

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Datum: 23 december 2021
Telefoon: 070 340 75 20

Uw kenmerk: 3299810-1022186-PDC19
E-mail:

Ons kenmerk: 3302508/3302799/PVL/ym/087
Bijlagen: -

Onderwerp: *vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen*
Publicatienummer: 2021/52

Geachte minister,

In dit vervolgadvis komt de Gezondheidsraad tegemoet aan uw adviesvraag van 20 december jl. U vraagt te adviseren over de inzet van het vaccin van Novavax bij volwassenen, en of er contra-indicaties zijn. Ook vraagt u of er specifieke doelgroepen zijn die op medische of ethische gronden gebaat zijn bij het vaccin van Novavax als alternatief voor de mRNA- of vectorvaccins.

Het vaccin van Novavax tegen COVID-19 (NVX-CoV2373; merknaam Nuvaxovid) is op 20 december jl. door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) positief beoordeeld voor gebruik bij personen vanaf 18 jaar oud.¹ Vaccinatie met het Novavax-vaccin bestaat uit twee doses met een interval van minimaal 3 weken.

Het vaccin van Novavax verschilt van de mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna, en van de vectorvaccins van AstraZeneca en Janssen. Deze vier reeds toegepaste vaccins bevatten geen gesynthetiseerd eiwit van het virus, maar alleen het genetische materiaal dat codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Het lichaam maakt vervolgens zelf het spike-eiwit van het virus aan, waartegen het lichaam antistoffen gaat aanmaken. In het geval van het Novavax-vaccin wordt in plaats van het genetische materiaal het spike-eiwit zelf toegediend. Novavax is een zogenaamd nanopartikelvaccin, dat bestaat uit gestabiliseerd spike-eiwit en dat geproduceerd is met recombinant-DNA-techniek. In het vaccin zit ook een relatief nieuw adjuvans (Matrix-M), dat de afweerreactie van het lichaam op dit eiwit versterkt en aanstuurt.

Het advies is opgesteld door de Subcommissie Vaccinaties COVID-19. De commissie heeft gebruikgemaakt van het beoordelingskader voor vaccinatie. Dit advies omvat de beoordeling van de werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid en aanvaardbaarheid van het Novavax-vaccin voor volwassenen. De ziektelast bij volwassenen is in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad beschreven. De huidige epidemiologische situatie of andere gegevens geven de commissie geen aanleiding om anders te oordelen over deze ziektelast. Over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin kan de commissie geen uitspraak doen, omdat daarover nog geen data beschikbaar zijn. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onder aan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

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 van toepassing.

Werkzaamheid en effectiviteit

Studies toonden dat vaccinatie met het Novavax-vaccin leidt tot de productie van neutraliserende en bindende antistoffen en tot T-celresponsen.²⁻⁴ De productie van antilichamen was groter bij jongeren dan bij ouderen.² De klinische werkzaamheid is onderzocht bij een aantal studies.⁵⁻⁷ Een eerste studie is verricht in Groot-Brittannië in de periode waarin de alfavariant van het virus opkwam, bij 14.039 personen in de leeftijd van 18-84 jaar. Daarbij was ongeveer 28% ouder dan 65 jaar. Er is gekeken naar het aantal PCR-bevestigde gevallen van COVID-19 vanaf 7 dagen na de tweede dosis, in personen die niet eerder een infectie met het SARS-CoV-2 virus hadden gehad. Er waren in totaal 106 PCR-bevestigde gevallen van COVID-19, waarvan 10 personen het Novavax-vaccin hadden gehad, tegenover 96 gevallen in de placebogroep (VE = 89,7%, 95% CI = 80,2 – 94,6).^{5,6} Deze werkzaamheid was gelijk tussen personen jonger en ouder dan 65 jaar (jonger dan 65: VE = 89,8%, 95% CI = 79,7 – 94,9; ouder dan 65 jaar: VE = 88,9%, 95% CI = 20,2 – 99,7).^{5,6} Een tweede studie vond plaats in Mexico en de Verenigde Staten onder 25.452 personen tussen 18 en 95 jaar oud (12% ouder dan 65 jaar), vanaf februari 2021. In dit onderzoek werd een vergelijkbare bescherming tegen PCR-bevestigde infecties van 90,4% (95% CI = 82,9 – 95,5) gevonden.^{5,8} In een kleinere studie in Zuid-Afrika onder deelnemers in de leeftijd van 18-64 jaar was de bescherming tegen PCR-bevestigde symptomatische infecties onder HIV-negatieven 60,1% (95% CI = 19,9 – 80,1).^{5,7} Deze studie is uitgevoerd in de periode dat de bètavariant dominant was in Zuid-Afrika. De bescherming tegen de meer besmettelijke deltavariant of de huidige omikronvariant is (nog) niet onderzocht en ook niet uit de praktijk bekend.

Het Novavax-vaccin is door het EMA niet beoordeeld als boostervaccin. Wel werd in een wetenschappelijke boosterstudie toename in antistoffen en T-cel responsen waargenomen na een booster dosis van het Novavax-vaccin bij mensen die in de primaire vaccinatieserie het AstraZeneca-vaccin of het BioNTech/Pfizer-vaccin hebben ontvangen. Deze toenames werden vergeleken met die na het toedienen van een booster dosis van andere vaccins. Onafhankelijk van de primaire vaccinatieserie blijkt dat de toename in antistoffen na een booster met een mRNA-vaccin hoger is dan na een booster met het Novavax-vaccin. Na een primaire vaccinatie van BioNTech/Pfizer is ook de toename in T-cel responsen na een booster met het Novavax vaccin lager dan bij een booster met een mRNA-vaccin.^{9,10}

Veiligheid

Net als alle geneesmiddelen heeft het Novavax-vaccin bijwerkingen. Vaccinatie gaat gepaard met tijdelijke lokale symptomen zoals pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie en systemische reacties zoals koorts, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn. Na vaccinatie met het Novavax-vaccin waren de meest voorkomende symptomen en reacties pijn op de plaats van de injectie (62% van de gevaccineerden), vermoeidheid (53%), spierpijn (51%), hoofdpijn (50%), malaise (41%), gewrichtspijn (24%) en misselijkheid (15%). De meeste bijwerkingen kwamen voor na de tweede dosis, en vaker bij jongeren dan ouderen. Koorts kwam na de eerste dosis voor bij minder dan 1% van de gevaccineerden en na de tweede dosis bij 5%. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van ernst.⁵ Omdat het Novavax-vaccin nog maar kort geleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene populatie, zijn er nog geen gegevens over mogelijke bijwerkingen op de lange termijn of eventuele (zeer) zeldzame bijwerkingen.

Contra-indicaties

Het NVX-CoV2373-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.⁵

Speciale groepen

Zwangerschap en borstvoeding

De werkzaamheid en veiligheid van het Novavax-vaccin is nog niet systematisch onderzocht bij zwangere vrouwen. Uit preklinische studies zijn geen aanwijzingen gekomen die duiden op directe of indirecte nadelige gevolgen van vaccinatie tijdens zwangerschap.⁵ Toepassing bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden lijkt dus voldoende veilig. Er zijn geen wetenschappelijke gronden die suggereren dat COVID-19-vaccinatie effect zou hebben op de vruchtbaarheid. Uit dierstudies zijn er geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

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 Novavax-vaccin voldoende veilig is voor gebruik bij deze groep vrouwen.

Aanvaardbaarheid

De commissie beoordeelt de verhouding tussen gezondheidswinst en last van vaccinatie met het Novavax-vaccin als gunstig. De werkzaamheid tegen de virusvarianten die aanwezig waren ten tijde van de registratiestudies voor de verschillende vaccins, is vergelijkbaar met die van de andere in Nederland gebruikte vaccins. Tegenover deze gezondheidswinst staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, die veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin. De meeste volwassenen zullen na vaccinatie tijdelijk last hebben van klachten zoals vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn of gewrichtspijn. Omdat het vaccin kortgeleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene populatie, zijn er nog geen gegevens over eventuele zeer zeldzame bijwerkingen.

Advies

De commissie concludeert dat de werkzaamheid van het vaccin van Novavax in de verrichte trials hoog is, ook onder ouderen. Wel geldt hierbij de kanttekening dat het onderzoek naar de werkzaamheid van het vaccin van Novavax eind 2020 en begin 2021 is uitgevoerd, een periode waarin met name de Wuhan-, alfa- en de bèta-variant van het SARS-CoV-2-virus circuleerden. De werkzaamheid van het Novavax-vaccin die is vastgesteld in deze klinische trial is vergelijkbaar met die van de mRNA-vaccins in de toenmalige klinische trials. De werkzaamheid van het Novavax-vaccin tegen de meer besmettelijke deltavariant of de opkomende omikronvariant is op dit moment nog onvoldoende onderzocht. Over de bescherming die de mRNA-vaccins bieden tegen de omikronvariant verschijnen inmiddels de eerste onderzoeksgegevens.¹¹ Over het Novavax-vaccin zijn dergelijke gegevens op dit moment niet bekend. De commissie acht het aannemelijk dat de bescherming van het Novavax-vaccin tegen de omikronvariant na primaire vaccinatie ook lager zal zijn dan die tegen de eerdere varianten die tijdens de fase 3-studies dominant waren. De commissie verwacht dat ook na de primaire serie van Novavax een boostervaccinatie nodig is. Over het gebruik van een homologe

Novavax-boosters zijn nog geen klinische gegevens bekend. Eerste gegevens onder mensen die in de primaire vaccinatieserie het BioNTech/Pfizer-vaccin hebben ontvangen suggereren wel dat een booster met het Novavax-vaccin minder goede toename in antistoffen geeft dan een booster met een mRNA-vaccin.^{9,10}

De commissie concludeert dat het vaccin van Novavax voldoende veilig is. De reactogeniciteit van het vaccin is doorgaans mild, en in overeenstemming met of wat milder dan bij de veel toegepaste mRNA-vaccins. Uit de trials blijken vooralsnog geen onverwachte of ernstige bijwerkingen van het vaccin. Omdat het vaccin pas kortgeleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene populatie, zijn er nog geen gegevens over mogelijke zeldzame of lange-termijnbijwerkingen. Deze zullen in de praktijk worden gemonitord.

De commissie stelt vast dat de ervaring met het vaccin van Novavax nog beperkt is en dat gegevens over de werkzaamheid tegen de delta- en de omikronvariant ontbreken. Ook ontbreken gegevens over mogelijke bijwerkingen na toepassing op grote schaal. Daarom adviseert de commissie om het Novavax-vaccin met name beschikbaar te stellen voor volwassenen die nog niet zijn gevaccineerd tegen COVID-19 en die bezwaar hebben tegen inenting met een mRNA-vaccin. Voor overige groepen die nog geen primaire vaccinatie hebben ontvangen geeft de commissie bij voldoende beschikbaarheid de voorkeur aan inzetten van de vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna, totdat meer gegevens over de werkzaamheid van het Novavax-vaccin tegen nieuwe virusvarianten bekend zijn.

Het Novavax-vaccin is door het EMA niet beoordeeld als boostervaccin. Eerste gegevens over boostervaccinatie suggereren dat de mRNA-vaccins een betere stijging in antistoffen laten zien dan het vaccin van Novavax. Daarom adviseert de commissie om voor de huidige boostercampagne vooralsnog te blijven inzetten op vaccinatie met mRNA-vaccins.

Ten slotte wijst de commissie erop dat de gegevens over bescherming van de beschikbare vaccins tegen de omikronvariant nog zeer beperkt zijn, en dat het nodig kan zijn de keuze voor de verschillende vaccins aan te passen op basis van nieuwe informatie in de nabije toekomst.

Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

Samenstelling Subcommissie Vaccinatie COVID-19 bij het advies *Vaccinatie 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*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriatr, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- 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**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige**

Waarnemers

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

Secretaris

- prof. dr. P.A.C. van Lier, 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.

Literatuur

- 1 European Medicines Agency. *EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU (nieuwsbericht, 20 december 2021)*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu>. Geraadpleegd: 20 december 2021.
- 2 Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. *Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial*. *PLoS Med* 2021; 18(10): e1003769.
- 3 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R, et al. *Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Infect Dis* 2021: online ahead of print
- 4 Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. *Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine*. *N Engl J Med* 2020; 383(24): 2320-2332.
- 5 European Medicines Agency. *Summary of Product Characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf. Geraadpleegd: 20 december 2021.
- 6 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. *Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine*. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1172-1183.
- 7 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. *Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant*. *N Engl J Med* 2021; 384(20): 1899-1909.
- 8 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. *Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico*. *N Engl J Med* 2021: online ahead of print
- 9 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* 2021; 398(10318): 2258-2276.
- 10 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* 2021:
- 11 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. *Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern*. *medRxiv* 2021: 2021.2012.2014.21267615.