt van de stand van wetenschap en de epidemiologische situatie. De huidige epidemiologische situatie heeft geleid tot maatschappelijke ontwrichting. Door de grote toestroom van COVID-19-patiënten naar

de verpleeg- en IC-afdelingen van de ziekenhuizen staat het zorgsysteem onder druk. Enerzijds door de hoeveelheid patiënten, anderzijds door de uitval van zorgpersoneel. Een lockdown is van kracht om verdere verspreiding van het virus en de toestroom van patiënten te verminderen. Het gevolg dat is dat er ook op andere terreinen (indirecte) gezondheidsschade wordt geleden als gevolg van het afschalen van reguliere zorg en bijvoorbeeld het sluiten van het onderwijs. Daarnaast is er sprake van een grote maatschappelijke en economische impact.

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

De commissie stelt vast dat in de huidige situatie de ziektelast, uitgedrukt in ernstige ziekte, sterfte, verloren levensjaren en DALY's als gevolg van COVID-19, het hoogst is bij ouderen vanaf 60 jaar. Daarnaast stelt de commissie vast dat de werkzaamheid van het BNT162b2-vaccin in ouderen boven verwachting is. Gegeven de zeer goede werkzaamheid van het BNT162b2-vaccin in ouderen en de zeer hoge ziektelast in deze groep, adviseert de commissie dit vaccin primair in te zetten voor ouderen vanaf 60 jaar, te beginnen bij de oudsten. Dit is in lijn met vaccinatiestrategie 1, zoals geformuleerd in het recente advies van de Gezondheidsraad over vaccinatiestrategieën. Door het vaccineren van ouderen vanaf 60 jaar met het BNT162b2-vaccin wordt de meeste gezondheidswinst behaald en wordt daarnaast de toestroom van COVID-19-patiënten naar de ziekenhuizen tegengegaan, wat de druk op de zorg zal verminderen. Er worden volgens planning verspreid over 2021 ongeveer 8,4 miljoen doses van het BNT162b2-vaccin geleverd, wat voldoende is om ongeveer 4,2 miljoen ouderen te vaccineren.

Vanwege de kwaliteitsborging en praktische overwegingen zal het BNT162b2-vaccin vooral ingezet worden op centrale vaccinatielocaties. De commissie adviseert om ouderen zo veel mogelijk naar deze locaties te laten komen, ondanks de logistieke implicaties die dit met zich meebrengt. Voor verpleeghuisbewoners en anderen die niet naar centrale locatie kunnen komen, adviseert de commissie te zoeken naar logistieke oplossingen. Mocht dat onmogelijk blijken, verwacht de commissie dat het vaccin van fabrikant Moderna uitkomst kan bieden. Dat vaccin is ook een mRNA-vaccin waardoor de werkzaamheid in ouderen vermoedelijk hoog is. De fabrikant heeft een hoge werkzaamheid gerapporteerd en het vaccin wordt inmiddels in de VS gebruikt. Het vaccin wordt naar verwachting binnenkort geregistreerd in Europa en volgens planning in het eerste kwartaal van 2021 geleverd. Het vaccin wordt in kleine hoeveelheden verpakt en hoeft niet diepgevroren bewaard te worden, waardoor het beter decentraal inzetbaar is.

Tot het moment dat deze groepen zelf gevaccineerd kunnen worden, kan de ring van zorgmedewerkers om hen heen gevaccineerd worden. Begin januari zal het vaccinatieprogramma starten met het vaccineren van zorgmedewerkers van verpleeghuizen, kleinschalige woonvormen, gehandicaptenzorg, wijkverpleging en Wmo-ondersteuning, waarbij gebruik gemaakt wordt van het BNT162b2-vaccin. Omdat de commissie het waarschijnlijk acht dat het vaccin een effect heeft op verspreiding, kan hiermee enige mate van bescherming worden bereikt bij deze medische risicogroepen. Het BNT162b2-vaccin zou volgens de commissie beperkt ingezet moeten worden om zorgpersoneel in de langdurige zorg te vaccineren, namelijk zolang de medische risicogroepen die zij verzorgen niet zelf gevaccineerd kunnen worden. Dit past binnen vaccinatiestrategie 1, zoals geformuleerd in het recente advies van de Gezondheidsraad over vaccinatiestrategieën.

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

Omdat er nog geen zekerheid is over de mate waarin het BNT162b2-vaccin verspreiding kan tegengaan, stelt de commissie vast dat er 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 een reproductiegetal (R) lager dan 1 worden bereikt of behouden. Er is echter modelleringsonderzoek nodig om te bepalen welke groep of groepen dan gevaccineerd moeten worden, welk effect daarmee bereikt kan worden en op welke termijn. De commissie beveelt dan ook aan reeds nu te beginnen met dit onderzoek. Daarnaast kunnen vaccins die beschermen tegen verspreiding, ook worden ingezet voor ringbescherming rondom gezondheidskundig kwetsbare mensen die zelf niet gevaccineerd kunnen worden.

4.2.3 Strategie 3: voorkomen van maatschappelijke ontwrichting

De huidige epidemiologische situatie heeft geleid tot ontwrichting van de zorgsector. Door het vaccineren van zorgmedewerkers in de langdurige zorg, waar begin januari mee wordt gestart, kan uitval van zorgpersoneel worden voorkomen. Naast het verkrijgen van ringbescherming kan met het vaccineren van deze groep dus ook de zorg in stand gehouden worden. Dit laatste is passend bij vaccinatiestrategie 3, zoals beschreven het recente advies van de Gezondheidsraad over vaccinatiestrategieën. Om de hoogste nood te verhelpen op plaatsen waar acute gezondheidsschade optreedt door uitval in de curatieve zorg, zou het BNT162b2-vaccin heel selectief ingezet kunnen worden voor zorgmedewerkers van bijvoorbeeld spoedeisende hulp en IC. Volgens de commissie zou het vaccin van AstraZeneca uitkomst kunnen bieden voor alle zorgmedewerkers. Het vaccin komt volgens de huidige leveringsschema's

1 beschikbaar in het eerste kwartaal van 2021 en wordt direct in een grote hoeveelheid
2 van 4,5 miljoen doses geleverd, waarmee ruim 2 miljoen mensen kunnen worden
3 gevaccineerd.

4 **4.3 Registratie**

5 Een essentieel onderdeel van het vaccinatieprogramma tegen COVID-19 is volgens de
6 commissie registratie van wie, wanneer, welk vaccin heeft ontvangen. Vooralsnog kan
7 alleen het BNT162b2-vaccin toegediend worden, maar er zullen, als alles verloopt
8 volgens planning, snel nieuwe vaccins bijkomen. Registratie is noodzakelijk om
9 mensen uit te kunnen nodigen voor hun tweede dosis vaccin, maar ook om inzicht te
10 krijgen in de vaccinatiegraad, effectiviteit, impact en veiligheid van de vaccins. Omdat
11 de vaccins kort geleden zijn ontwikkeld, zijn er nog geen gegevens over eventuele
12 bijwerkingen op lange termijn of eventuele zeer zeldzame ernstige bijwerkingen.
13 Monitoring en onderzoek van de veiligheid dienen dan ook te gebeuren.

14 **4.4 Vooruitzichten**

15 Hoewel vaccinatie een belangrijk middel is om het SARS-CoV-2-virus te bestrijden, zijn
16 er op korte termijn geen grote effecten te verwachten voor de bevolking als geheel. Dit
17 komt allereerst doordat er vooralsnog relatief weinig doses vaccin beschikbaar komen,
18 waardoor slechts een klein deel van de bevolking gevaccineerd wordt. Daarnaast is
19 nog niet duidelijk welk effect vaccineren heeft op de verspreiding van het virus.
20 Naarmate er meer groepen in de bevolking gevaccineerd zijn, is een groter effect te
21 verwachten. Het is van belang om nauwgezet te monitoren en te onderzoeken hoe
22 groot de effecten van de verschillende vaccins zijn op het reduceren van ziektelast en
23 het voorkomen van verdere verspreiding van het virus.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/21.
- 2 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland*. 15 december 2020.
- 3 Stichting NICE. *COVID-19 op de Nederlandse Intensive Cares; Patiëntkarakteristieken en uitkomsten vergeleken met pneumonie patiënten op de IC in 2017-2019*. 8 december 2020. <https://stichting-nice.nl/covid-19-publications.jsp>. Geraadpleegd: December 2020.
- 4 Stichting NICE. *COVID-19 op de Nederlandse verpleegafdelingen; Patiëntkarakteristieken en uitkomsten*. 8 december 2020. <https://stichting-nice.nl/covid-19-publications.jsp>. Geraadpleegd: December 2020.
- 5 *Living with Covid19-A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid)*. National Institute for Health Research, September 2020.
- 6 Gezondheidsraad. *Strategieën voor COVID-19-vaccinatie*. Den Haag, 2020; publicatienr. 2020/23.
- 7 *Beschluss der STIKO für die Empfehlung der COVID-19-Impfung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung*. Ständige Impfkommission (STIKO), 2020; Epid Bull 2021;2:3 -63 | DOI 10.25646/7755.
- 8 RIVM. *Gevolgen van COVID-19 voor de volksgezondheid*. Volksgezondheid Toekomst Verkenning <https://www.volksgezondheidtoekomstverkenning.nl/c-vtv/covid-19/ziekte>. Geraadpleegd: December 2020.
- 9 Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH, et al. *Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus*. medRxiv 2020:
- 10 *Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)*. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA) 2020.
- 11 *COVID-19: the green book, chapter 14a*. Public Health England, 2020; PHE gateway number 2020300.
- 12 *European public assessment report (EPAR)*. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA), 2020.

- 1 13 Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. *RNA-Based*
2 *COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study*. medRxiv 2020:
- 3 14 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. *Safety and*
4 *Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med 2020:
- 5 15 *Information for UK healthcare professionals*. UK Department of Health and Social Care
6 and the Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, 10 december 2020.
7 Geraadpleegd: December 2020.
- 8
- 9

Commissie en geraadpleegd deskundige

Samenstelling Commissie Medische aspecten COVID-19

- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- drs. M. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.A.P. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, arts-epidemioloog, 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

Structureel geraadpleegd deskundige^a

- dr. H.E. de Melker, epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

Waarnemers:

- D. van Bentem, MSc., 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

^a 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.