

Datum: 5 oktober 2022
Telefoon: 070 340 75 20

Uw kenmerk: 3426141-1034111-PDCV
E-mail: voorzitter@gr.nl

Ons kenmerk: 3430469/3444176/KV/ym/087
Bijlagen: -

Onderwerp: advies *Vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij adolescenten*
Publicatienummer: 2022/25

Geachte minister,

In dit advies komt de Gezondheidsraad tegemoet aan uw adviesvraag van 30 augustus 2022 over de inzet van het vaccin van Novavax bij jongeren vanaf 12 jaar als primaire vaccinatie.

Achtergrond en werkwijze

Het COVID-19-vaccin van Novavax (NVX-CoV2373, merknaam Nuvaxovid) is op 20 december 2021 goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) voor gebruik bij mensen vanaf 18 jaar (hierna volwassenen).¹ Op 23 juni 2022 heeft het EMA positief geoordeeld over de uitbreiding van het gebruik van het vaccin als primaire serie bij mensen van 12 tot en met 17 jaar (hierna adolescenten).² Vaccinatie met het Novavax-vaccin voor adolescenten bestaat uit twee volledige doses (5 microgram) met een interval van minimaal 3 weken, net als bij volwassenen. Het Novavax-vaccin is een zogenaamd nanopartikelvaccin, dat bestaat uit gestabiliseerd spike-eiwit 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 dit eiwit versterkt.

Dit advies is opgesteld door de Subcommissie Vaccinaties COVID-19. De commissie heeft gebruikgemaakt van het [Beoordelingskader voor vaccinaties](#) van de Gezondheidsraad. Dit advies omvat de beoordeling van de werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid en aanvaardbaarheid van het Novavax-vaccin voor adolescenten. Voor de beschrijving van de ziektelast door COVID-19 verwijst de commissie naar eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over COVID-19-vaccinatie bij adolescenten.³ Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onder aan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

Werkzaamheid en effectiviteit

De effectiviteit van het Novavax-vaccin tegen COVID-19 werd eerder onderzocht bij volwassenen. Een studie naar de afweerreactie van verschillende vaccins toonde aan dat het niveau van neutraliserende antistoffen na primaire vaccinatie met het Novavax-vaccin, op verschillende momenten na vaccinatie, vergelijkbaar was met het niveau na vaccinatie met mRNA-vaccins. De cellulaire afweer lijkt minder goed gestimuleerd te worden door vaccinatie met het Novavax-vaccin dan door vaccinatie met de mRNA-vaccins.⁴ In deze studie werd de antistofreactie niet uitgesplitst naar de verschillende varianten van het SARS-CoV-2 virus. De bescherming van het vaccin tegen symptomatische infectie door de oudere varianten van het SARS-CoV-2-virus was tot 90% en de bescherming tegen ernstige COVID-19 was tot 100%.⁵⁻⁷ In een recentere studie werd gezien dat na primaire vaccinatie met het Novavax-vaccin het niveau van neutraliserende antistoffen tegen de omikronvariant 30 tot 41 keer lager was dan tegen de Wuhanvariant.⁸ De mate waarin primaire vaccinatie met het Novavax-vaccin

bescherming biedt tegen ernstige COVID-19 door besmetting met de omikronvariant is nog niet bekend.

In een nog lopende fase 3-studie in de Verenigde Staten is de werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit van het Novavax-vaccin onderzocht bij adolescenten.^{9,10} In totaal kregen 1.205 adolescenten het Novavax-vaccin en 594 een placebo. De adolescenten werden gerandomiseerd over de twee groepen. De eerste gegevens over de werkzaamheid van het vaccin komen uit de periode waarin de deltavariant nog dominant was. Het niveau van de neutraliserende antistoffen van adolescenten die het Novavax-vaccin hadden gekregen bleek vergelijkbaar met die van volwassenen van 18 tot 25 jaar die waren gevaccineerd met het Novavax-vaccin. Het Novavax-vaccin was bij adolescenten 79,5% effectief om symptomatisch SARS-CoV-2-infectie te voorkomen (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 46,8 tot 92,1%): in de vaccingroep kregen 6 van de 1.205 adolescenten COVID-19 en in de placebogroep kregen 14 van de 594 adolescenten symptomatische SARS-CoV-2 infectie. De bescherming tegen (ernstige) COVID-19 ten gevolge van infectie met de meer besmettelijke omikronvariant is nog niet onderzocht bij adolescenten en ook niet uit de praktijk bekend. Naar verwachting zal die bescherming lager zijn dan tegen de eerdere virusvarianten, zoals ook werd gezien bij de mRNA-vaccins.¹¹

Veiligheid

Net als alle geneesmiddelen heeft het Novavax-vaccin bijwerkingen. In de eerder genoemde studie in de Verenigde Staten werd ook gekeken naar bijwerkingen.^{9,10} Voor de beoordeling van de veiligheid zijn 2.232 adolescenten geïnccludeerd, waarvan 1.487 minimaal 1 dosis van het Novavax-vaccin kregen en 745 een placebo. De meest gemelde lokale en systemische bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en verdwenen doorgaans spontaan. Dat is vergelijkbaar met de bijwerkingen van de mRNA-vaccins.^{9,12,13} De meest voorkomende lokale symptomen waren pijn (67%), zwelling (19%) en roodheid (17%) op de plaats van de injectie. De meest gemelde systemische bijwerkingen waren hoofdpijn (63%), spierpijn (57%) en vermoeidheid (54%). Koorts werd vaker gemeld bij adolescenten (17%) dan bij volwassenen. Door het beperkte gebruik van het Novavax-vaccin bij adolescenten zijn er nog geen gegevens over meer zeldzame bijwerkingen van het vaccin in deze groep. Deze zullen in de praktijk worden gemonitord. De bijwerkingen die tot nu toe bij adolescenten zijn gerapporteerd na vaccinatie met het Novavax-vaccin lijken vergelijkbaar met de bijwerkingen die bekend zijn bij volwassenen na vaccinatie met het Novavax-vaccin. Het lijkt ook vergelijkbaar met de bijwerkingen bij zowel adolescenten en volwassenen na vaccinatie met een mRNA-vaccin.

Myocarditis/pericarditis is een ontsteking van het hartzakje of de hartspier en komt voor als zeldzame complicatie van een SARS-CoV-2-infectie.¹⁴ Myocarditis/pericarditis werd eerder ook gezien als zeldzame bijwerking van de mRNA-vaccins.^{15,16} Tot de tussentijdse analyse op 22 februari 2022 zijn er bij de adolescenten die deelnamen aan de studie in de Verenigde Staten geen gevallen van myocarditis/pericarditis gerelateerd aan het Novavax-vaccin geconstateerd.⁹ Myocarditis/pericarditis is wel beschreven als bijwerking van het Novavax-vaccin bij volwassenen.¹⁰ Het is voorstelbaar dat deze zeldzame bijwerking ook op kan treden bij adolescenten, zoals ook werd gezien bij de mRNA-vaccins.

Contra-indicaties

Het Novavax-vaccin kan niet gebruikt worden bij 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.⁹

Aanvaardbaarheid

Het Novavax-vaccin had in een studie in de deltaperiode een beschermend effect van 79,5% tegen symptomatische infectie bij adolescenten. De werkzaamheid van het Novavax-vaccin tegen (ernstige) COVID-19 bij adolescenten in het huidige omikrontijdperk is nog onbekend. Tegenover de gezondheidswinst staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin. Er is mogelijk een kleine kans op de bijwerking myocarditis/pericarditis.

Advies

De commissie stelt vast dat het onbekend is in welke mate primaire vaccinatie van adolescenten met het Novavax-vaccin bescherming biedt tegen ernstige COVID-19 tijdens de omikronperiode. Er is geen rechtstreekse vergelijking tussen vaccinatie met het Novavax-vaccin en vaccinatie met de mRNA-vaccins beschikbaar. Uit de gegevens van primaire vaccinatie van adolescenten met het Novavax-vaccin tijdens de eerdere deltaperiode bleek de bescherming tegen symptomatische COVID-19 vergelijkbaar met dat van de mRNA-vaccins tijdens die periode. Er zijn aanwijzingen dat de cellulaire afweer minder goed gestimuleerd wordt door het Novavax-vaccin dan door de mRNA-vaccins. De commissie acht het aannemelijk dat de bescherming tegen COVID-19 door de omikronvariant lager is dan bescherming tegen COVID-19 door de eerdere varianten, zoals ook gezien wordt bij de mRNA-vaccins. De commissie verwacht wel dat vaccinatie van adolescenten met het Novavax-vaccin een betere bescherming biedt tegen de omikronvariant dan geen vaccinatie.

Primaire vaccinatie van adolescenten met het Novavax-vaccin is voldoende veilig. De bijwerkingen van het Novavax-vaccin zijn doorgaans mild. In de beperkte wetenschappelijke gegevens zijn geen onverwachte of ernstige bijwerkingen van het vaccin gezien. Het vaccin is nog niet op grote schaal toegepast bij adolescenten in de algemene populatie, waardoor er nog geen gegevens zijn over mogelijke zeldzame bijwerkingen. De commissie acht het aannemelijk dat de zeldzame bijwerking myocarditis/pericarditis ook kan optreden bij adolescenten na Novavax-vaccinatie.

De commissie adviseert op basis van de beperkte gegevens over de bescherming tegen COVID-19 door de omikronvariant om het Novavax-vaccin alleen in te zetten bij adolescenten met een contra-indicatie voor een mRNA-vaccin (bijvoorbeeld een eerder opgetreden allergische reactie) of bij adolescenten die bezwaar hebben tegen vaccinatie met een mRNA-vaccin. Voor overige adolescenten die nog geen primaire vaccinatie hebben ontvangen geeft de commissie bij voldoende beschikbaarheid de voorkeur aan de inzet van de huidige mRNA-vaccins, totdat meer gegevens bekend zijn over de werkzaamheid van het Novavax-vaccin tegen de huidige virusvarianten en over bijwerkingen.

Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

Literatuur

1. European Medicines Agency. EMA recommends Nuvaxovid for authorisation in the EU 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu>].
2. European Medicines Agency. EMA recommends authorisation of Nuvaxovid for adolescents aged 12 to 17 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-nuvaxovid-adolescents-aged-12-17>].
3. Gezondheidsraad. Vaccinatie van adolescenten tegen COVID-19. Den Haag: Gezondheidsraad 2021. Report No.: publicatie nr. 2021/33.
4. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Galvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. 2022;185(14): 2434-51 e17.
5. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021;385(13): 1172-83.
6. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Anez G, Adelglass JM, Barrat Hernandez AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine*. 2022;386(6): 531-43.
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. *The New England journal of medicine*. 2021;384(20): 1899-909.
8. Bhiman J, Richardson S, Lambso B, Kgagudi P, Mzindle N, Kaldine H, et al. Novavax NVX-CoV2373 triggers potent neutralization of Omicron sublineages. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2022.
9. European Medicines Agency. Product information Novavax 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf].
10. Food and Drug Administration. Fact Sheet for healthcare providers administering Novavax vaccin 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/media/159897/download>].
11. Rueda-Fernandez M, Melguizo-Rodriguez L, Costela-Ruiz VJ, Gonzalez-Acedo A, Ramos-Torrecillas J, Illescas-Montes R. The current status of COVID-19 vaccines. A scoping review. *Drug Discov Today*. 2022.
12. European medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Comirnaty. 13 september 2022.
13. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Spikevax. 2 september 2022.
14. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA, et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(14): 517-23.
15. Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10342): 2191-9.
16. Center for Disease Control and Prevention. Update on myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination 2022 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/03-covid-shimabukuro-508.pdf>].

Samenstelling Subcommissie Vaccinatie COVID-19 bij het advies *Vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij adolescenten*

- 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 geriater, 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.