



Hoge Gezondheidsraad

UW BRIEF VAN 26/02/2021

UW REF. /

ONZE REF. 9635/Update vaccinatie COVID-19

DATUM 02/03/2021

BIJLAGE(N) /

CONTACT Jean-Jacques Dubois

TÉL. 02 524 91 61

E-MAIL jean-jacques.dubois@health.fgov.be

Ter attentie van de heer Frank Vandenbroucke,
Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

En ter attentie van professor Dirk Ramaekers,
Voorzitter van de Taskforce operationalisering
“Vaccinatiestrategie COVID-19”

ONDERWERP **Dringende adviesaanvraag aan de Hoge Gezondheidsraad, betreffende de herziening van de bestaande aanbevelingen voor de vaccinatie van kwetsbare bevolkingsgroepen tegen SARS-CoV-2 (3 vragen).**

Mijnheer de minister, geachte heer Vandenbroucke,
Geachte professor Ramaekers,

Naar aanleiding van de adviesaanvraag die u op 26-02-2021 per mail heeft verstuurd omtrent de herziening van de bestaande aanbevelingen voor SARS-CoV-2 vaccinatie bij kwetsbare bevolkingsgroepen (3 vragen), is een groep deskundigen van de HGR bijeengekomen om u zo snel mogelijk een antwoord te kunnen bieden op uw vragen.

Gezien de klinische situatie is het niet gemakkelijk om in zo'n kort tijdsbestek de beschikbaarheid van de deskundigen in het veld te garanderen. Een (online) overlegvergadering kon worden georganiseerd op 1 maart in de late namiddag. De lijst van beschikbare experts is opgenomen aan het einde van dit document.

Ziehier dus een samenvatting. Dit document wordt verstrekt als hulpmiddel voor een snelle besluitvorming op operationeel niveau door de bevoegde autoriteiten.

Het moet wellicht aangevuld, aangepast en eventueel gewijzigd worden aan de hand van toekomstige epidemiologische/klinische gegevens.



1. Analyse van de wetenschappelijke informatie en studiegegevens over het Pfizer en/of AstraZeneca vaccin (Schotland, Engeland, Israël)

1. Pre-print Vasileiou et al., 2021

Op 22 februari 2021 publiceerden Vasileiou et al. in het *British Medical Journal* (BMJ - *pre-print*) de eerste prospectieve cohortstudie betreffende het gebruik van vaccins tegen COVID-19 (BNT162b2 mRNA – Pfizer/BioNTech en ChAdOx1 – Oxford-AstraZeneca) bij 5,4 miljoen Schotten onder reële omstandigheden. Het doel van deze publicatie was de klinische doeltreffendheid van de eerste dosis van deze vaccins op de vermindering van het aantal ziekenhuisopnames in te schatten.

De resultaten tonen een drastische vermindering van de hospitalisaties (van dezelfde grootteorde voor beide vaccins) (Pfizer: 85% na 28-34 dagen met een betrouwbaarheidsinterval [BI] van 76 tot 91; AstraZeneca: 94% met BI van 73 tot 99). Na 34 dagen (35-41; 42+), is de vermindering van het aantal hospitalisaties met het Pfizer vaccin kleiner, respectievelijk 68 % (BI: 53 tot 79) en 64% (BI: 49 tot 75).

Bij de 80-plussers (in deze studie voornamelijk gevaccineerd met het AstraZeneca vaccin) wordt deze vermindering van het aantal ziekenhuisopnames eveneens bevestigd (81% - BI: 65 tot 90, 28-34 dagen na vaccinatie), wat zeer bemoedigend is voor een populatie waarvoor zonder deze klinische gegevens een lagere reactogeniciteit kon worden verwacht in vergelijking met jongere populaties omwille van de gevorderde leeftijd.

De doeltreffendheid van het vaccin neemt (voor alle leeftijdsgroepen) geleidelijk toe in de loop van de tijd, met een piek 28-34 dagen na de eerste injectie. Deze studie geeft echter nog geen informatie over de duur van de bescherming op lange termijn van een enkele dosis (voor beide vaccins).

2. Pre-print Bernal et al., 2021

In een pre-publicatie van *Public Health England* (PHE) op 1 maart worden de resultaten gepresenteerd van een "*test negative case control design*"-studie naar het effect van COVID-19 vaccinatie in Engeland. Dit type studie is een krachtig en betrouwbaar instrument dat vaak wordt gebruikt om de klinische doeltreffendheid ("*effectiveness*") van verschillende vaccins op het terrein in te schatten, onder meer ook voor het griepvaccin. Het gaat om patiënten ouder dan 70 jaar die werden gevolgd tussen 8 december 2020 en 19 februari 2021. Deze patiënten kregen ofwel één dosis van het AstraZeneca vaccin ofwel één of twee dosissen van het Pfizer vaccin en werden opgevolgd met betrekking tot het optreden van symptomatische infectie, voor sommigen van hen ziekenhuisopname en overlijden. Merk op dat deze studie plaatsvindt in een context waarin de zogenaamde Britse variant op grote schaal werd aangetroffen.



Wat betreft het effect van vaccinatie op symptomatische infecties:

- Patiënten van 80-jarige leeftijd of ouder die gevaccineerd werden met het Pfizer vaccin vertonen 28-34 dagen na de 1e dosis al een bescherming van 70% (gevolgd door een stabiel plateau). Bij de toediening van een tweede dosis stijgt de bescherming tot 89% vanaf 14 dagen na de tweede toediening.
- Patiënten van 70-jarige leeftijd of ouder ontwikkelen eveneens 28-34 dagen na de 1e dosis van het Pfizer vaccin een bescherming van 61% (gevolgd door een plateau); patiënten die het vaccin van AstraZeneca ontvangen, ontwikkelen na 28-34 dagen een bescherming van 60%, die oploopt tot 73% op dag 35.

Wat betreft het risico op ziekenhuisopname bij personen van 80-jarige leeftijd of ouder binnen 14 dagen na een positieve test, vermindert één dosis van het Pfizer vaccin het risico met 43%, terwijl één dosis van het AstraZeneca vaccin dit risico met 37% vermindert.

3. Studie van Dagan et al., 24-02-2021 (peer-reviewed)

In het *New England Journal of Medicine* (NEJM) is net een Israëlische observationele studie gepubliceerd over de totale populatie die met het Pfizer vaccin werd gevaccineerd. De studie onderzoekt alle personen die tussen 20 december 2020 en 1 februari 2021 zijn gevaccineerd en beoordeelt het effect op gedocumenteerde infecties, symptomatische infecties, ziekenhuisopnames, ernstige gevallen en overlijdens. Het aantal gevaccineerden wordt geschat op bijna 600 000 personen.

Wanneer men kijkt naar de klinische doeltreffendheid (*effectiveness*) tussen 14-20 dagen na de eerste dosis, alsook 7 dagen na de tweede dosis, ziet men een bescherming tegen

- gedocumenteerde infecties van 46% na de 1^e dosis en 92% na de 2^e dosis;
- symptomatische infecties van 57% na de 1^e dosis en 94% na de 2^e dosis;
- ziekenhuisopnames van 74% na de 1^e dosis en 87% na de 2^e dosis;
- ernstige infecties van 62% na de 1^e dosis en 92% na de 2^e dosis;
- overlijdens van 72% na de 1^e dosis.

Voor 70-plussers bedraagt de bescherming tegen symptomatische infectie na de 1^e dosis 44% tussen 14 en 20 dagen, terwijl dit oploopt tot 98% 7 dagen na de 2^e dosis.

Toediening van de 2^e dosis verhoogt de beschermende werking aanzienlijk.

Deze drie studies laten de HGR nu toe om zijn eerdere aanbevelingen aan te passen, met name voor het vaccin van AstraZeneca bij ouderen en om zich aan te sluiten bij de aanbevelingen van de WHO en het EMA op grond van een meer solide wetenschappelijke basis.



2. Antwoord op de drie gestelde vragen van minister Vandenbroucke

a) Is het mogelijk en verantwoord AstraZeneca toe te dienen aan 55 plussers? Dit zou blijken uit studies opgemaakt in landen waar het vaccin al uitgebreid toegediend is.

De eerste dosis van het AstraZeneca vaccin werd ten vroegste op 4 januari 2021 toegediend, wat het gebrek aan gegevens over de tweede dosis verklaart aangezien de termijn van 12 weken voor de toediening van de tweede dosis nog niet is bereikt.

De Engelse en Schotse informatie is op het eerste zicht geruststellend.

De gegevens waarover de HGR tot dusver voor het AstraZeneca vaccin beschikt, zijn dus als volgt:

- De immunogeniciteitsgegevens (neutraliserende antilichamen) zijn significant verhoogd, zelfs bij 75-plussers (HGR 9626, 18-02-2021).
- De Schotse studie (Vasileiou et al., 2021) is om verschillende redenen bemoedigend:
 - Ze werd uitgevoerd op een groot aantal personen ouder dan 55 jaar;
 - Ze toont een aanzienlijke doeltreffendheid (81%) aan tegen het risico op ziekenhuisopname voor ouderen \geq 80 jaar.
- De WHO en het EMA bevelen ook het vaccin van AstraZeneca aan voor mensen van \geq 18 jaar (*on-label use*), ongeacht de onderliggende pathologie en zonder leeftijdsgrens.

De expertengroep van de HGR is zich terdege bewust van de voorzichtigheid die in acht moet worden genomen ten aanzien van deze voorlopige, nog niet gepubliceerde gegevens.

Op basis van deze gegevens en de aanbevelingen van het EMA bevestigt de HGR dat het vaccin AstraZeneca kan worden gebruikt bij personen **ouder dan 18 jaar zonder bovengrens voor de leeftijd.**



b) Is het mogelijk en verantwoord de 2de dosis van het vaccin Pfizer/BioNtech toe te dienen na 42 dagen in plaats van 21 dagen? Vermoedelijk leidt deze verlenging van de tussentijd tot een belangrijke tijdelijke 'winst', die in het zicht van een derde golf echter cruciaal kan zijn. Weegt deze winst op tegen de mogelijke risico's?

Op basis van de beschikbare gegevens is de HGR van mening dat de toediening van de tweede dosis van het Pfizer vaccin zo dicht mogelijk bij de **aanbevolen 21 dagen** moet blijven.

Recente gegevens uit de vernoemde studies suggereren dat het tijdsinterval voor de tweede dosis zou kunnen worden verlengd tot 42 dagen, maar de **HGR beveelt bij voorkeur 35 dagen aan** (als voorzorgsmaatregel, gebaseerd op de Schotse studie en in afwachting van verdere gegevens).

Deze aanbeveling moet echter **in de context geplaatst worden van de epidemiologische situatie die een versnelde vaccinatie (1^e dosis) moet rechtvaardigen**.

Voorts is het van essentieel belang dat de mogelijk verminderde bescherming (doeltreffendheid) in verband met de vertraging bij de toediening van deze 2^e dosis wordt afgewogen **tegen de mogelijke winst** van de eerdere toediening van een 1^e dosis aan een risicogroep. Deze gegevens zullen gemodelleerd moeten worden.

c) Is het mogelijk en verantwoord slechts één dosis toe te dienen van de vaccins van Pfizer/BioNTech en/of Moderna, en/of AstraZeneca?

Er zijn momenteel geen wetenschappelijke gegevens die de toediening van één enkele dosis van een van deze drie vaccins als voldoende doeltreffend onderbouwen.

Daarom wenst de HGR op dit moment geen standpunt in te nemen over dit onderwerp.

Ten slotte dient erop gewezen te worden dat deze aanbevelingen wellicht moeten aangevuld, aangepast en/of gewijzigd worden op basis van toekomstige epidemiologische/klinische gegevens.



3. Referenties en diverse bronnen

- CSS-HGR 9626 “Niet-replicerende virale vectorvaccins en Belgische vaccinatiestrategie tegen COVID-19”. 18/02/2021.
<https://www.health.belgium.be/nl/advies-9626-toediening-van-het-astrazeneca-oxford-vaccin-bij-personen-ouder-dan-65-jaar>
- Dagan *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 24 feb 2021
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>
- Dehgani-Mobaraki *et al.* Neutralizing antibody responses 10 months after mild and moderately-severe SARS-CoV-2 infection. (pre-print)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.22.21252225v1>
- Ebinger *et al.* Prior COVID-19 Infection and Antibody Response to Single Versus Double Dose mRNA SARS-CoV-2 Vaccination. (pre-print)
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.23.21252230v1>
- Kadire *et al.* Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. NEJM 01-03-2021.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMclde21019877>
- Lopez Bernal *et al.* Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in the UK: a test negative case control study (pre-print).
- Torjesen. Covid-19: First doses of vaccines in Scotland led to a substantial fall in hospital admissions. <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n523.full>
- Vasileiou E. *et al.* Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people (pre-print). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264



4. Samenstelling van de werkgroep

Van de deskundigen die uitgenodigd waren om deel te nemen aan de besprekingen voor het opstellen van de eerste aanbevelingen, konden de volgende zich beschikbaar stellen en deelnemen aan de online vergadering op 1 maart 2021. Deze werkgroep werd voorgezeten door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzorgd door Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES en Fabrice PETERS. De volgende deskundigen hebben deelgenomen aan de besprekingen en de goedkeuring aan het eind van de dag:

BONNELANCE Audrey	Médecine générale	SSMG
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CHATZIS Olga	Pédiatrie, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidémiologie, obstétrique, gynécologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Huisartgeneeskunde	BCFI
DOGNE Jean- Michel	Pharmacie, pharmacovigilance	UNamur, AFMPS, EMA, Taskforce
HULSTAERT Frank	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
MARCHANT Arnaud	Immunologie	ULB
PELEMAN Renaat	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie	KCE,
SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten	ITG
SMEESTERS Pierre	Pédiatrie, vaccinologie	HUDERF
SWENNEN Béatrice	Epidémiologie et vaccinologie	ULB
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie, vaccinologie	UAntwerpen
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, maladie des voyages	CHU Saint-Pierre, ULB
VANDERMEULEN Corinne	Epidemiologie, vaccinologie	KU Leuven
VEKEMAN Veerle	Adviserend arts	Kind en Gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bactériologie	UZ Leuven

In naam van de HGR-CSS,
Prof. Jean Nève,
Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad (HGR-CSS).