



Hoge Gezondheidsraad

UW BRIEF VAN: Opvolging van de mondeling aanvraag van de Taskforce

UW REF. /

ONZE REF. HGR-9626-9647_Drigende Brief 4_2doseAZ

DATUM 24/04/2021

BIJLAGE(N) /

CONTACT Jean-Jacques Dubois

TÉL.

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

Ter attentie van Mr Wouter Beke, Vlaamse minister van Welzijn, Volksgezondheid, Gezin en Armoedebestrijding ; Namens de Interministerieel Conferentie Volksgezondheid.

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

Copie voor : Prof. Dirk Ramaekers Voorzitter van "Task Force Vaccination Covid-19 Strategy" en voor dhr. Tom Auwers, Voorzitter FOD Volksgezondheid.

ONDERWERP Dringende FOLLOW-UP van de adviesaanvraag aan de Hoge Gezondheidsraad (domein NITAG), betreffende de toediening van de 2^{de} dosis bij mensen die reeds een dosis van Vaxzevria® hebben ontvangen.
DEADLINE Antwoord per brief uiterlijk zaterdag 24-04-2021

Mijnheer de Minister, geachte heer Beke,
Mijnheer de Minister, geachte heer Vandenbroucke,

Op verzoek van de Taskforce op 19 april en naar aanleiding van de "brief 3 _expert opinie" van 8 april, werd de HGR verzocht advies uit te brengen over het vaccin dat als tweede dosis moet worden toegediend aan personen die een eerste dosis Vaxzevria®-vaccin hebben gekregen. Dit verzoek betreft niet alleen personen ouder dan 55 jaar (de door de minister van Volksgezondheid vastgestelde leeftijdsgrens¹), maar ook personen jonger dan 55 jaar. Deze vragen zijn eerst per e-mail voor advies voorgelegd aan de deskundigen van de NITAG-groep. Vervolgens vond op vrijdag 23 april een spoedvergadering van de NITAG plaats om de modellen van de EMA en de Task Force te bespreken.

Met betrekking tot de tweede vraag over de situatie van personen jonger dan 55 jaar, heeft de HGR verschillende scenario's met hun "voor-" en "nadelen" voor de Belgische vaccinatiecampagne overwogen. Zij worden opgesomd in Hoofdstuk 4 van dit document.

Bovendien heeft de HGR de gebruiksvoorwaarden voor het *COVID-19 Vaccine Janssen®* in overweging genomen.

¹ Brief 3 van de HGR – experten opinie van 8 april



Tijdens de NITAG-vergadering van 23/04/2021 werden de volgende documenten aan de deskundigen overhandigd:

- De door het EMA op 23/04/2021 gepubliceerde cijfers over de baten-
risicoverhouding voor Vaxzevria® per leeftijdsgroep;

<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf

- Belgische modellen van het effect van de beslissingen inzake Vaxzevria® en
COVID-19 vaccin Janssen® op mogelijke vertragingen in de vaccinatiecampagne;

Naar aanleiding van de besprekingen en rekening houdend met het feit dat de vertraging in de campagne zo klein mogelijk moet blijven en een achterstand van ongeveer 4 weken in de huidige Belgische context aanvaardbaar is, stelt de HGR de volgende aanbevelingen voor:

1. Wijziging van de leeftijdsgrens voor het vaccin Vaxzevria®

Aan het eind van de besprekingen bleek uit de stemmingsresultaten een relatieve voorkeur tussen de "45 jaar"- en de "50 jaar"-opties voor de toewijzing van Vaxzevria® (mediaan en gemiddelde).

Op deze basis adviseert de HGR om het Vaxzevria®-vaccin toe te wijzen aan mensen **ouder dan 50 jaar**, omdat zij het meeste baat hebben bij het vaccin en het minste risico's lopen.

Dit is in dit stadium een voorzichtige en dus de minst riskante aanpak voor jongere mensen met een laag risico van COVID-19.

In België is dit mogelijk omdat wij momenteel het geluk hebben over verschillende vaccins te beschikken, wat niet het geval is in alle landen van de wereld, die terecht een andere aanpak volgen, bijvoorbeeld zonder een leeftijdsgrens voor te stellen.

Deze leeftijdsgrens kan worden verlaagd als de Belgische epidemiologische context verandert, als dit een te grote vertraging van de vaccinatiecampagne veroorzaakt, als andere onvoorspelbare factoren de hoeveelheid beschikbaar vaccin verminderen (zoals bv. vertragingen in de productie, in de leveringen in de komende weken).



2. Gevolgen voor het vaccin COVID-19 Vaccine Janssen®

Op dit moment hebben we niet voldoende ervaring om de grootte van het risico op TTS² na vaccinatie met het Janssen® COVID-19 Vaccin in te schatten. De FDA (23-04-21) heeft op 23 april 2021 ook een advies uitgebracht waarin geen leeftijdsgrenzen boven 18 jaren voor dit vaccin worden voorgesteld. Bovendien zijn er argumenten die pleiten voor dit vaccin boven het vaccin van AstraZeneca, waaronder:

- Een zekere bewezen werkzaamheid (J&J-studie gebruikt voor registratie bij het EMA; FDA 26-02-21) tegen de variant van het Zuid-Afrikaanse type;
- Het risico op TTS bestaat bij een enkele dosis en niet bij twee doses;
- Het brengt een logistiek gebruiksgemak in de praktijk en voor mobiele teams;
- Dit vaccin is van bijzonder belang voor de meest kwetsbare personen die in aanmerking komen voor vaccinatie buiten het vaccinatiecentrum door mobiele teams. Dit vaccin is met name van belang voor de meest kwetsbare personen die in aanmerking komen voor vaccinatie buiten het vaccinatiecentrum door de mobiele teams. Deze mensen hebben behoefte aan snelle bescherming in één enkele dosis, omdat zij niet gemakkelijk bereikbaar zijn en er veel obstakels zijn voor vaccinatie (HGR-9618 en SOP *Taskforce* mobiele teams).

Ondanks deze argumenten ten gunste van dit vaccin hebben de NITAG-deskundigen in hun vergadering van 23/04/2021 de volgende voorlopige aanbeveling aan de autoriteiten voorgesteld.

De HGR beveelt unaniem aan dat voor een periode van 4 weken dezelfde leeftijdsgrens wordt toegepast **voor het vaccin COVID-19 Vaccine Janssen® als deze voor Vaxzevria®.**

Deze aanbeveling is gebaseerd op de evoluerende aard van de Amerikaanse gegevensverzameling over TTS-gevallen (na het Janssen-vaccin) en derhalve op wens om de individuele risico's voor jonge mensen zo veel mogelijk te beperken in geval van een TTS-sigitaal van dezelfde grootte als het sigitaal dat momenteel voor het AstraZeneca-vaccin wordt waargenomen.

Deze leeftijdsgrens kan worden verlaagd als de Belgische epidemiologische context verandert, als dit een te grote vertraging van de vaccinatiecampagne veroorzaakt, als andere onvoorspelbare factoren de hoeveelheid beschikbaar vaccin verminderen (zoals bv. vertragingen in de productie, in de leveringen in de komende weken).

² *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome*



3. Met betrekking tot de toediening van de tweede dosis Vaxzevria®

5 opties werden geëvalueerd (details onder punt 4)

Scenario 1	Toediening van de 2 ^{de} dosis Vaxzevria® volgens de 12-weeken SKP ³
Scenario 2	Uitgestelde toediening van een 2 ^{de} dosis Vaxzevria® > 12 weken?
Scenario 3	Geen tweede dosis vaccin (Vaxzevria® of andere)
Scenario 4	Toediening van een mRNA-vaccin als tweede dosis
Scenario 5	Toediening van twee doses mRNA

Op basis van deze argumenten en besprekingen beveelt de HGR het volgende aan:

Voor personen ouder dan 50 jaar (unaniem)

Alle geraadpleegde deskundigen zijn voorstander van het toedienen van **een tweede dosis Vaxzevria®-vaccin (voor personen ouder dan 50 jaar)**, op voorwaarde dat zij na de eerste dosis geen ernstige bijwerkingen van het type “zeldzame trombose met trombocytopenie syndroom” (TTS, *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome*) hebben gekregen.

Indien echter uit verdere analyse van het PRAC ook een duidelijk verhoogd signaal bij de 50-plussers zou blijken (in het licht van het hogere risico op ernstige morbiditeit), behoudt de HGR zich het recht voor zijn standpunt te heroverwegen.

Voor mensen onder de 50 jaar

Geen enkele deskundige steunde het gebruik van een enkele dosis van het Vaxzevria®-vaccin bij personen zonder natuurlijke immuniteit (scenario 3), noch het gebruik van twee doses mRNA-vaccin na een eerste dosis Vaxzevria® (scenario 5).

Met een meerderheid van de uitgebrachte stemmen deze 4/23/2021 (13/19⁴):

Voor personen jonger dan 50 jaar beveelt de Raad scenario 2 aan: "Uitgestelde toediening van een tweede dosis Vaxzevria® tot 16 weken i.p.v. na de huidige 12 weken".

³ SKP: Samenvattingen van de Kenmerken van het Product

⁴ Transparantie: De HGR wenst te verduidelijken dat 6 NITAG-deskundigen voorstander blijven van scenario 4: "Toediening van een mRNA-vaccin als tweede dosis" maar sloot zich daarna aan bij de consensus.



Toediening van het Vaxzevria®-vaccin bij personen jonger dan 50 jaar wordt alleen overwogen bij personen die na de eerste dosis geen ernstige bijwerkingen van het type “zeldzame trombose met trombocytopenie syndroom (TTS)” hebben gekregen.

Bovendien stelt de HGR voor, indien mogelijk, dat mensen die dat wensen (na duidelijke informatie over hun persoonlijke baten-risicoverhouding op basis van het EMA gepubliceerde gegevens 23/04/2021) na 12 weken worden gevaccineerd, zoals aanbevolen in het SKP.

4. Argumenten en achtergrond bij de 5 overwogen opties

4.1. Toediening van de 2^{de} dosis Vaxzevria® op 12-weeken zoals voorzien door de SKP

Landen die voorstanders zijn van deze optie: **Verenigd Koninkrijk** (UK), Nederland (perscommuniqué GR⁵ van 8 april 2021), Australië, Kroatië, Polen, Roemenië, Slovenië, Estland, Litouwen, Letland, Malta, Oostenrijk, Tsjechische Republiek, Luxemburg (ECDC 15 april 2021).

Italië: geen officiële informatie beschikbaar.

Spanje: aanbevelingen voor de 2e dosis nog ter discussie.

Pro argumenten voor België

- Dit blijft in overeenstemming met het huidige standpunt van het EMA (voordelen > risico's, geen leeftijdsgrens, geen duidelijk causaal verband op pathofysiologisch niveau, enz.);
- Op meer dan 23 miljoen toegediende doses werden 100 ernstige bijwerkingen van het type "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie" gemeld via het geneesmiddelenbewakingssysteem. Voor zover ons bekend is, heeft slechts 1 van deze 100 gevallen zich na de tweede dosis voorgedaan en had de betrokkene andere, reeds bestaande aandoeningen (nog te preciseren). Op 12 april 2021 zijn 3.451.582 tweede doses toegediend, waaronder 572.567 bij mensen onder 55j. **Er is nog niet voldoende ervaring m.b.t. de risico's verbonden aan de tweede dosis om dit argument alleen te gebruiken.**
- Er is geen extra vertraging in de Belgische vaccinatiecampagne (behalve een vertraging onder één maand te wijten aan de toewijzing aan mensen ouder dan 55 jaar).
- Het systeem blijft eenvoudig te beheren en in overeenstemming met de SKP.

⁵ GR: Gezondheidsraad Netherland



Tegenargumenten voor België

- Het is mogelijk dat een gelijkwaardig signaal voor de tweede dosis later zal verschijnen. Is dit een aanvaardbaar risico? De precieze pathofysiologie en het oorzakelijk verband zijn immers niet bekend. Het is dus onmogelijk te weten of het risico na de tweede dosis kleiner, even groot of groter is.
- Hoe zal de acceptatie van Vaxzevria® zijn bij de bevolking, waaronder veel gezondheidswerkers jonger dan 55 jaar die al een eerste dosis hebben gekregen? De communicatie zal ingewikkeld zijn en er zal geen sterk argument zijn om aan te tonen dat er geen risico is.
- In dit stadium van de vaccinatiecampagne, bij mensen <55 jaar, in ons land, werd het Vaxzevria®-vaccin hoofdzakelijk toegediend aan gezondheidswerkers, en dus aan naar verhouding meer jonge vrouwen. De tweede dosis zou daarom worden toegediend aan een groep die wordt geselecteerd onder een deel van de bevolking dat in principe gevoeliger is voor ernstige bijwerkingen (d.w.z. een meerderheid van jonge vrouwen).

4.2. Uitgestelde toediening van een 2e dosis Vaxzevria® > 12 weken?

Landen die voorstanders zijn van deze optie: Ierland

Pro argumenten voor België

- **Dit zal het mogelijk maken te beschikken over de resultaten van de Britse studies over gemengde schema's en het soort immuniteit dat wordt gecreëerd:** doeltreffender, minder doeltreffend of hetzelfde? Volgens de studie van Voysey et al. uit 2021 blijven de antilichaamspiegels na meer dan 12 weken hoog (hoewel dit niet de "klinische" bescherming weergeeft). De kinetiek van de antilichaamrespons na de eerste dosis Vaxzevria® neemt duidelijk toe tot 12 weken. Sommige proefpersonen in de studie kregen beide doses Vaxzevria® met nog langere tussenpozen (tot > 20 weken) en dit leidde niet tot significant lagere titers.
- **Dit zal ons in staat stellen te beschikken over de resultaten van de voortzetting van de vaccinatiecampagne in het VK betreffende de toediening van de tweede dosis aan personen jonger dan 50 jaar en dit over een langere periode.**
- **Dit houdt geen, in dit stadium onbekend, extra risico** in in verband met de tweede dosis bij mensen die al bescherming van de eerste dosis hebben. Deze bescherming zal niet abrupt ophouden na de 12 weken.
- **De vaccinatiecampagne voor 50-plussers met Vaxzevria® kan tijdelijk worden versneld**, waardoor het aantal met de eerste dosis gevaccineerde mensen kan worden verhoogd.



- Dit zal de gelegenheid bieden om misschien meer te weten te komen over het pathofysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie". Het EMA en de feedback van sommige immunologen suggereren momenteel dat *priming* een rol kan spelen. *Priming* betekent dat men in een onbepaald verleden antilichamen tegen stof X heeft ontwikkeld en dat deze antilichamen reageren met de stof Y in het vaccin. Dit zou het snelle begin, soms binnen enkele dagen, van de symptomen en/of het hoge niveau van PF4-antilichamen verklaren, dat werd aangetroffen bij de patiënten met "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie" na de eerste dosis van het Vaxzevria®-vaccin.
- Wij zullen beschikken over aan België aangepaste baten-risicomodellen per leeftijdsgroep, waarin ook rekening wordt gehouden met de Belgische context en beslissingen.
- Het systeem blijft eenvoudig te beheren.

Tegenargumenten voor België

- Wij positioneren ons "off label" ten opzichte van het EMA, maar dit is voor de tijdslijmieten en leeftijdsgrenzen in het verleden al in België gedaan voor dit vaccin en de mRNA-vaccins tegen COVID-19.
- Er zijn geen gegevens over de duur van de immuniteit die door een enkele dosis wordt verleend en wij weten dus niet wanneer de tweede dosis moet worden toegediend zonder aanzienlijk verlies van bescherming na 4, 5, 6 maanden, enz. (Wei et al., 2021).
- Hoe zal de acceptatie van Vaxzevria® onder de bevolking zijn, onder meer onder de vele gezondheidswerkers onder de 55 jaar die al een eerste dosis hebben gekregen? De communicatie zal complex zijn en er zullen geen sterke argumenten zijn om aan te tonen dat er geen risico is.
- *(Het is mogelijk dat een gelijkwaardig signaal voor de tweede dosis later zal verschijnen. Is dit een aanvaardbaar risico? De precieze pathofysiologie en het oorzakelijk verband zijn immers niet bekend. Het is dus onmogelijk te weten of het risico na de tweede dosis kleiner, even groot of groter is).*



4.3. Geen tweede dosis vaccin (Vaxzevria® of andere)

Landen die voorstanders zijn van deze optie: Voor zover wij weten, geen landen op 19 april 2021.

Pro argumenten voor België

- Er is geen extra risico op het ontwikkelen van een ernstige bijwerking zoals "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie".
- De vaccinatiecampagne voor personen ouder dan 55 jaar met Vaxzevria® kan worden versneld.
- Alle resterende doses Vaxzevria® kunnen worden gegeven aan landen die er behoefte aan hebben en waar de epidemie haar hoogtepunt bereikt.

Tegenargumenten voor België

- Een eenmalige dosis van dit vaccin is niet geëvalueerd en is waarschijnlijk onvoldoende om in de huidige pandemische situatie duurzame bescherming te bieden (Voysey et al, 2021 ; Wei et al., 2021).

4.4. Toediening van een mRNA-vaccin als tweede dosis

Landen die voorstanders zijn van deze optie: Portugal, Frankrijk, Finland, Denemarken en Duitsland (ECDC 15 april 2021 ; HAS 2021 ; STIKO 2021).

NB. De tweede dosis wordt 12 weken na de eerste dosis toegediend en met toestemming van de patiënt voor Frankrijk en Duitsland.

Pro argumenten voor België

- Deze argumenten zullen hieronder worden opgenomen bij de argumenten die door twee nabijgelegen landen werden uiteengezet.

Volgens **Frankrijk** zijn er veel argumenten die voor deze strategie pleiten:

- De toediening van een enkele dosis Vaxzevria®-vaccin is onvoldoende om een langdurig effectieve bescherming te garanderen (Voysey et al, 2021).
- Er zijn in Frankrijk maar weinig tweede doses geïnjecteerd (367 op 28 maart), dus zonder het fysiologisch mechanisme te hebben geïdentificeerd, mag geen tweede injectie met het Vaxzevria®-vaccin worden gegeven aan personen die slechts één dosis hebben gekregen.



- De "heterologe prime-boost"-strategie⁶ is reeds bestudeerd bij de ontwikkeling van bepaalde vaccins, waaronder het HIV-vaccin, en is doeltreffender gebleken dan de "homologe prime-boost"-benadering (volkomen identieke injecties) in fase 1- en fase 2-studies bij de mens. Het is ook belangrijk op te merken dat de vaccins die momenteel in gebruik of overwegend in ontwikkeling zijn voor vaccinatie tegen SARS-CoV-2 gericht zijn tegen hetzelfde antigeen (proteïne S), wat deze strategie ondersteunt.
- Er zijn studies bij de mens lopende en de eerste gegevens over het gebruik van heterologe prime-boost bij de vaccinatie tegen SARS-CoV-2 bij muizen zijn nog beperkt maar bemoedigend (Spencer et al, 2021; He et al, 2021).

In **Duitsland** is het standpunt gebaseerd op de volgende argumenten:

- Momenteel zijn er geen gegevens over het risico op CVST⁷ (of VIPIT⁸) na de tweede dosis Vaxzevria®. Het pathogene mechanisme is echter niet bekend en roept vragen op.
 - o Als het een auto-immuunprobleem is (atypische HIT⁹), kan het effect groter zijn met de tweede dosis Vaxzevria®.
 - o Als het risico na de tweede dosis vergelijkbaar is, waarom zou men het dan voor een tweede dosis aanvaarden en niet voor de eerste dosis?
 - o Wat is de rol van PF4-antilichamen binnen 3 maanden?
- In Duitsland wordt het risico na de eerste doses geschat op 1-3 per 100.000 vaccinaties.
- Er zijn geen gegevens over de uitwisselbaarheid van COVID-19-vaccins. Momenteel lopen er studies in Engeland.
 - 2 miljoen mensen jonger dan 60 jaar hebben een eerste dosis Vaxzevria® gekregen en moeten een tweede dosis vaccin krijgen. Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid van 1 dosis Vaxzevria®-vaccin na 12 weken.
 - Er is geen reden om aan te nemen dat toediening van een mRNA-vaccin na vaccinatie met Vaxzevria® een probleem zou zijn omdat
 - o Beide vaccins induceren immuunreacties tegen het virale *spike-proteïne*.
 - o Het concept vergelijkbaar is met de vaccinatie van COVID-19 seropositieve personen.
 - o Er geen CVST-veiligheidssignaal is voor mRNA-vaccins.

⁶ De strategie waarbij een tweefasige vaccinatieregeling wordt gebruikt met een andere vaccintechniek voor de tweede (boost) injectie dan voor de eerste (prime), wordt heterologe prime-boost genoemd.

⁷ CVST : *Cerebral venous sinus thrombosis*

⁸ VIPIT : *vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia*

⁹ HIT : *heparin-induced thrombocytopenia*



Tegenargumenten voor België

- De vaccinatiecampagne in België zal vertraging oplopen.
- Het is mogelijk dat de tweede dosis Vaxzevria® leidt tot een verhoogde antilichaamrespons zonder dat de door de eerste dosis geïnduceerde cellulaire immuniteit (T-celrespons) significant toeneemt.
- Er zijn tot op heden geen gegevens over heterologe toediening van COVID-19-vaccins. De resultaten van de Engelse studie worden afgewacht.
- Dit is een "off-label" positie ten opzichte van het EMA. Deze gemengde vaccinatie is in België nooit gebruikt in het kader van COVID-19 en er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens. Vanuit medisch-juridisch oogpunt, lijkt het aanbevelen van een combinatieschema met 2 vaccins van verschillende fabrikanten zonder beschikbare gegevens over veiligheid en immunogeniciteit, veel "riskanter" als ongeoorloofd gebruik dan het interval tussen 2 Vaxzevria®-vaccins met 4 extra weken te verlengen.

4.5. Toediening van twee doses mRNA

Landen die voorstanders zijn van deze optie: Voor zover wij weten, geen landen op 19 april 2021.

Pro argumenten voor België

- Het mRNA-vaccinatieschema is doeltreffend gebleken en vertoont geen bijzondere signalen van ernstige bijwerkingen, zoals "zeldzame trombose geassocieerd met trombocytopenie".

Tegenargumenten voor België

- We zullen het potentiële voordeel van het opwekken van een grotere cellulaire immuniteit met een dubbele dosis van een niet-replicerend viraal vectorvaccin verliezen.
- Dit aspect is bij ons weten niet onderzocht, maar het is denkbaar dat de toediening van twee doses mRNA-vaccin na de eerste dosis Vaxzevria® zou leiden tot een hyperstimulering van de immuunrespons en dus tot een mogelijk verhoogd risico op bijwerkingen.
- Dit zal waarschijnlijk leiden tot aanzienlijke kosten en vertragingen (nog aanzienlijker dan die welke onder punt 4 zijn besproken) in de vaccinatiecampagne.



5. Referenties en diverse bronnen

- ATAGI - Australian Government – Department of health. ATAGI statement on AstraZeneca vaccine in response to new vaccine safety concerns. 8 april 2021.
- Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nature Medicine. 2021; 27: 279–88.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control - EU-EEA NITAG collaboration webinar thursday 15 april 2021 - slides - thromboembolic events - covid-19 vaccination 15 avril 2021.
- EMA - Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualization du 23/04/2021 disponible via :
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf
- FDA – Food and drug administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021 FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVID.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. Sponsor: Janssen Biotech, Inc - Janssen Ad26.COVID.S (COVID-19) Vaccine VRBPAC Briefing Document [Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee February 26, 2021 Meeting Briefing Document- FDA](#) – 26 février 2021.
- FDA – Food and Drug Administration - FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review Agencies Underscore Confidence in Vaccine’s Safety and Effectiveness Following Data Assessment; Available Data Suggest Potential Blood Clots Are Very Rare Events. 23 avril 2021.
<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
- GR – Gezondheidsraad – Pays-Bas- Doorgaan met AstraZeneca voor 60-plussers. Persbericht du 8 avril 2021.
- GR – Gezondheidsraad – Pays-Bas- Aanbieding advies Inzet AstraZeneca-vaccin. Brief voor de minister van volksgezondheid, welzijn en sport. 12 avril 2021.
- Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). PrePrint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-440461/v1>
- HAS – Haute Autorité de Santé - France Covid-19 : Quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d’AstraZeneca ? - communiqué de presse - Mis en ligne le 09 avr. 2021.
- HAS – Haute Autorité de Santé - France. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19.



- He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):629-637.
- JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation - GOV.UK. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021 -
- NACI-National advisory committee on immunization. Canada - Summary of extended dose intervals statement of April 7, 2021.
- NACI-National advisory committee on immunization. Canada. Extended dose intervals for COVID-19 vaccines to optimize early vaccine rollout and population protection in Canada in the context of limited vaccine supply. 8 april 2021.
- Paul-Ehrlich Institute, COVID-19 vaccines - Safety Report (in German) https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5
- Consejo Interterritorial- Sistema nacional de salud. Estrategia de vacunacion frente a COVID-19 en Espana. Actualizacion 5. 30 marzo de 2021.
- Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. PrePrint. version posted March 23, 2021.
- STIKO recommendations on COVID-19 vaccination and background paper. Update 1 April 2021 (in German): https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/16/Art_01.html
- UC – University of Cambridge- Winton Centre for risk and evidence communication. Communicating the potential benefits and harms of the Astra-Zeneca COVID-19 vaccine. 1 april 2021.
- Vosey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx L, Folegatti PM, Aley PK et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397: 881–91.
- Wei et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccines on antibody responses in the general population in the United Kingdom. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.21255911>; this version posted April 23, 2021.



6. Betrokken experts

Gezien de opgelegde termijnen was het niet mogelijk een consensus en een conventionele goedkeuring van dit document te verkrijgen. De meningen van de betrokken deskundigen, die hieronder worden opgesomd, zijn dus niet allemaal eensluidend en tot op de dag van vandaag blijven er nuances in de appreciatie bestaan.

De leiding van deze uiterst dringende adviesvraag was in handen van **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat werd verzorgd door Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES en Fabrice PETERS. De volgende deskundigen hebben tijdens de NITAG-vergadering van 23/04/2021* in zeer korte tijd de gelegenheid gehad per e-mail te reageren en/of hun mening en besluit kenbaar te maken:

BEUTELS Philippe	Gezondheidseconomie	UA
BLUMENTAL Sophie	Infectiologie	HUDERF
CALLENS Steven*	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma*	Preventieve geneeskunde en volksgezondheid, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga*	Kindergeneeskunde, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura*	Epidemiologie, verloskunde, gynaecologie	Sciensano
DE LOOF Geert*	Huisartsgeneeskunde	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique*	Interne geneeskunde, infectiologie, Reisgeneeskunde, HIV	UZ Gent
DOGNE Jean- Michel*	Farmacovigilance	UNamur EMA, AFMPS
DONDERS Gilbert*	Gynaecologie - Obstetrie	UA – RZ Tienen
FLAMAING Johan*	Geriatric	KU Leuven
FRERE Julie*	Kindergeneeskunde, infectiologie	CHR Citadelle
HULSTAERT Frank*	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel*	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
LEURIDAN Eike	Vaccinologie, tropische geneeskunde	UZA
MALFROOT Anne*	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula*	Infectiologie, tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG-IMT
MARCHANT Arnaud	Immunologie	ULB
MICHIELS Barbara	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
PELEMAN Renaat*	Infectiologie, vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique*	Epidemiologie	KCE, UNamur
ROSSI Camelia*	Infectiologie, vaccinologie, HIV	CHU Ambroise Paré
SMEESTERS Pierre	Pediatrie infectiologie	HUDERF



Hoge Gezondheidsraad

SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten	ITG
SPODEN Julie*	Algemene geneeskunde	SSMG
SWENNEN Béatrice*	Epidemiologie, vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne*	Kindergeneeskunde, infectiologie	HUDERF
TUERLINCKX David*	Kindergeneeskunde, vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre*	Epidemiologie, vaccinologie	UAntwerpen
VAN LAETHEM Yves*	Infectiologie, vaccinologie, reisgeneeskunde, HIV	CHU Saint-Pierre, ULB
VANDERMEULEN Corinne*	Epidemiologie, vaccinologie	KU Leuven
VERHAEGEN Jan*	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève*	Kwaliteit van vaccins en bloedproducten	Sciensano
WYNDHAM-THOMAS Chloé*	Infectiologie	Sciensano

De volgende deskundigen zijn gehoord, maar hebben niet deelgenomen aan de definitieve goedkeuring van het advies:

DAEMS Joël*	Directoraat geneesmiddelen	RIZIV-INAMI
DE L'ESCAILLE Laurence*	Advisor to Government Commissioner COVID-19 at Belgian Federal Government	TaskForce McKinsey
HANNECART Louise*	Advisor to Government Commissioner Covid-19 at Belgian Federal Government	TaskForce McKinsey
MAHIEU Romain	Arts	Cocom-GGC, Directorate for Health
MALI Stéphanie*	Farmacologie, klinisch onderzoek	FAGG
THEETEN Heidi*	Vaccinologie	VAZG, UAntwerpen
TOP Geert*	Manager vaccinatieprogramma	VAZG
WUILLAUME Françoise*	Vaccinovigilantie	FAGG

In naam van de HGR-CSS,
Dr. Yves Van Laethem,
Voorzitter van de NITAG.
Prof. Jean Nève,
Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad.