



**Hoge  
Gezondheidsraad**

**PREVENTIEVE STRATEGIEËN  
TEGEN RSV BIJ KINDEREN**

**DECEMBER 2023  
HGR NR. 9760**



**.be**

## COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

### **Hoge Gezondheidsraad**

Galilleelaan 5 bus 2  
B-1210 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: [info.hgr-css@health.fgov.be](mailto:info.hgr-css@health.fgov.be)

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:  
Hoge Gezondheidsraad. Preventieve strategieën tegen RSV bij kinderen. Brussel: HGR; 2023. Advies nr. 9760.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: [www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9760**

### **Preventieve strategieën tegen RSV bij kinderen**

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the use of preventive tools against RSV disease in children.

Versie gevalideerd op het College van  
6 december 2023<sup>1</sup>

#### **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

RSV (Respiratoir Syncytieel Virus) is de belangrijkste oorzaak van virale infecties van de lagere luchtwegen (*Lower Respiratory Tract Infection*, LRTI) bij kinderen jonger dan twee jaar. Vooral bij zuigelingen zijn klinische manifestaties zoals bronchiolitis en longontsteking als gevolg van RSV het ernstigst. Wereldwijd is RSV de tweede belangrijkste doodsoorzaak bij kinderen jonger dan één jaar. Bij volwassenen ouder dan 65 jaar en risicogroepen is RSV een belangrijke verwekker van luchtweginfecties.

Na tientallen jaren onderzoek komen er binnenkort nieuwe middelen op de Belgische markt om RSV te voorkomen. Enerzijds heeft het Europees Geneesmiddelenbureau in 2022 een nieuw monoklonaal antilichaam (mAb) met een langwerkend preventief effect tegen RSV-infectie goedgekeurd: nirsevimab. Dat moet slechts één keer per RSV-seizoen worden toegediend, in tegenstelling tot palivizumab, het enige preventieve middel dat momenteel beschikbaar is en dat door de hoge kosten en de zware maandelijkse toedieningsprocedure enkel wordt voorbehouden aan hoogrisicogroepen.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) ontving in maart 2023 een officieel verzoek van de federale minister van Volksgezondheid om aanbevelingen te doen over het gebruik van monoklonale antilichamen (mAb), nirsevimab (Beyfortus®) en Palivizumab (Synagis®), voor de preventie van RSV-infecties bij jonge kinderen.

Anderzijds komt er in januari 2024 (EMA 07 2023) een vaccin tegen RSV (Abrysvo®) op de Belgische markt, waarmee zwangere vrouwen hun baby's kunnen beschermen tegen LRTI, dat door RSV wordt veroorzaakt, vanaf de geboorte tot de leeftijd van ten minste 6 maanden.

Dit rapport reikt aanbevelingen en diverse strategieën aan voor beide nieuwe preventiemiddelen (mAb en vaccinatie tijdens de zwangerschap), die in België verkrijgbaar zullen zijn om jonge kinderen te beschermen tegen de gevolgen van een infectie met RSV.

<sup>1</sup> De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

## II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

- 1) Vanwege de enorme ziektelast bij zuigelingen in termen van frequentie en ernst van infectie, **ondersteunt de HGR de preventie van RSV voor elke zuigeling < 1 jaar** die zijn eerste RSV-seizoen ingaat, ongeacht de aanwezigheid van comorbiditeiten. Bovendien is de preventie ook geïndiceerd voor **kinderen tussen 1 en 2 jaar** tijdens hun tweede RSV-seizoen in geval van **risicofactoren voor ernstige infecties** (zie **tabel 1**).
- 2) Tot nu toe was **alleen passieve immunisatie met specifieke monoklonale antilichamen (palivizumab)** beschikbaar en wordt deze vergoed voor hoog-risico kinderen. Dit middel vergt echter een intensieve toedieningsprocedure (maandelijks intramusculaire injecties gedurende vijf maanden). Kinderen die in aanmerking komen voor toediening van palivizumab in België staan vermeld in **Tabel 2**.
- 3) **Er zijn twee nieuwe preventieve middelen tegen het preF-eiwit van RSV A en B ontwikkeld** (resultaten uit [KCE rapport](#)):
  - a) Een bivalent vaccin op basis van het F-eiwit dat aan zwangere vrouwen wordt toegediend om hun baby's vanaf de geboorte tot 6 maanden te beschermen (Abrysvo®). Op basis van de tussentijdse analyse van één RCT (N = 7 538) varieert de werkzaamheid van het vaccin voor ernstige RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen met medische ondersteuning van 81,8 % (99,5 % BI: 40,6; 87,1) binnen 90 levensdagen tot 69,4 % (97,6 % BI: 44,3; 84,1) binnen 180 levensdagen (bewijs van hoge kwaliteit). De RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames daalden met 67,7 % (99 % BI: 15,9; 89,5) na 90 dagen en 56,8 % (99 % BI: 10,1; 80,7) na 180 dagen (bewijs van matige kwaliteit). Er werd geen veiligheidssignaal vastgesteld.
  - b) Een monoklonaal antilichaam nirsevimab (Beyfortus®) met een verhoogde halfwaardetijd voor passieve immunisatie van de zuigeling gedurende 5 levensmaanden na een enkelvoudige intramusculaire toediening. In de meta-analyse van de twee beschikbare RCT's (1 bij te vroeg geboren kinderen, 1 bij laatgeboren en voldragen kinderen; N = 4 465) is de werkzaamheid tegen medisch begeleide RSV-bevestigde LRTI na 150 dagen 75 % (95 % BI: 66; 82), en de werkzaamheid tegen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames 79 % (95 % BI: 63; 88) (bewijs van hoge kwaliteit). De tot nu toe beschikbare data geven aan dat nirsevimab een gunstig veiligheidsprofiel heeft, hoewel de gegevens voor de veiligheidsopvolging na 360 dagen beperkt zijn.

Beide producten zijn onlangs goedgekeurd door EMA en FDA.

- 4) **Deze winter 2023 - 2024** zal alleen **palivizumab** verkrijgbaar zijn in België, evenals het **maternale vaccin (Abrysvo)**, dat vanaf januari 2024 beschikbaar zou moeten zijn. De HGR steunt daarom de individuele toediening van het **maternale vaccin voor elke vrouw die naar verwachting vóór eind maart 2024 zal bevallen**. We raden ook aan om **palivizumab te blijven gebruiken voor zuigelingen met een verhoogd risico op complicaties ten gevolge van een RSV-infectie** tijdens het RSV-seizoen, zoals eerder aanbevolen en volgens de geldende terugbetalingscriteria (zie Tabel 2).
- 5) **Voor seizoen 2024 - 2025** worden beide nieuwe preventieve interventies (**nirsevimab en het maternale vaccin**) op de Belgische markt verwacht. Er kunnen dan verschillende preventiestrategieën worden voorgesteld, waarbij de twee interventies worden gecombineerd of een van beide wordt gebruikt, elk op basis van een

programma dat het hele jaar door loopt of seizoensgebonden is, met of zonder een inhaalslag aan het begin van het seizoen.

Gelet op:

- de theoretische voordelen en ongemakken van elke immunisatiestrategie,
- de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van klinische fase 3-studies die op dit moment beschikbaar zijn,
- het gebrek aan gegevens over de gelijktijdige toediening van beide producten,
- en de onmogelijkheid om beide middelen onderling te vergelijken,

sluit de HGR zich aan bij de aanbevelingen van andere expertengroepen (ACIP of JCVI) en ondersteunt ze het gebruik van beide producten, waarbij de keuze aan zorgverleners en ouders wordt overgelaten, in afwachting van andere gegevens uit kosteneffectiviteitsanalyses/terugbetalingsopties.

**Deze aanbevelingen zijn tijdelijk en zullen worden bijgewerkt** zodra er meer relevante gegevens beschikbaar zijn over beide preventieve middelen (in termen van gelijktijdige toediening, duur van de bescherming en kosteneffectiviteit).

**De HGR adviseert het volgende gebruik van preventieve RSV-hulpmiddelen:**

- Ofwel het **maternale vaccin (Abrysvo)** voor vrouwen **die naar verwachting zullen bevallen tussen begin september en eind maart.** Het maternale vaccin is goedgekeurd voor gebruik in Europa vanaf 24 weken zwangerschapsduur. Op basis van de gegevens die op dit moment beschikbaar zijn en het interval dat in acht moet worden genomen bij toediening van het Tdap-vaccin, beschouwen we **28 tot 36 weken zwangerschap echter als het voorkeursinterval voor vaccinatie van de moeder** (zie onderstaande details).  
Voor zwangere vrouwen van wie verwacht wordt dat ze vroegtijdig zullen bevallen of dat ze zullen kampen met een inadequate immunerespons op vaccinatie (immuungecompromitteerde status) of een verminderde transplacentaire antilichaamoverdracht (mensen die leven met een HIV-infectie of membraanziekten), is de maternale vaccinatie mogelijk niet de beste preventieve optie en moet het gebruik van monoklonale antilichamen de voorkeur krijgen (zie hieronder).
- Of **nirsevimab (Beyfortus)** voor alle baby's die worden geboren uit niet-gevaccineerde moeders of die te vroeg (< 30 weken zwangerschap) of binnen twee weken na toediening van het vaccin tijdens de zwangerschap worden geboren.
  - Nirsevimab kan worden verstrekt:
    - Bij de geboorte (kraamafdeling) voor baby's geboren tijdens het RSV-seizoen (oktober tot maart) met een eenmalige dosis van 50 mg (indien < 5 kg).
    - Tijdens het reguliere vaccinatieprogramma (catch-up) voor baby's ≤ 6 maanden aan het begin van het RSV-seizoen, met een dosis van 50 mg indien < 5 kg; en 100 mg indien > 5 kg.
    - Nirsevimab kan samen met andere vaccins worden toegediend.
  - Nirsevimab moet palivizumab vervangen voor kinderen met een verhoogd risico, gezien het eenvoudigere toedieningsschema, het vergelijkbare veiligheidsprofiel en de farmacokinetische eigenschappen die vergelijkbaar zijn met andere populaties [1]. Kinderen die al begonnen zijn met

palivizumab mogen geen nirsevimab toegediend krijgen tijdens hetzelfde RSV-seizoen.

Voor de meeste zuigelingen **is het toedienen van beide producten niet geïndiceerd en zou het geen redelijke en efficiënte toewijzing van middelen zijn**. Het is momenteel niet bekend of nirsevimab extra bescherming kan bieden aan zuigelingen die zijn geboren uit gevaccineerde moeders en we hebben geen veiligheidsgegevens over het gebruik van nirsevimab in deze specifieke populatie.

**In sommige specifieke gevallen kan** de toediening van nirsevimab aan kinderen van gevaccineerde moeders echter wel worden overwogen:

- Zuigelingen met voldoende verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV (zie **tabel 1**) en geboren uit moeders die aan het einde van het seizoen (tussen januari en maart) zijn gevaccineerd.
- Zuigelingen van gevaccineerde moeders die geboren zijn binnen twee weken na toediening van het vaccin tijdens de zwangerschap.
- Zwangere vrouwen van wie wordt verwacht dat ze een inadequate immuunrespons op vaccinatie hebben (immuungecompromitteerde status) of een verminderde transplacentaire antilichaamoverdracht (mensen met HIV-infectie of membraanziekten).
- Zuigelingen die een cardiopulmonaire bypass of neonatale bloeditwisseling hebben ondergaan, waardoor de maternale antilichamen verloren zijn gegaan.

#### 6) **Specifieke populaties (seizoen 2024 - 2025):**

- Bij premature baby's moet nirsevimab 48 uur voor ontslag naar huis worden toegediend (bij ontslag tijdens het RSV-seizoen of in de maand daarvoor), waarbij de dosis moet worden aangepast aan het gewicht [50 mg bij < 5 kg of 100 mg bij > 5 kg]. Toediening van nirsevimab tijdens een NICU-verblijf wordt niet aanbevolen en er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij kinderen met een lichaamsgewicht van 1,0 kg tot < 1,6 kg.
- Voor kinderen met een verhoogd risico op ernstige ziekte (tabel 1):
  - Nirsevimab wordt aanbevolen **tijdens hun eerste RSV-seizoen** tot de leeftijd van 11 maanden aan het begin van het seizoen en als de moeder niet gevaccineerd is of gevaccineerd is aan het einde van het seizoen (januari - maart) (zie criteria hierboven). De dosis bedraagt 50 mg of 100 mg, naargelang het gewicht.
  - Nirsevimab wordt ook aanbevolen **tijdens hun tweede RSV-seizoen** (ongeacht de vaccinatiestatus van de moeder). De aanbevolen dosis is dan 200 mg nirsevimab, toegediend als twee injecties van 100 mg die tegelijkertijd op verschillende injectieplaatsen worden gegeven. Per seizoen wordt slechts één toediening van nirsevimab aanbevolen (met uitzondering van kinderen die een hartoperatie met cardiopulmonaire bypass ondergaan, zoals uitgelegd in de productinstructie).

**Tabel 1: kinderen met een verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV**

Kinderen met:

- Chronische longziekte ten gevolge van prematuriteit die medische ondersteuning nodig had (chronische corticosteroidtherapie, diuretische therapie of extra zuurstof) op een willekeurig moment tijdens de periode van 6 maanden voor het begin van het tweede RSV-seizoen.
- Hemodynamisch significante aangeboren hartziekte.
- Immungecompromitteerde toestand.
- Syndroom van Down.
- Cystische fibrose.
- Neuromusculaire aandoening.
- Aangeboren luchtwegafwijkingen.

**Tabel 2: Kinderen die in aanmerking komen voor terugbetaling van palivizumab® in België**

- Prematuren geboren bij < 28 WGA en jonger dan 1 jaar aan het begin van het RSV-seizoen.
- Prematuren geboren tussen 28 en 35 WGA die minstens 48 uur beademing nodig hadden en minder dan 6 maanden oud waren bij het begin van het RSV-seizoen.
- Zuigeling met chronische ademhalingsinsufficiëntie die thuis zuurstoftherapie of andere beademingsondersteuning nodig heeft en minder dan 2 jaar postnataal is bij het begin van het RSV-seizoen.
- Zuigelingen jonger dan twee jaar met een congenitale cardiopathie met hemodynamische impact: terugbetaling is mogelijk vanaf de periode voor en de maand na de hartoperatie als dit gebeurt tijdens het RSV-seizoen en als het kind ten minste congestief hartfalen of desaturatie (< 90 % FiO<sub>2</sub>) of pulmonale hypertensie heeft.

### **Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek**

- De Belgische RSV-surveillance op bevolkingsniveau moet worden verbeterd en er moet een rapportagesysteem op ziekenhuisniveau worden opgezet om de ware RSV-ziektelast in België te kunnen evalueren en om het ziektebeheer in de toekomst te verbeteren.
- Er zijn onderzoeken nodig naar de duur van de immuniteit en de werkzaamheid van nirsevimab-injecties over meerdere RSV-seizoenen, evenals gegevens over kinderen die geboren zijn uit gevaccineerde moeders en nirsevimab toegediend krijgen.
- Ook gegevens over de duur van de bescherming na maternale vaccinatie, over de noodzaak van een booster tijdens volgende zwangerschappen en over de voordelen voor de moeders zelf zullen belangrijk zijn.
- De impact van preventiestrategieën op de algemene RSV-last in de gemeenschap (niet alleen op het aantal ziekenhuisopnames) en op kinderen uit oudere leeftijdscategorieën moet eveneens worden geëvalueerd zodra de maatregelen van kracht zijn.

Sleutelwoorden:

<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
<i>Vaccination</i>	Vaccinatie	<i>Vaccination</i>	<i>Impfung</i>
<i>Respiratory Syncytial Virus</i>	Respiratoir Syncytieel Virus	<i>Virus respiratoire syncytial</i>	<i>Respiratorisches Synzytialvirus</i>
<i>Vaccine efficacy</i>	Werkzaamheid van het vaccin	<i>Efficacité vaccinale</i>	<i>Wirksamkeit des Impfstoffs</i>
<i>Infant</i>	Zuigeling	<i>Nourrisson</i>	<i>Säugling</i>
<i>Pregnancy</i>	Zwangerschap	<i>Grossesse</i>	<i>Schwangerschaft</i>
<i>Monoclonal antibodies</i>	Monoklonale antilichamen	<i>Anticorps monoclonaux</i>	<i>Monoklonale Antikörper</i>
<i>LRTI</i>	LRTI	<i>IVRI</i>	<i>LTRI</i>



### III INHOUD

I	INLEIDING EN VRAAGSTELLING.....	1
II	CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN.....	2
III	INHOUD.....	7
IV	METHODOLOGIE.....	8
V	UITWERKING EN ARGUMENTATIE.....	8
1	Respiratoir Syncytieel Virus.....	8
1.1	Last van RSV-infecties (Sciensano).....	9
1.2	Risicofactoren voor ernstige infecties (Sciensano).....	10
1.3	Ernst van de ziekte (Sciensano).....	11
1.4	Aanvaardbaarheid door de populatie.....	12
2	Vaccin.....	12
2.1	Abrysvo®.....	12
2.1.1	Type vaccin.....	12
2.1.2	Vaccinwerkzaamheid en bewijskwaliteit (aangepast van KCE-rapport).....	13
2.1.3	Dosering en toediening.....	16
2.1.4	Bijwerkingen.....	16
2.1.5	Gelijktijdige toediening.....	17
3	Monoklonale antilichamen.....	17
3.1	Palivizumab (Synagis®).....	17
3.1.1	Posologie en wijze van toediening.....	18
3.1.2	Bijwerkingen.....	18
3.2	Nirsevimab (Beyfortus®).....	18
3.2.1	Posologie en wijze van toediening.....	18
3.2.2	Gelijktijdige toediening met vaccins.....	18
3.2.3	Bijwerkingen.....	19
3.2.4	Impact op lange termijn.....	19
3.2.5	Vaccinwerkzaamheid en bewijskwaliteit (aangepast van KCE-rapport).....	20
4	Aanbevelingen van andere landen (laatst geraadpleegd medio november 2023).....	25
4.1	VS (ACIP en AAP).....	25
4.2	Frankrijk (HAS).....	26
4.3	VK (JCVI).....	26
4.4	Groot Hertogdom Luxemburg.....	27
4.5	Spanje.....	27
4.6	Zweden.....	28
VI	REFERENTIES.....	29
VII	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP.....	32

## IV METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de medevoorzitters van de NITAG de nodige expertises bepaald. Het KCE voerde het literatuuronderzoek ([link](#)) uit naar de werkzaamheid en veiligheid van het vaccin en nirsevimab, en de bijbehorende GRADE-evaluatie van de bewijskwaliteit. Sciensano verstreekte gegevens over epidemiologie, ziektelast en risicofactoren. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de NITAG werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

## V UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

ADA's	<i>Anti-Drug Antibodies</i> (antigeneesmiddel-antilichamen)
AE	<i>Adverse Event</i>
CI	<i>Confidence Interval</i> (betrouwbaarheidsinterval)
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FiO <sub>2</sub>	<i>Fraction of inspired Oxygen</i> (fractie van ingeademde zuurstof)
HAS	<i>La Haute autorité de santé</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i> (dienst intensieve zorgen)
IQR	<i>Interquartile Range</i>
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
LRTI	<i>Lower Respiratory Tract Infection</i> (infectie van de onderste luchtwegen)
mAb	<i>Monoclonal Antibody</i> (monoklonaal antilichaam)
MA-RSV-LRTI	<i>Medically Assisted RSV Related Lower Respiratory Tract Infection</i> (medisch begeleide RSV-gerelateerde infectie van de lagere luchtwegen)
MA-RSV-RTI	<i>Medically Assisted RSV Related Respiratory Tract Infection</i> (medisch begeleide RSV-gerelateerde infectie van de luchtwegen)
NICU	Neonatale Intensieve Zorg
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group</i> (Nationale Werkgroep Vaccinatie)
NNV	<i>Number Needed to Vaccinate</i> (aantal dat nodig is om te vaccineren)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (gerandomiseerde gecontroleerde studie)
RSV	<i>Respiratoir Syncytieel Virus</i>
SARI	<i>Severe Acute Respiratory Infections</i> (ernstige acute luchtweginfecties)
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> (ernstig ongewenst voorval)
HGR	Hoge Gezondheidsraad
UR	<i>Uncertainty Range</i> (onzekerheidsbereik)
WGA	<i>Weeks of Gestational Age</i> (weken zwangerschapsduur)

### 1 Respiratoir Syncytieel Virus

Het Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) is een ziekteverwekker die een breed spectrum van luchtwegaandoeningen veroorzaakt. Wereldwijd wordt geschat dat ongeveer 67 % van de

zuigelingen een RSV-infectie doormaakt in het eerste levensjaar en 90 – 95 % van de zuigelingen in de eerste 2 levensjaren. De ziekte RSV varieert van een milde infectie van de bovenste luchtwegen tot ernstige ademnood. RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen (LRTI's) komen bij jonge kinderen vaak voor als “bronchiolitis” en kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigend ademhalingsfalen, apneu en mogelijk overlijden. Recente gegevens uit de VS meldden dat ziekenhuisopnames die direct gerelateerd zijn aan RSV 9,3 % van alle ziekenhuisopnames van kinderen uitmaakten, dat RSV de belangrijkste oorzaak is van ziekenhuisopname van kinderen naast de geboorte en dat 15 – 20 % van de kinderen die in het ziekenhuis worden opgenomen met RSV een tijd op intensieve zorgen doorbrengen [2, 3]. Risicofactoren voor een slechte uitkomst zijn onder andere prematuriteit/laag geboortegewicht, cardiopulmonale congenitale aandoeningen en immuundeficiënties, maar het belangrijkste probleem met RSV is dat 67 % tot 79 % van de gehospitaliseerde kinderen voorheen gezond was (zelfs onder degenen die op de intensieve zorgen werden opgenomen), waardoor het onvoorspelbaar is welke kinderen een levensbedreigende ziekte zullen ontwikkelen [4, 5]. Bovendien is RSV LRTI significant geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een bacteriële longontsteking, vooral door pneumokokken [6, 7]. Passieve immunisatie met monoklonale antilichamen tegen RSV (palivizumab) is momenteel beschikbaar, maar is beperkt tot bepaalde hoogrisicogroepen vanwege de hoge kosten en de zware toedieningsprocedure (**tabel 2**). Tot voor kort waren er geen goedgekeurde of aanbevolen profylaxemogelijkheden voor RSV beschikbaar voor gezonde voldragen en premature zuigelingen die geboren werden na 29 weken zwangerschap. Deskundigen zijn het er nu echter over eens dat elke zuigeling, ongeacht de aanwezigheid van comorbiditeit, en ook oudere volwassenen bescherming tegen een dergelijk virus verdienen [8, 9].

### 1.1 Last van RSV-infecties (Sciensano)

RSV-infecties zijn een belangrijke oorzaak van ziektelast bij jonge kinderen tijdens hun eerste levensjaren in België. In hoge inkomenslanden krijgt 26,2 % (24,0 - 28,6) van de kinderen een RSV-gerelateerde LRTI in het eerste levensjaar.

De incidentie van RSV-gerelateerde LRTI's bij zuigelingen tijdens hun eerste levensjaar wordt geschat op ongeveer 23,7 per 1 000 zuigelingenmaanden (95 % BI 1 21,0 – 26,7). De incidentie van medisch behandelde RSV-LRTI's wordt geschat op 14,1 % (12,3 – 16,0), wat leidt tot een incidentie van 12,1 per 1 000 kindermaanden [11]. Onder kinderen jonger dan 5 jaar wordt de jaarlijkse incidentie van RSV-gerelateerde LRTI geschat op 24,3 (95 % UR 13,8 - 42,7) per 1 000 kinderen [10, 11].

De schattingen van de incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames variëren van 1,8 % (95 % BI 1,6 – 2,1) tot 2,2 % (95 % UR 1,7 % - 2,8 %) bij kinderen jonger dan 1 jaar, 0,16 % (95 % UR 0,12 % - 0,21 %) bij kinderen van 1 - 4 jaar en 0,6 % (95 % UR 0,47 % - 0,77 %) bij kinderen jonger dan 5 jaar [10, 11].

De toepassing van deze cijfers op de huidige Belgische bevolking leidt tot een ruwe schatting van ongeveer 14 500 RSV-infecties en 3 200 tot 3 600 ziekenhuisopnames per jaar bij kinderen jonger dan 5 jaar (inclusief ongeveer 7 000 RSV-infecties en 2 300 tot 2 700 ziekenhuisopnames per jaar bij kinderen jonger dan 2 jaar en 7 500 RSV-infecties en 600 ziekenhuisopnames per jaar bij kinderen van 2 - 4 jaar).

Deze grootteorde van ziekenhuisopnames wordt bevestigd door de Belgische SARI-surveillance waarvan de extrapolatie van de resultaten leidde tot een schatting van 3 044 ziekenhuisopnames voor RSV-infectie bij kinderen van 0 - 4 jaar in 2022 [12].

De mediane duur van ziekenhuisopname werd geschat op 3 dagen (bereik 1 - 19 dagen, IQR 2 - 5 dagen) in de geboortecohortstudie RESCEU, wat vergelijkbaar was met de bevindingen in de Belgische SARI-surveillance van 4 dagen (bereik 1 - 18 dagen, IQR: 2 - 5 dagen) bij kinderen jonger dan 2 jaar en 3 dagen (bereik 1 - 18 dagen, IQR: 2 - 5 dagen) bij kinderen van 2 - 4 jaar [11, 12].

Belangrijk om aan te stippen is dat de totale aantallen van ziekenhuisopnames en de impact van comorbiditeiten die door de Belgische SARI-surveillance tot 2022 zijn verstrekt, mogelijk licht onderschat zijn, aangezien de enquête een striktere casusdefinitie gebruikte (gebaseerd op klinische kenmerken van volwassenen) die bepaalde ziekenhuisopnames voor RSV uitsloot. Ook de rapportering van belangrijke pediatrische comorbiditeiten zoals prematuriteit ontbrak. De surveillance werd intussen echter aangepast en de resultaten van toekomstige SARI-seizoenen zullen representatiever zijn voor de werkelijke situatie in de Belgische ziekenhuizen.

Omdat de meeste infecties optreden tijdens een seizoenspiek van 8 - 12 weken, wordt de gezondheidszorg in die periode zwaar belast en moeten veel gehospitaliseerde kinderen worden overgebracht naar andere centra ver van hun woonplaats omdat er te weinig kinderbedden beschikbaar zijn.

## 1.2 Risicofactoren voor ernstige infecties (Sciensano)

Kinderen met het hoogste risico op een ernstige infectie (en dus op ziekenhuisopname) zijn kinderen met vroeggeboorte, kinderen jonger dan 6 maanden (vooral jonger dan 3 maanden) en kinderen met comorbiditeiten (in het bijzonder aangeboren hartaandoeningen, chronische longaandoeningen, pulmonale hypertensie en immuundeficiëntie) [13 - 20]. Het probleem met RSV is echter dat de overgrote meerderheid van de gehospitaliseerde kinderen voorheen gezond was (zelfs onder degenen die op intensieve zorgen waren opgenomen), waardoor het bijna onvoorspelbaar is wie een levensbedreigende ziekte zal ontwikkelen [21 - 23].

Niet-gepubliceerde gegevens van de Belgische SARI-surveillance uit de periode 2012 - 2023 over 3 996 ziekenhuisopnames voor LRTI bij kinderen jonger dan 5 jaar (waaronder 911 bevestigde RSV-patiënten) bevestigen deze bevinding, aangezien de meeste jonge kinderen die in het ziekenhuis werden opgenomen voor LRTI als gevolg van bevestigde RSV geen reeds bestaande comorbiditeit hadden: het percentage kinderen zonder eerdere comorbiditeit dat in het ziekenhuis werd opgenomen voor LRTI als gevolg van bevestigde RSV bedroeg 77 % (95 % BI 70 % - 84 %) bij kinderen jonger dan 2 jaar (waarvan 20 % kinderen jonger dan 3 maanden, 16 % kinderen van 3 - 5 maanden en 41 % tussen 6 en 2 jaar) en 69 % (95 % BI 59 % - 80 %) bij kinderen van 2 - 4 jaar [12]. Vroeggeboorte werd echter niet gedocumenteerd in deze surveillance.

Van deze gehospitaliseerde kinderen van 0 - 1 jaar hadden degenen die geïnfecteerd waren met RSV bovendien gevoelig minder kans op reeds bestaande comorbiditeit dan degenen die niet geïnfecteerd waren met RSV (*Odds ratios*: 0,71; 95 % BI 0,58 - 0,88 bij 0 - 1-jarigen[12].

Verdeling van comorbiditeiten:

Onder de 0 - 1 jaar oude kinderen met bevestigd RSV en reeds bestaande comorbiditeit in de SARI-surveillance, leed 15,1 % (95 % BI 9,6 % - 20,6 %) aan een chronische ademhalingsziekte, 6,3 % (95 % BI 2,5 % - 10,0 %) aan een immunologische aandoening, 3,8 % aan een cardiovasculaire aandoening (95 % BI 0,8 % - 6,8 %), 4,4 % aan nieraandoeningen (95 % BI 1,2 % - 7,6 %), 0,6 % (95 % BI 0 % - 1,9 %) aan leveraandoeningen en 6,3 % (95 % BI 3,4 % - 10,1 %) aan neuromusculaire aandoeningen (deze percentages sluiten elkaar niet uit, aangezien verscheidene kinderen meerdere comorbiditeiten hadden). Voor 64 % van deze kinderen, waarvan werd gemeld dat ze comorbiditeiten hadden, werden geen specifieke of andere comorbiditeiten gespecificeerd [12].

Onder de 1 - 2 jaar oude kinderen met bevestigd RSV en reeds bestaande comorbiditeit in de SARI-surveillance, leed 13,2 % (95 % BI 5,9 % - 30,3 %) aan een chronische ademhalingsziekte buiten astma, 13,9 % (95 % BI 2,8 % - 27,2 %) aan een immunologische aandoening, 1,3 % (95 % BI 0% - 4,0 %) aan een cardiovasculaire aandoening, 1,3 % (95 % BI 0 % - 4,0 %) aan nieraandoeningen, 9,2 % (95 % BI 2,5 % - 15,6 %) aan neuromusculaire

aandoeningen en 10,5 % (95 % BI 3,3 % – 17,7 %) aan astma (deze percentages sluiten elkaar niet uit, aangezien verscheidene kinderen meerdere comorbiditeiten hadden).

Onder de 2 - 4 jaar oude kinderen met bevestigd RSV en reeds bestaande comorbiditeit in de SARI-surveillance, leed 18,2 % (95 % BI 7,1 % – 29,3 %) aan een chronische ademhalingsziekte buiten astma, 15,9 % (95 % BI 4,7 % – 27,2 %) aan een immunologische aandoening, 6,8 % (95 % BI 0 % – 14,9 %) aan een cardiovasculaire aandoening, 2,3 % (95 % BI 0 % – 7,0 %) aan nieraandoeningen, 2,2 % (95 % BI 0 % – 7,0 %) aan diabetes, 9,1 % (95 % BI 0 % – 18,4 %) aan neuromusculaire aandoeningen en 22,4 % (95 % BI 9,4 % – 36,0 %) aan astma (deze percentages sluiten elkaar niet uit, aangezien meerdere kinderen meer dan 1 comorbiditeit hadden). Voor 30 % van deze kinderen, waarvan werd gemeld dat ze comorbiditeiten hadden, werden geen specifieke of andere comorbiditeiten gespecificeerd [12].

### 1.3 Ernst van de ziekte (Sciensano)

Ademnood en ademhalingsfalen zijn veel voorkomende complicaties van een RSV-infectie bij jonge kinderen en zijn een veel voorkomende oorzaak van ziekenhuisopnames. Volgens de systematische analyse van Li et al [10] werd de ziekenhuisopname met hypoxemie van RSV-gerelateerde LRTI's geschat op 8,9 (95 % UR 2,8 - 20,8) per 1 000 kinderen jonger dan 1 jaar en 0,6 (95 % UR 0,1 - 1,6) per 1 000 kinderen van 1 - 4 jaar. De verhouding RSV-gerelateerde LRTI-ziekenhuisopnames voor LRTI met borstwandintrekkingen werd geschat op 9,0 (4,8 - 17,0) per 1 000 kinderen jonger dan 1 jaar en 3,1 (1,7 - 5,5) per 1 000 kinderen jonger dan 5 jaar. De geboortecohortstudie RESCEU rapporteert opname op intensieve zorgen in 5,5 % van de RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames en 0,09% van het totale cohort [11].

De resultaten van de Belgische SARI-surveillance bevestigen deze bevindingen: bij kinderen jonger dan 2 jaar die door RSV in het ziekenhuis worden opgenomen, moet 4,8 % (95 % BI 3,3 % - 6,3 %) op intensieve zorgen worden opgenomen en moet 2,4 % (95 % BI 1,3 - 3,4 %) invasief mechanisch worden beademd. Van de kinderen van 2 - 4 jaar die in het ziekenhuis worden opgenomen voor RSV, moet 3,6 % (95 % BI 0,2 % - 7,0 %) worden opgenomen op intensieve zorgen en moet 3,0 % (95 % BI 0 - 5,9 %) invasief mechanisch worden beademd [12].

Als we deze bevindingen extrapoleren naar de Belgische populatie van kinderen jonger dan 2 jaar, komt dit neer op een jaarlijks totaal van ongeveer 1 100 kinderen gehospitaliseerd omwille van RSV die lijden aan hypoxemie, 1 200 kinderen met borstwandontsteking, 500 kinderen die *Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome* ontwikkelen, 130 kinderen die opgenomen worden op intensieve zorgen en 65 kinderen die invasieve mechanische ventilatie nodig hebben (waarvan ongeveer 25 met reeds bestaande comorbiditeit).

Bovendien zijn er ook oudere kinderen van 2 tot 4 jaar betrokken want er worden jaarlijks ongeveer 200 kinderen gehospitaliseerd voor RSV die lijden aan hypoxemie, 600 kinderen met borstwandontsteking, 90 kinderen die *Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome* ontwikkelen, 20 kinderen die opgenomen worden op intensieve zorgen en 17 kinderen die invasieve mechanische ventilatie nodig hebben (waarvan ongeveer 8 met reeds bestaande comorbiditeit).

In zeldzame gevallen kan een kind overlijden als gevolg van de RSV-infectie. Volgens Li et al [10] wordt de *in-hospital* CFR van RSV-gerelateerde acute LRTI geschat op respectievelijk 0,1 % (95 % UR 0,1 - 0,3) bij kinderen jonger dan 1 jaar, 0,2 % (95 % UR 0,1 - 0,4) bij kinderen van 1 - 4 jaar en 0,1 % (95 % UR 0,1 - 0,2) bij kinderen jonger dan 5 jaar. Niet-gepubliceerde gegevens van de Belgische SARI-surveillance uit de periode 2012 - 2023 over 911 ziekenhuisopnames voor acute LRTI met bevestigde RSV, ondersteunen de grootteorde van deze *in-hospital* CFR: 0,1 % (95 % UR 0 - 0,4 %) bij kinderen jonger dan 2 jaar en 0% bij kinderen van 2 - 4 jaar [12].

Het aandeel aan RSV toe te schrijven sterfgevallen in sterfgevallen door alle oorzaken (wanneer aan RSV toe te schrijven sterfte wordt gedefinieerd als RSV ergens in de causale keten van overlijden) in landen met een hoog inkomen werd geschat op 1,4 % (95 % UR 1,0 - 2,0) bij kinderen jonger dan 1 jaar, 1,3 % (95 % UR 1,0 - 1,8) bij kinderen van 1 - 4 jaar en 1,4 % (95 % UR 1,0 - 2,0) bij kinderen jonger dan 5 jaar [10].

Geëxtrapoleerd naar de Belgische bevolking komt dit overeen met jaarlijks 5 RSV-gerelateerde sterfgevallen (waarvan 3 in het ziekenhuis) bij kinderen jonger dan 2 jaar en 1 bijkomend RSV-gerelateerd sterfgeval bij kinderen van 2 - 4 jaar.

#### 1.4 Aanvaardbaarheid door de populatie

Volgens een recente enquête over de kennis van de ziekte RSV en de aanvaardbaarheid van nieuwe specifieke preventiemiddelen onder 244 zwangere vrouwen/toekomstige vaders en jonge ouders in Brussel, was 75 % op het eerste gezicht voorstander van een preventieve maatregel tegen RSV, terwijl 25 % tegen was of twijfelde. Hoewel 90 % al had gehoord over bronchiolitisinfectie, wist minder dan de helft dat dit gerelateerd was aan het RSV-virus [Blumental et al, manuscript in behandeling]. Bijna 20 % van hen had een familielid dat al in het ziekenhuis was opgenomen vanwege bronchiolitis. Na het lezen van een erg korte informatieve tekst over RSV verklaarde 89 % voorstander te zijn van het invoeren van preventie, terwijl 11 % nog steeds tegen was of twijfelde. Van de voorstanders zei 100 % bereid te zijn om een nieuw vaccin te krijgen tijdens de zwangerschap als dit wordt aanbevolen en voor 60 % van hen was de mogelijkheid van gelijktijdige toediening met andere injecties niet van belang. Op de vraag naar de voorkeur tussen een vaccin voor de moeder en een injectie met antilichamen voor de baby, antwoordde 36 % dat het hen niet uitmaakte zodra dit wordt aanbevolen door het nationale schema en/of door hun gezondheidswerkers. Deze resultaten komen overeen met twee eerdere onderzoeken gepubliceerd in de periode voor de COVID-19-pandemie, hoewel 20 % van de ouders zei dat de pandemie hun huidige houding ten opzichte van vaccinatie negatief had beïnvloed [24, 25]. Er wordt nu verder onderzoek gedaan naar de mening van gynaecologen en verloskundigen en naar manieren om de naleving van het vaccinatieprogramma voor moeders in het algemeen te verbeteren.

## 2 Vaccin

Voor een volledige beschrijving verwijzen we naar de *European Public Assessment Reports* (EPAR) die gepubliceerd zijn op de [EMA-website](#), [FAGG/AFMPS-website](#) of [CBIP/BCFI-website](#).

### 2.1 Abrysvo®

Abrysvo is goedgekeurd voor:

- Passieve bescherming tegen LRTI veroorzaakt door RSV bij zuigelingen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 6 maanden door immunisatie tijdens de zwangerschap.
- Actieve immunisatie van personen vanaf 60 jaar ter preventie van LRTI veroorzaakt door RSV.

Dit advies heeft alleen betrekking op maternale vaccinatie met Abrysvo® met als doel kinderen te beschermen. DeHGR heeft in september 2023 al een andere aanbeveling gedaan over RSV-vaccinatie bij volwassen patiënten [26].

#### 2.1.1 Type vaccin

Abrysvo® is een bivalent vaccin op basis van RSV prefusie F-eiwit. Het bevat 120 µg gestabiliseerde prefusie RSV F glycoproteïne van RSV A- en RSV B-stammen (60 µg van elk) in een gelyofiliseerde toedieningsvorm voor reconstitutie. Er is geen hulpstof.

## 2.1.2 Vaccinwerkzaamheid en bewijskwaliteit ([KCE rapport](#))

### MATISSE-studie [27]

Het vaccin is door EMA goedgekeurd voor gebruik bij zwangere personen tussen week 24 en 36 van de zwangerschap op basis van de resultaten van het MATISSE-onderzoek.

De belangrijkste kenmerken van de proef staan in de tabel hieronder. In dit dubbelblinde fase 3-onderzoek ontvingen 3 682 deelnemende moeders een vaccin en 3 676 een placebo. Ernstige RSV-gerelateerde aandoeningen van de lagere luchtwegen bij zuigelingen werden geëvalueerd op 90, 120, 150 en 180 dagen na de geboorte.

**Tabel: PICO van MATISSE studie**

<b>Patiënten</b>	<p>a. <b>Inclusiecriteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Deelnemende moeders:</b> gezonde zwangere vrouwen van 18 tot 40 jaar of jonger; zwangerschapsduur 24 tot 36 weken (WG) op de dag van de geplande injectie. Geruststellende echo in het tweede trimester.</li><li>○ <b>Deelnemende zuigelingen:</b> zuigelingen die geboren zijn uit deelnemende moeders die het onderzoeksproduct ten minste 14 dagen voor de geboorte kregen.</li></ul> <p>b. <b>Exclusiecriteria:</b> voorgeschiedenis van ernstige bijwerking van een vaccin of vaccinbestanddeel, ernstige ziekte van de zwangere vrouw of van de foetus, zwangerschapskwestie van in-vitrofertilisatie, zwangerschapscomplicaties of -afwijkingen op het moment van toestemming. Andere uitsluitingscriteria staan vermeld in voetnoot<sup>2</sup></p> <p><b>Deelnemende zuigelingen:</b> die een RSV-monoklonaal antilichaam krijgen, zwangerschap met ernstige protocolschendingen, transfusie van meer dan 20 ml/kg bloedproducten vóór 180 levensdagen.</p> <p>De demografische en klinische kenmerken van de deelnemende moeders waren gelijk verdeeld over de interventie- en controlegroep. 64 % was blank, 20 % zwart en 12 % Aziatisch. De mediane leeftijd was 29 jaar (14 tot 47), het mediane aantal zwangerschapsweken bij injectie was 31,3 weken (24 tot 36,9).</p> <p>De kenmerken en verloskundige uitkomsten van de deelnemende zuigelingen waren gelijk verdeeld over de interventie- en controlegroep. 51 % was mannelijk en 94 % was voldragen geboren.</p>
<b>Interventie</b>	De deelnemende moeders (n = 3 682) werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 aan één intramusculaire injectie van RSVpreF-vaccin zonder adjuvans in een dosis van 120 µg (met 60 µg RSV A- en RSV B-antigenen).
<b>Vergelijkingen</b>	Placebo (n = 3 676).
<b>Resultaten</b>	<p>a. <b>Eerste primair eindpunt: ernstige RSV-gerelateerde aandoening van de lagere luchtwegen bij zuigelingen die medische ondersteuning vereist.</b> Dit werd gedefinieerd als een medisch bezoek voor <i>Respiratory Tract Infection</i> (RTI) en een RSV RT-PCR-positief testresultaat en ten minste één van de volgende: snelle ademhaling<sup>3</sup>, SpO2 &lt; 93 %, canule met hoge nasale flow of mechanische beademing, opname op intensieve zorgen gedurende meer dan 4 uur, bewusteloos kind, geëvalueerd op 90, 120, 150 en 180 dagen na de geboorte.</p> <p>b. <b>Tweede primair eindpunt: RSV-gerelateerde aandoening van de lagere luchtwegen bij zuigelingen die medische ondersteuning vereist.</b> Dit werd gedefinieerd als een medisch bezoek voor <i>Respiratory Tract Infection</i> (RTI) en een</p>

<sup>2</sup> Deelnemers werden uitgesloten als ze een van de volgende medische aandoeningen hadden: eerdere zwangerschappen met vroeggeboorte bij 34 WG of minder, eerdere doodgeboorte of neonatale sterfte, eerdere baby met een genetische aandoening of een aangeboren afwijking, ziekten waarvoor immunosuppressieve medicatie nodig was, gebruik van de volgende geneesmiddelen 28 dagen voorafgaand aan de toestemming: monoklonale antilichamen of systemische corticosteroïden gedurende meer dan 14 dagen, alcoholmisbruik of gebruik van illegale drugs, bloedingsdiathese, ontvangst van bloed/plasmaproducten of immunoglobulinen binnen 60 dagen na toediening van het onderzoeksproduct, of geplande ontvangst via de bevalling, ze werden uitgesloten als ze al een gelicentieerd of onderzocht RSV-vaccin hadden ontvangen of als dit gepland was tijdens deelname aan het onderzoek.

<sup>3</sup> RR hoger dan of gelijk aan 60 spm bij een leeftijd < 2 maanden, hoger dan of gelijk aan 50 spm bij een leeftijd van 2 tot minder dan 12 maanden, of gelijk aan of hoger dan 40 spm bij een leeftijd van 1 tot 2 jaar.

	RSV RT-PCR-positief testresultaat en ten minste een van de volgende: snelle ademhaling <sup>4</sup> , SpO <sub>2</sub> < 93 %, borstwandintrekking, geëvalueerd op 90, 120, 150 en 180 dagen na de geboorte.
	c. <b>Secundaire eindpunten:</b> RSV-gerelateerde luchtweginfectie die medische ondersteuning vereist; RSV-gerelateerde ziekenhuisopname infectie van de lagere luchtwegen die medische ondersteuning vereist, ongeacht de oorzaak.
	d. <b>De veiligheid</b> werd gemeten bij 7 357 deelnemende moeders en 7 126 deelnemende zuigelingen. Eindpunten waren bij <b>de deelnemende moeders</b> reactogeniciteit en ongewenste nevenwerkingen (vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot 6 maanden na de bevalling) en bij <b>de deelnemende zuigelingen</b> ongewenste nevenwerkingen en nieuw gediagnosticeerde chronische medische aandoeningen (ongewenste voorvallen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 1 maand, chronische medische aandoeningen vanaf de geboorte tot 12 maanden - 24 maanden indien ingeschreven in het eerste onderzoeksjaar).
<b>Instelling</b>	77 % van de patiënten was afkomstig uit: de VS (n = 3 353); Zuid-Afrika (n = 964); Argentinië (n = 914); Japan (n = 462); overige: Taiwan, Spanje, Gambia, Nederland, Chili, Finland, Nieuw-Zeeland, Filippijnen, Mexico, Brazilië, Denemarken, Canada, Australië, Republiek Korea.
<b>Duur</b>	Inclusie van deelnemende moeders tussen 17 juni 2020 en 2 oktober 2022. Deelnemende zuigelingen: 96 % voltooide de 1 maand opvolging, 79 % voltooide de 6 maanden opvolging en 46 % de 12 maanden opvolging.
<b>Analyse</b>	<u>Dit is een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse.</u> De commissie voor gegevenscontrole adviseerde de studie te stoppen vanwege de effectiviteit. De primaire effectiviteitsanalyse werd per protocol uitgevoerd bij de in aanmerking komende deelnemende zuigelingen. Ontbrekende laboratoriumresultaten werden onderworpen aan een gevoeligheidsanalyse. Ontbrekende waarden werden niet geïmputeerd voor de veiligheidseindpunten. De werkzaamheid van het vaccin werd geschat met behulp van de binomiale verdeling van het aantal ziektegevallen in de RSV-vaccingroep en het totale aantal ziektegevallen in beide groepen. De waarschijnlijkheid van dekking van het primaire eindpunt voor betrouwbaarheidsintervallen was 99,5 % op 90 dagen (functie <i>alfa-spending</i> en Bonferroni-procedure) en 97,58 % op latere intervallen (tweezijdig alfa-niveau van 0,0483 en Bonferroni-procedure).

### Resultaten van het MATISSE-onderzoek

Uitkomst	Interventie (N = 3 495)	Controle (N = 3 480)	Werkzaamheid vaccin (99,5 of 97,58 % BI)	Absoluut risicoverschil 95 % BI	NNV (95 % BI)
	n (%)	n (%)			
Ernstige MA-RSV-LRTI binnen 90 dagen	6 (0,2)	33 (0,9)	81,8 (40,6 - 96,3)	0,8 (0,4 - 1,1)	129 (89 - 234)
Ernstige MA-RSV-LRTI binnen 120 dagen	12 (0,3)	46 (1,3)	73,9 (45,6 - 88,8)	1 (0,5 - 1,4)	102 (71 - 181)
Ernstige MA-RSV-LRTI binnen 150 dagen	16 (0,5)	55 (1,6)	70,9 (44,5 - 85,9)	1,1 (0,6 - 1,6)	89 (63 - 153)
Ernstige MA-RSV-LRTI binnen 180 dagen	19 (0,5)	62 (1,8)	69,4 (44,3 - 84,1)	1,2 (0,7 - 1,7)	81 (57 - 136)

<sup>4</sup> RR hoger dan of gelijk aan 7 spm bij een leeftijd < 2 maanden, hoger dan of gelijk aan 60 spm bij een leeftijd van 2 tot minder dan 12 maanden, of gelijk aan of hoger dan 50 spm bij een leeftijd van 1 tot 2 jaar.



<b>MA-RSV-LRTI binnen 90 dagen</b>	24 (0,7)	56 (1,6)	57,1 (14,7 - 79,8)	0,9 (0,4 - 1,4)	108 (70 - 236)
<b>MA-RSV-LRTI binnen 120 dagen</b>	35 (1)	81 (2,3)	56,8 (31,2 - 73,5)	1,3 (0,8 - 1,9)	75 (52 - 138)
<b>MA-RSV-LRTI binnen 150 dagen</b>	47 (1,3)	99 (2,8)	52,5 (28,7 - 68,9)	1,5 (0,8 - 2,1)	67 (47 - 121)
<b>MA-RSV-LRTI binnen 180 dagen</b>	57 (1,6)	117 (3,4)	51,3 (29,4 - 66,8)	1,7 (1 - 2,5)	58 (41 - 100)
<b>Secundaire uitkomsten</b>					
<b>MA-RSV-TRI binnen 90 dagen</b>	67 (1,9)	110 (3,2)	39,1 (16,7 - 55,7)	1,3 (0,5 - 1,9)	80 (50 - 197)
<b>RSV-gerelateerde ziekenhuisopname binnen 90 dagen</b>	10 (0,3)	31 (0,9)	67,7 (15,9 - 89,5)	0,6 (0,2 - 1,0)	165 (104 - 407)
<b>MA-LRTI van een oorzaak binnen 90 dagen</b>	186 (5,3)	200 (5,7)	7 (-22,3 - 29,3)	0,4 (-0,5 - 1,5)	-

MA-RSV-LRTI: medisch begeleide RSV-gerelateerde infectie van de onderste luchtwegen; MA-RSV-TRI: medisch begeleid; NNV: aantal te vaccineren personen; RSV-gerelateerde infectie van de onderste luchtwegen.

De analyse werd beoordeeld als zijnde van goede kwaliteit, met een laag risico op vertekening. De werkzaamheid van het vaccin voor ernstige RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen waarvoor medische ondersteuning vereist is varieert van 81,8 % (99,5 % BI: 40,6; 87,1) binnen 90 levensdagen tot 69,4 % (97,6 % BI: 44,3; 84,1) binnen 180 levensdagen. Met deze uitkomst werd voldaan aan het vooraf gedefinieerde criterium voor werkzaamheid van het vaccin (ondergrens 99,5 % BI > 20 %). De werkzaamheid van het vaccin nam snel af, van 82 % op 90 dagen tot 69 % op dag 180 voor ernstige MA-RSV-LRTI.

De werkzaamheid van het vaccin voor RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen waarvoor medische ondersteuning vereist is voldeed niet aan het criterium voor werkzaamheid van het vaccin na 90 dagen.

De puntschattingen van alle primaire en secundaire resultaten (met uitzondering van MA-LRTI of enige oorzaak na 90 dagen leven) waren in het voordeel van de interventie.

Belangrijk om op te merken is dat het onderzoek werd uitgevoerd tijdens de COVID-19 pandemie en dat RSV-gerelateerde LRTI in deze context slechts 22 % van de medisch begeleide LRTI's uitmaakte, terwijl in pre-pandemische studies RSV de meest voorkomende ziekteverwekker was in gebieden waar pneumokokkenvaccinatie werd gebruikt, verantwoordelijk voor 50 – 80 % van de ziekenhuisopnames voor bronchiolitis. Het aantal benodigde vaccinaties (NNV) moet worden berekend.

De frequentie van SAE's bij moeders en zuigelingen was vergelijkbaar tussen de vaccin- en controlegroep. Er was één RSV-gerelateerde kindersterfte in de placebogroep.

### Bewijskwaliteit

De GRADE-methodologie werd gebruikt om het bewijs voor de werkzaamheid van vaccins te beoordelen. De bewijskwaliteit werd als hoog beoordeeld. Twee aspecten vereisten echter meer discussie. In de eerste plaats varieerde de werkzaamheid van het vaccin voor medisch begeleide ernstige RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen van 81,8 % (99,5 %

BI: 40,6; 87,1) binnen 90 levensdagen tot 69,4 % (97,6 % BI: 44,3; 84,1) binnen 180 levensdagen. De betrouwbaarheidsintervallen zijn groot en volgens de GRADE-methodologie zou de bewijskwaliteit met één graad verlaagd kunnen worden. We zijn echter van mening dat de meeste artsen nog steeds geneigd zouden zijn om zwangere vrouwen te vaccineren, zelfs als de werkelijke werkzaamheid zou overeenkomen met de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval. Daarom is het niet relevant om de kwaliteit te verlagen omwille van imprecisie en kan de bewijskracht als hoog worden beschouwd. De discussie hierover is minder eenduidig voor RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames na 90 dagen (VE = 67,7 %; 99 % BI: 15,9 - 89,5) en 180 dagen (VE = 56,8 %; 99 % BI: 10,1 - 80,7). Voor deze uitkomst lijkt het verlagen van het bewijs met één graad voor imprecisie gerechtvaardigd. Ten tweede komen de voorgestelde resultaten uit een interimanalyse van een enkel onderzoek en is aangetoond dat een dergelijke analyse positievere resultaten kan vertonen dan worden waargenomen in latere onderzoeken of in de praktijk. Men kan overwegen om de bewijskwaliteit met één niveau te verlagen (matige kwaliteit), totdat de definitieve robuuste resultaten zijn gepubliceerd.

### 2.1.3 Doserings en toediening

Volgens het EMA moet één enkele dosis van 0,5 ml worden toegediend tussen week 24 en 36 van de zwangerschap, maar de HGR beveelt een kleiner venster van 28 tot 36 weken zwangerschap aan als voorkeursvenster voor vaccinatie.

### 2.1.4 Bijwerkingen

Bij vrouwen die 24 - 36 weken zwanger zijn, zijn de meest gemelde bijwerkingen licht tot matig (pijn op de vaccinatieplaats (41 %), hoofdpijn (31 %) en myalgie (27 %)) en verdwijnen ze binnen 2 - 3 dagen nadat ze zijn begonnen.

Er werd geen significant veiligheidssignaal gedetecteerd in de **Matisse-studie**, noch bij deelnemende moeders, noch bij deelnemende zuigelingen. De frequentie van AE's bij de deelnemende moeders binnen een maand na de injectie bedroeg 13,8 % in de vaccingroep en 13,1 % in de controlegroep. De frequentie van AE's bij de deelnemende zuigelingen binnen de eerste levensmaand bedroeg 37,1 % in de vaccingroep en 34,5 % in de controlegroep. Deelnemende moeders hadden een hogere frequentie van gerapporteerde spierpijn en hoofdpijn (27 % in de vaccinopulatie versus 17 % in de controlegroep).

De frequentie van SAE's bij deelnemende moeders binnen 6 maanden na de bevalling is volgens het rapport vergelijkbaar tussen de vaccin- en controlegroep, de meest voorkomende SAE was pre-eclampsie (1,8 % in de vaccingroep en 1,6 % in de controlegroep). Eén moedersterfte in de vaccingroep was het gevolg van een obstetrische bloeding en werd beoordeeld als niet gerelateerd aan het vaccin. Vroeggeboorte was 0,8 % in de vaccingroep en 0,6 % in de controlegroep. Er werd vastgesteld dat 4 SAE's in de vaccingroep en 1 in de controlegroep verband hielden met de injectie.

De frequentie van SAE's bij zuigelingen was vergelijkbaar tussen de vaccin- en controlegroep. Geen enkel geval werd beoordeeld als gerelateerd aan de injectie. Er waren in totaal 17 sterfgevallen onder kinderen, 5 in de vaccingroep en 12 in de placebogroep.

De gepubliceerde resultaten van Pfizer toonden een overmaat aan vroeggeboorten in de gevaccineerde groep, beperkt tot de studielocaties in landen met een hoger middeninkomen (UMIC), meer specifiek in Zuid-Afrika en Brazilië. Verder onderzoek toonde aan dat de zwangerschapsduur bij vaccinatie vergelijkbaar was tussen de 2 inkomenssituaties en dat dit waarschijnlijk niet de reden was voor het waargenomen verschil in vroeggeboorten. Verdere grafieken van de zwangerschapsduur bij vaccinatie ten opzichte van de zwangerschapsduur

bij de geboorte, gestratificeerd naar inkomenssituatie, lieten geen verband zien tussen het tijdstip van de vaccinatie en prematuriteit.

De HGR is relatief gerustgesteld dat er in hoge inkomenslanden geen duidelijke toename van de vroeggeboorten is na toediening van Abrysvo tijdens de zwangerschap. Er is geen volledig inzicht in de oorzaak van het signaal in UMIC-instellingen en of dit werd veroorzaakt door gegevens van Zuid-Afrika alleen of van Zuid-Afrika en Brazilië. Er werd geen verschil in neonatale sterfte waargenomen tussen de vaccin- en controlegroep en het sterftcijfer lag in realiteit lager in de vaccingroep vergeleken met de controlegroep. Mogelijk kan vaccinatie op een later moment van de zwangerschap potentiële risico's op vroeggeboorte verminderen.

### 2.1.5 Gelijktijdige toediening

Abrysvo kan **gelijktijdig worden toegediend met het seizoensgebonden influenzavaccin**, maar er wordt een **minimuminterval van twee weken aanbevolen** tussen de toediening van Abrysvo en de toediening van een Tdap-vaccin (tetanus, difterie en acellulair kinkhoest, aanbevolen in België voor alle zwangere vrouwen tussen 24 - 32 weken van de zwangerschap, zie advies 8754). Er waren geen veiligheidsproblemen wanneer Abrysvo gelijktijdig werd toegediend met Tdap bij gezonde niet-zwangere vrouwen. Maar terwijl de immunoresponsen op RSV A, RSV B, difterie en tetanus bij gelijktijdige toediening niet inferieur waren aan die na afzonderlijke toediening, waren de immunoresponsen op de kinkhoestcomponenten lager bij gelijktijdige toediening in vergelijking met afzonderlijke toediening en voldeden ze niet aan de criteria voor non-inferioriteit. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Abrysvo en COVID 19-vaccin, noch hebben we immunogeniciteitsgegevens wanneer Abrysvo gelijktijdig wordt toegediend met het influenzavaccin (alleen veiligheidsgegevens gepubliceerd). Verdere gegevens over gelijktijdige toediening van Abrysvo met andere vaccins zullen van belang zijn.

## 3 Monoklonale antilichamen

Voor een volledige beschrijving verwijzen we naar de *European Public Assessment Reports* (EPAR) die gepubliceerd zijn op de [EMA-website](#), [FAGG/AFMPS-website](#) of [CBIP/BCFI-website](#).

### 3.1 Palivizumab (Synagis®)

Palivizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam, gericht tegen een epitooop in de A-antigene plaats van het fusie-eiwit van RSV. Het heeft een krachtige neutraliserende en fusieremmende werking tegen subtype A- en B-stammen van RSV.

Het product kreeg de eerste toelating in augustus 1999.

Op basis van de SMC is Synagis geïndiceerd voor de preventie van ernstige aandoeningen van de lagere luchtwegen waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is en die worden veroorzaakt door RSV bij kinderen met een verhoogd risico op ziekte te gevolge van RSV:

- Kinderen geboren na 35 weken zwangerschap of minder en jonger dan 6 maanden bij het begin van het RSV-seizoen.
- Kinderen jonger dan 2 jaar die in de afgelopen 6 maanden behandeld moesten worden voor bronchopulmonale dysplasie.
- Kinderen jonger dan 2 jaar met hemodynamisch significante congenitale hartafwijkingen.

Niettemin wordt Synagis in België terugbetaald onder bepaalde meer beperkende voorwaarden (zie Tabel 2)

### 3.1.1 *Posologie en wijze van toediening*

De aanbevolen dosis palivizumab bedraagt 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per maand toegediend tijdens verwachte periodes van verhoogde RSV circulatie in de gemeenschap (oktober tot maart). Het product wordt vergoed voor maximaal 5 injecties. Bij premature kinderen wordt de eerste injectie gegeven voor het verlaten van het ziekenhuis.

Palivizumab wordt intramusculair toegediend, bij voorkeur in de anterolaterale zijde van de dij. De bilspier mag niet routinematig worden gebruikt als injectieplaats vanwege het risico op beschadiging van de heupzenuw. De injectie moet worden gegeven met een standaard aseptische techniek.

### 3.1.2 *Bijwerkingen*

De ernstigste bijwerkingen van palivizumab zijn anafylaxie en andere acute overgevoeligheidsreacties. Vaak voorkomende bijwerkingen van palivizumab zijn koorts, huiduitslag en reacties op de injectieplaats.

## 3.2 Nirsevimab (Beyfortus®)

Beyfortus® is geïndiceerd voor de preventie van aandoeningen ten gevolge van RSV ter hoogte van de onderste luchtwegen bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen. Beyfortus® dient te worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

### 3.2.1 *Posologie en wijze van toediening*

De aanbevolen dosis is een eenmalige dosis van 50 mg, intramusculair toegediend voor zuigelingen met een lichaamsgewicht van < 5 kg en een eenmalige dosis van 100 mg, intramusculair toegediend voor zuigelingen met een lichaamsgewicht van ≥ 5 kg.

Beyfortus® moet worden toegediend vóór het begin van het RSV-seizoen of bij de geboorte voor zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren.

Dosering bij zuigelingen met een lichaamsgewicht van 1,0 kg tot < 1,6 kg is gebaseerd op extrapolatie, er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Blootstelling bij kinderen < 1 kg zal naar verwachting een hogere blootstelling opleveren dan bij kinderen die meer wegen. De voordelen en risico's van het gebruik van nirsevimab bij kinderen < 1 kg moeten zorgvuldig worden afgewogen.

Het wordt intramusculair toegediend, bij voorkeur in de anterolaterale zijde van de dij. De bilspier mag niet routinematig worden gebruikt als injectieplaats vanwege het risico op beschadiging van de heupzenuw.

Voor de volledige beschrijving verwijzen we naar het [EPAR](#).

### 3.2.2 *Gelijktijdige toediening met vaccins*

Aangezien nirsevimab een monoklonaal antilichaam is, een passieve immunisatie specifiek voor RSV, wordt niet verwacht dat het de actieve immuunrespons op gelijktijdig toegediende vaccins verstoort. Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening met vaccins. In klinische onderzoeken waarbij nirsevimab werd toegediend met routinematige kindervaccins, was het veiligheids- en reactogeniciteitsprofiel van het samen toegediende regime vergelijkbaar met

dat van kindervaccins die alleen werden gegeven. Nirsevimab mag daarom gelijktijdig met kindervaccins worden gegeven. Nirsevimab mag niet worden gemengd met een vaccin in dezelfde spuit of injectieflacon. Wanneer ze gelijktijdig met injecteerbare vaccins worden toegediend, moeten ze met aparte spuiten en op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

### 3.2.3 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking was huiduitslag (0,7 %) binnen 14 dagen na de injectie. De meeste gevallen waren mild tot matig in intensiteit. Daarnaast werden pyrexie en reacties op de injectieplaats gemeld met een percentage van respectievelijk 0,5 % en 0,3 % binnen 7 dagen na de injectie. De reacties op de injectieplaats waren niet ernstig.

In de Nirsevimab NCT02878330-studie (zie [KCE rapport](#)) waren de bijwerkingen van graad 3 of hoger vergelijkbaar in de twee groepen, de onderzoeker was van mening dat geen van beide gerelateerd was aan het onderzoeksproduct. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 11,2 % (108 van 968) van de deelnemers die nirsevimab kregen en bij 16,9 % (81 van 479) van de deelnemers die een placebo kregen. Vijf sterfgevallen deden zich voor tot en met dag 361 (twee sterfgevallen in de nirsevimab-groep en drie in de placebogroep), geen enkel sterfgeval was te wijten aan RSV of werd door de onderzoeker beschouwd als gerelateerd aan nirsevimab of placebo. In de nirsevimabgroep werd 1 sterfgeval op dag 97 veroorzaakt door eerder niet gediagnosticeerde pulmonaal-veneuze stenose en 1 sterfgeval met onbekende oorzaak trad op dag 123 op. In de placebogroep werd 1 sterfgeval op dag 343 veroorzaakt door pericardiale effusie en waren 2 sterfgevallen (op dag 26 en 109) te wijten aan een longontsteking. Vijf deelnemers hadden een opname op intensieve zorgen nodig, allemaal in de placebogroep.

In het Melody-onderzoek [28, 29](zie [KCE-rapport](#)) werden bijwerkingen met betrekking tot nirsevimab of placebo gemeld bij 1,3 % van de nirsevimab-ontvangers en 1,5 % van de placebo-ontvangers tot 360 dagen na injectie. Bijwerkingen van graad 3 of hoger waren vergelijkbaar in de twee groepen. Vier bijwerkingen van speciaal belang werden gemeld in de nirsevimabgroep: een maculopapulaire huiduitslag van graad 1 gemeld bij 2 deelnemers (studiedag 1), een papuleuze huiduitslag van graad 1 bij 1 deelnemer (studiedag 1) en een erythemateuze maculaire huiduitslag van graad 3 (studiedag 7, 6 dagen na de dosis). Er werd geen anafylaxie of andere ernstige overgevoeligheid gemeld. Tot en met dag 361 waren er vier sterfgevallen, allemaal bij ontvangers van nirsevimab. Eén sterfgeval met onbekende oorzaak deed zich voor op dag 140, twee sterfgevallen (op dagen 143 en 338) werden toegeschreven aan gastro-enteritis bij zuigelingen die daarvoor niet naar een gezondheidsinstelling werden gebracht, één sterfgeval deed zich voor na een schedelbasisfractuur na een verkeersongeval.

### 3.2.4 Impact op lange termijn

De bescherming die nirsevimab biedt, is monoklonaal, vergeleken met vaccinatie via de moeder die een eerder polyklonale immunisatie biedt. Zorgwekkend is daarom de mogelijkheid van het ontstaan van ontsnappingsvarianten die resistentie verwerven onder de selectieve druk van een mAb met verlengde halfwaardetijd die gericht is op afzonderlijke epitopen. Tot nu toe zijn palivizumab-resistente stammen zeer zeldzaam, met resistentie gerapporteerd in slechts 5 % van de kinderen die werden opgenomen in het ziekenhuis met een doorbraak RSV-infectie ondanks het ontvangen van palivizumab profylaxe [30, 31]. Genomische surveillance van circulerende RSV-stammen zou echter van het grootste belang zijn om het ontstaan van mutaties en resistenties te volgen zodra het gebruik van monoklonale antilichamen wordt uitgebreid naar een groter deel van de pediatrische populatie.

Een andere bezorgdheid is de mogelijke vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen (ADA's), die kunnen leiden tot min of meer ernstige immuuncomplexziekten of die de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen en het neutraliserend vermogen van mAb's kunnen verstoren [30]. Aanwezigheid van ADA's is gedetecteerd in een laag maar niet te verwaarlozen deel van de kinderen die geïmmuniseerd zijn met palivizumab en nirsevimab (6 % in fase 2b en 3 klinische onderzoeken met nirservimab), maar werd tot nu toe niet in verband gebracht met klinische bijwerkingen of verlies van werkzaamheid [28, 32]. Dit punt moet echter zorgvuldig worden opgevolgd in geïmmuniseerde cohorten, vooral bij degenen die twee seizoenen na elkaar nirsevimab kregen.

### 3.2.5 Vaccinwerkzaamheid en bewijskwaliteit ([KCE rapport](#))

#### 3.2.5.1 Nirsevimab bij mid-en hoog prematuren

De Nirsevimab-studie (NCT02878330) is een 2:1 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder gezonde kinderen die prematuur geboren waren met een zwangerschapsduur van week 29 tot week 35 en die 1 jaar of jonger waren en hun eerste RSV-seizoen ingingen [32]. Deelnemers kregen één intramusculaire injectie van 50 mg nirsevimab of een placebo met een normale zoutoplossing gedurende een periode van 2 maanden vlak voor het RSV-seizoen.

#### PICO van Nirsevimab NCT02878330-studie

<b>Patiënten</b>	<p>a. <b>Inclusiecriteria:</b> premature kinderen geboren tussen 29 weken 0 dagen en 34 weken 6 dagen zwangerschapsduur; leeftijd: ≤ 1 jaar (≤ 8 maanden voor kinderen geboren in Europa); die hun eerste volledige RSV-seizoen ingaan.</p> <p>b. <b>Exclusiecriteria:</b> zuigelingen die volgens lokale of nationale richtlijnen palivizumab zouden moeten krijgen; andere uitsluitingscriteria staan vermeld in de voetnoot<sup>5</sup>.</p> <p>De gemiddelde zwangerschapsduur van de deelnemers was 33 weken; de gemiddelde leeftijd was 3,3 maanden; 72 % was blank; 48 % was van het vrouwelijke geslacht; de meerderheid (61 %) had een gewicht ≤ 5 kg. De demografische kenmerken waren in grote lijnen gelijk in de verschillende groepen. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de leeftijd van de proefpersoon bij randomisatie (d.w.z. &lt; 3 maanden, &gt; 3 tot &lt; 6 maanden, &gt; 6 maanden).</p>
<b>Interventie</b>	Deelnemers (n = 1 453) werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 2:1 aan één intramusculaire injectie met nirsevimab in een dosis van 50 mg.
<b>Vergelijkingen</b>	Placebo
<b>Resultaten</b>	a. <b>Primair eindpunt: incidentie van medisch begeleide RSV-bevestigde LRTI (klinisch en poliklinisch) tot 150 dagen na de dosis.</b> De diagnose RSV LRTI vereist een RSV-positief ademhalingsmonster door RT-PCR uitgevoerd in een centraal laboratorium EN een lichamelijk onderzoek dat wijst op betrokkenheid van de lagere luchtwegen (rhonchi, ruis, kraken of piepen) EN ten minste één indicator van klinische ernst <sup>6</sup> .

<sup>5</sup> Deelnemers werden uitgesloten bij een van de volgende aandoeningen: koorts (≥ 38.0 °C, ongeacht de route) of ziekte van de lagere luchtwegen binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie; acute ziekte (gedefinieerd als de aanwezigheid van matige of ernstige tekenen en symptomen) ten tijde van de randomisatie; actieve RSV-infectie (een kind met tekenen/symptomen van een luchtweginfectie moet een negatieve RSV-test afleggen) of bekende voorgeschiedenis van RSV-infectie; enige medicamenteuze behandeling (chronisch of anders) binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie (met enkele uitzonderingen); huidige of verwachte ontvangst van immunosuppressieve middelen waaronder steroïden; ontvangst van een onderzoeksgeneesmiddel; bekende nierfunctiestoornis; bekende leverfunctiestoornis waaronder bekende of vermoede actieve of chronische hepatitisinfectie; voorgeschiedenis van CLD/bronchopulmonale dysplasie; klinisch significante aangeboren afwijking van de luchtwegen; chronische epilepsieaanvallen of zich ontwikkelende of instabiele neurologische aandoening; aangeboren hartaandoening, behalve voor kinderen met ongecompliceerde CHD (bv. patent ductus arteriosus, klein septumdefect); voorgeschiedenis van een vermoedelijke of werkelijke acute levensbedreigende gebeurtenis; bekende immuundeficiëntie; moeder met HIV-infectie; bekende allergie; ontvangst van palivizumab of een ander monoklonaal RSV-antilichaam of RSV-vaccin; ontvangst van een monoklonaal of polykonaal antilichaam (bv. hepatitis B-immunoglobuline, intraveneus immunoglobuline), inclusief maternale RSV-vaccinatie.

<sup>6</sup> - Verhoogde ademhalingsfrequentie in rust (leeftijd: < 2 maanden, ≥ 60 ademhalingen/min; 2 - 6 maanden, ≥ 50 ademhalingen/min; > 6 maanden - 2 jaar, ≥ 40 ademhalingen/min), OF

- b. **Secundair eindpunt: ziekenhuisopname voor RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen na de dosis.** Een RSV-ziekenhuisopname wordt gedefinieerd als:
- Een ziekenhuisopname aan de luchtwegen met een positieve RSV-test binnen 2 dagen na ziekenhuisopname (primair), OF
  - Een nieuw begin van respiratoire symptomen bij een kind dat al in het ziekenhuis is opgenomen, met een objectieve maat voor verslechtering van de respiratoire status en een positieve RSV-test (nosocomiaal).
- c. **Exploratief eindpunt: incidentie van ziekenhuisopnames met extra zuurstof (ernstige RSV);** aantal opnames in ziekenhuizen en op intensieve zorgen (IC) en verblijfsduur.
- d. De veiligheid **werd gemeten bij 968 deelnemers tot 360 dagen na de dosis.**
- e. Bepaling van de **farmacokinetiek** van nirsevimab en de incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen.

<b>Instelling</b>	164 locaties in 23 landen op beide halfronden: 68 % van de deelnemers op het noordelijk halfrond (Bulgarije, Canada, Frankrijk, Hongarije, Italië, Polen, Russische Federatie, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk en Verenigde Staten) en 32 % op het zuidelijk halfrond (Argentinië, Australië, Brazilië, Chili, Nieuw-Zeeland en Zuid-Afrika). De steekproefgrootte was gericht op 99 % power om een relatieve risicovermindering van 70 % te detecteren. De incidentie in de placebogroep werd verondersteld 8 % te zijn.
<b>Duur</b>	Tussen november 2016 en december 2017 werden in totaal 1 453 deelnemers gerandomiseerd.
<b>Analyse</b>	Analyses van de werkzaamheid werden uitgevoerd in de " <i>intention-to-treat</i> "-populatie, veiligheidsanalyses waren gebaseerd op de " <i>as-treated</i> "-populatie. Er werd een hiërarchische benadering gebruikt; het secundaire eindpunt zou alleen worden getest als statistische significantie voor het primaire eindpunt werd aangetoond. Voor proefpersonen die geen voorval (RSV LRTI) hadden vóór beëindiging van deelname, werd hun voorvalstatus toegerekend op basis van het waargenomen aantal RSV LRTI's met placebo.

### Resultaten van Nirsevimab NCT02878330-studie

Uitkomst	Interventiegroep (N = 969)	Controlegroep (N = 484)	Werkzaamheid van het vaccin* (9 5% BI)	Absoluut risicoverschil** (95 % BI)	NNT (95 % BI)
Incidentie van medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen***	2,6 % (25)	9,5 % (46)	70,1 % ( 52,3; 81,2)	6,7 % (5,0; 7,7)	15 (13; 20)
Incidentie van ziekenhuisopnames voor RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen	0,8 % (8)	4,1% (20)	78,4% ( 51,9; 90,3)	3,2 % (2,1; 3,7)	31 (27; 48)
Incidentie van ernstige RSV (extra zuurstof)	0,4 % (4)	3,3 % (16)	87,5 % (62,9; 95,8)	2,9 % (2,1; 3,2)	34 (31; 48)
Mediane verblijfsduur in het ziekenhuis in dagen (min, max)	6,5 (3,14)	7,0 (2,20)	-	-	-
Bijwerkingen van graad 3 of hoger	8,0 % (77)	12,5 % (60)	-	-	-

- Hypoxemie (in kamerlucht - zuurstofsaturatie < 95 % op hoogtes ≤ 1 800 meter of < 92 % op hoogtes > 1 800 meter), OF  
- Klinische tekenen van een ernstige ademhalingsziekte (bv. acuut hypoxisch of ademhalingsfalen, nieuwe apneu, neusverbreiding, intercostale, subcostale of supraclaviculaire retracties, ronken) of uitdroging als gevolg van onvoldoende orale inname door ademnood (behoefte aan intraveneuze vloeistof).

\*: Werkzaamheid van het vaccingemeten door Poisson-regressie met robuuste variantie, zoals gerapporteerd in de paper; \*\*: Absoluut risicoverschil door ons berekend op basis van de werkzaamheid van het vaccin gerapporteerd in de paper; \*\*\*: een geval werd gedefinieerd als positief resultaat voor RSV in een real-time, reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction assay uitgevoerd in een centraal laboratorium, een lichamelijk onderzoek dat wijst op betrokkenheid van de onderste luchtwegen, en ten minste een indicator van klinische ernst BI: Betrouwbaarheidsinterval; LRTI: infectie van de lagere luchtwegen; NNT: aantal benodigde behandelbare personen; RSV: Respiratoir Syncytiaal Virus.

De studie had een laag risico op vertekening. De werkzaamheid van het vaccin was 70,1 % (95 % BI: 52,3; 81,2) tegen medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI en 78,4 % (95 % BI: 51,9; 90,3) tegen ziekenhuisopname voor RSV-bevestigde LRTI in de 150 dagen na toediening. De corresponderende NNT waren respectievelijk 15 (95 % BI: 13; 20) en 31 (95 % BI: 27; 48). De werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige RSV-infecties was 87,5 % (95 % BI: 62,9; 95,8).

### 3.2.5.2 Nirsevimab bij laat prematuren en voldragen kinderen

De MELODY-studie is een fase 3-studie waarin nirsevimab wordt geëvalueerd voor de preventie van RSV bij gezonde kinderen die laat prematuur ( $\geq$  week 35 zwangerschapsduur) of voldragen zijn geboren [28]. Op basis van de resultaten van de nirsevimab-studies NCT02878330 die een suboptimale blootstelling aan nirsevimab en een lagere werkzaamheid bij kinderen  $> 5$  kg lieten zien, kregen deelnemers één intramusculaire injectie met nirsevimab (met een dosis van 50 mg als ze minder dan 5 kg wogen of een dosis van 100 mg als ze  $\geq 5$  kg wogen) of placebo.

#### PICO van MELODY-studie

<b>Patiënten</b>	<p>a. <b>Inclusiecriteria:</b> kinderen die voldragen of laat prematuur geboren zijn (<math>\geq</math> week 35 zwangerschapsduur) en die hun eerste volledige RSV-seizoen ingaan.</p> <p>b. <b>Exclusiecriteria:</b> zuigelingen die volgens lokale of nationale richtlijnen palivizumab zouden moeten krijgen; andere uitsluitingscriteria staan vermeld in de voetnoot<sup>7</sup> en zijn nagenoeg identiek als die van de Nirsevimab-studie.</p> <p>86 % van de deelnemers had een zwangerschapsduur van <math>\geq 37</math> weken; de gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 2,6 maanden; 54 % was blank; 48 % was van het vrouwelijke geslacht; 40% had een gewicht van <math>&lt; 5</math> kg, 15,6 % had een lichaamsgewicht <math>\leq 2,5</math> kg. De demografische kenmerken waren in grote lijnen gelijk in de verschillende groepen. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de leeftijd van de proefpersoon bij randomisatie (d.w.z. <math>&lt; 3</math> maanden, <math>&gt; 3</math> tot <math>&lt; 6</math> maanden, <math>&gt; 6</math> maanden).</p>
<b>Interventie</b>	Deelnemers (n = 3 012) werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 2:1 aan één intramusculaire injectie met nirsevimab in een dosis van 50 mg als ze $< 5$ kg wogen of een dosis van 100 mg als ze $\geq 5$ kg wogen
<b>Vergelijkingen</b>	Placebo
<b>Resultaten</b>	f. <b>Primair eindpunt: incidentie van medisch begeleide RSV-bevestigde LRTI (klinisch en poliklinisch) tot 150 dagen na de dosis.</b> De diagnose RSV LRTI vereist een RSV-positief ademhalingsmonster door RT-PCR, uitgevoerd in een

<sup>7</sup> Deelnemers werden uitgesloten bij een van de volgende aandoeningen: koorts ( $\geq 38.0$  °C, ongeacht de route) of ziekte van de lagere luchtwegen binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie; elke voorgeschiedenis van LRTI of actieve LRTI voor of op het moment van de randomisatie; een bekende voorgeschiedenis van RSV-infectie of een actieve RSV-infectie voor of op het moment van de randomisatie; elke medicamenteuze behandeling (chronisch of anders) binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie (met enkele uitzonderingen); huidige of verwachte ontvangst van immunosuppressieve middelen waaronder steroïden; voorgeschiedenis van ontvangst van bloed, bloedproducten of immunoglobulineproducten of verwachte ontvangst tijdens de duur van de studie; ontvangst van een onderzoeksgeneesmiddel; bekende nierfunctiestoornis; bekende leverfunctiestoornis waaronder bekende of vermoede actieve of chronische hepatitisinfectie; voorgeschiedenis van CLD/bronchopulmonale dysplasie; klinisch significante aangeboren afwijking van de luchtwegen; chronische epileptische aanvallen of zich ontwikkelende of instabiele neurologische aandoening; aangeboren hartaandoening, behalve voor kinderen met ongecompliceerde CHD (bijv. patent *ductus arteriosus*, klein septumdefect); voorgeschiedenis van een vermoedelijke of werkelijke acute levensbedreigende gebeurtenis; bekende immuundeficiëntie; moeder met HIV-infectie; bekende allergie; ontvangst van palivizumab of een ander monoklonaal RSV-antilichaam of RSV-vaccin; ontvangst van een monoklonaal of polykloonaal antilichaam (bijvoorbeeld hepatitis B-immunoglobuline, intraveneus immunoglobuline), inclusief maternale RSV-vaccinatie.



centraal laboratorium, EN een lichamelijk onderzoek dat wijst op betrokkenheid van de lagere luchtwegen (rhonchi, ruis, kraken of piepen) EN ten minste één indicator van klinische ernst.<sup>8</sup>

- g. **Secundair eindpunt: ziekenhuisopname voor RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen na de dosis.** Een RSV-ziekenhuisopname wordt gedefinieerd als:
- Een ziekenhuisopname aan de luchtwegen met een positieve RSV-test binnen 2 dagen na ziekenhuisopname (primair), OF
  - Een nieuw begin van respiratoire symptomen bij een kind dat al in het ziekenhuis is opgenomen, met een objectieve maat voor verslechtering van de respiratoire status en een positieve RSV-test (nosocomiaal).
- h. **Verkenkend eindpunt:** RSV-infectie na 150 dagen; incidentie van ziekenhuisopnames met extra zuurstof (**ernstige RSV**); aantal opnames in ziekenhuizen en op intensieve zorgen (IC) en verblijfsduur.
- i. De veiligheid werd gemeten bij 987 deelnemers tot 360 dagen na de dosis.
- j. Bepaling van de **farmacokinetiek** van nirsevimab en de incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen.

**Instelling** Noordelijk halfrond (België, Bulgarije, Canada, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Hongarije, Israël, Italië, Japan, Letland, Litouwen, Mexico, Oostenrijk, Polen, Republiek Korea, Rusland, Spanje, Tsjechië, Turkije, Oekraïne, Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten van Amerika [VS] en Zweden) en zuidelijk halfrond (Argentinië, Australië, Brazilië, Chili, Colombia, Nieuw-Zeeland, Panama en Zuid-Afrika). De steekproefgrootte was gericht op 99 % power om een relatieve risicovermindering van 70 % te detecteren. De incidentie in de placebogroep werd verondersteld 8 % te zijn. Een gepoolde analyse van de werkzaamheid tegen ziekenhuisopname voor RSV-LRTI in de nirsevimab-studie waarbij nirsevimab betrokken was, was vooraf gespecificeerd.

**Duur** Tussen juli 2019 en november 2019 werden op het noordelijk halfrond in totaal 1 027 deelnemers ingeschreven. Tussen januari 2020 en maart 2020 werden in Zuid-Afrika in totaal 462 deelnemers ingeschreven. Op het zuidelijk halfrond werden geen andere deelnemers ingeschreven. Eén deelnemer werd in juli 2020 in Japan ingeschreven.

**Analyse** Analyses van de werkzaamheid werden uitgevoerd in de "*intention-to-treat*"-populatie, veiligheidsanalyses waren gebaseerd op de "*as-treated*"-populatie. Er werd een hiërarchische benadering gebruikt; het secundaire eindpunt zou alleen worden getest als statistische significantie voor het primaire eindpunt werd aangetoond. Voor proefpersonen die geen voorval (RSV LRTI) hadden vóór beëindiging van deelname, werd hun voorvalstatus toegerekend op basis van het waargenomen aantal RSV LRTI's met placebo.

### Resultaten van het MELODY-onderzoek

Uitkomst	Interventiegroep (N = 2 009)	Controlegroep (N = 1 003)	Werkzaamheid van het vaccin* (95 % BI)	Absoluut risicovershil** (95 % BI)	NNT (95 %BI)
Incidentie van medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen***	1,2 % (24)	5,4 % (54)	76,4 % (62,3; 85,2)	4,1 % (3,4; 4,6)	24 (22; 30)
Incidentie van ziekenhuisopnames voor RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen		0,4 % (9)	2,0 % (20)	76,8 % (49,4; 89,4) 1,5 % (1,0; 1,8)	67 (56; 100)

<sup>8</sup> - Verhoogde ademhalingsfrequentie in rust (leeftijd: < 2 maanden, ≥ 60 ademhalingen/min; 2 - 6 maanden, ≥ 50 ademhalingen/min; > 6 maanden - 2 jaar, ≥ 40 ademhalingen/min), OF  
 - Hypoxemie (in kamerlucht - zuurstofsaturatie < 95 % op hoogtes ≤ 1 800 meter of < 92 % op hoogtes > 1 800 meter), OF  
 - Klinische tekenen van een ernstige ademhalingsziekte (bv. acuut hypoxisch of ademhalingsfalen, nieuwe apneu, neusverbreiding, intercostale, subcostale of supraclaviculaire retracties, ronken) of uitdroging als gevolg van onvoldoende orale inname door ademnood (behoefte aan intraveneuze vloeistof).

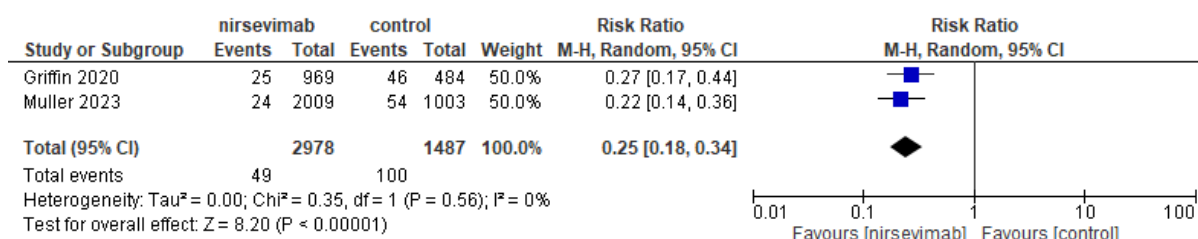
<b>Incidentie van ernstige RSV (extra zuurstof)****</b>	0,3 % (7)	1,7 % (17)	78,6 % (48,8; 91,0)	1,3 % (0,8; 1,5)	77 (67; 125)
<b>Bijwerkingen van graad 3 of hoger</b>	3,1 % (61)	3,8 % (38)	-	-	-

\*: Werkzaamheid van het vaccingemeten door Poisson-regressie met robuuste variantie, zoals gerapporteerd in de paper; \*\*: Absoluut risicoverschil door ons berekend op basis van de werkzaamheid van het vaccin gerapporteerd in de paper; \*\*\*: een geval werd gedefinieerd als positief resultaat voor RSV in een real-time, reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction assay uitgevoerd in een centraal laboratorium, een lichamelijk onderzoek dat wijst op betrokkenheid van de onderste luchtwegen, en ten minste een indicator van klinische ernst BI: Betrouwbaarheidsinterval; LRTI: infectie van de lagere luchtwegen; NNT: aantal benodigde behandelbare personen; RSV: Respiratoir Syncytiaal Virus.

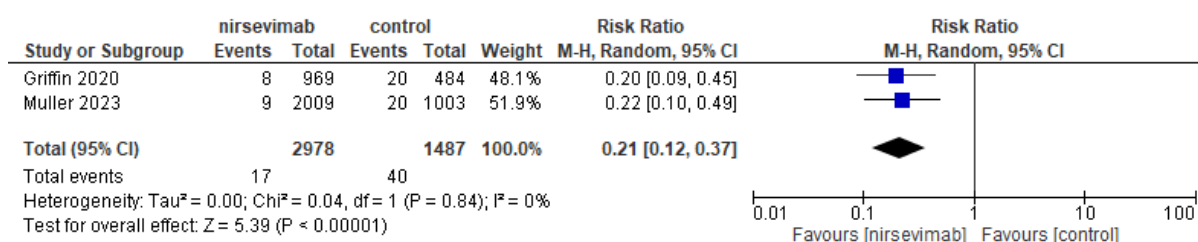
De studie had een laag risico op vertekening (zie tabel). De werkzaamheid van het vaccin tegen medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI was 76,4 % (95 % BI: 62,3; 85,2), met een NNT van 24 (95 % BI: 22; 30). De effectiviteit van het vaccin tegen ziekenhuisopname voor RSV-bevestigde LRTI was 76,8 % (95 % BI: 49,4; 89,4).

Wanneer de resultaten van de Nirsevimab NCT02878330-studie en de eindresultaten van de MELODY-studie worden samengevoegd (zie **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** en REF\_Ref149834602 \h \\* MERGEFORMAT **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**), is de werkzaamheid van het vaccin tegen medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI 75 % (95 % BI: 66; 82) en is de werkzaamheid van het vaccin tegen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames 79 % (95 % BI: 63; 88).

**Figuur 1: meta-analyse van de werkzaamheid van nirsevimab bij medisch behandelde RSV-bevestigde LRTI tot 150 dagen**



**Figuur 2: meta-analyse van de werkzaamheid van nirsevimab bij RSV-bevestigde LRTI met ziekenhuisopname tot 150 dagen**



### 3.2.5.3: Prematuren met een hoog risico: MEDLEY-studie

Deze fase 2/3-studie evalueerde de veiligheid van nirsevimab in vergelijking met palivizumab bij premature zuigelingen geboren < 35 weken zwangerschapsduur zonder chronische longziekte (CLD) of congenitale hartziekte (CHD), evenals voldragen en premature zuigelingen met CLD of CHD. Het primaire eindpunt in de MEDLEY-studie was veiligheid, secundaire eindpunten zijn geëxtrapoleerd omdat palivizumab het vergelijkingsmiddel was. In totaal werden 925 kinderen jonger dan 12 maanden gerandomiseerd in een 2:1 ratio, 615 in het cohort van prematuren en 310 in het cohort van patiënten met CLD of CHD. Deze laatste

cohorte werd gevolgd gedurende een opeenvolgend RSV-seizoen: ontvangers van nirsevimab ontvingen in het volgende seizoen een tweede dosis nirsevimab, terwijl ontvangers van palivizumab opnieuw werden gerandomiseerd om een dosis nirsevimab of een tweede dosis palivizumab te ontvangen.

De incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de verschillende behandelingsgroepen en cohorten. Vijf sterfgevallen deden zich voor in de nirsevimabgroep: twee in het prematurecohort en drie in het CHD-CLD-cohort. Eén sterfgeval deed zich voor in de palivizumabgroep (CHD-CLD-cohort), alle sterfgevallen werden door de onderzoeker geacht geen verband te houden met de behandeling.

#### 3.2.5.4: HARMONIE-studie (voorlopige gegevens) [33]

Deze pragmatische studie (fase 3b) wordt uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Duitsland en evalueerde nirsevimab voor de preventie van ziekenhuisopnames als gevolg van RSV-gerelateerde LRTI bij zuigelingen. Zuigelingen ( $\geq 29$  weken zwangerschapsduur) werden gerandomiseerd in een open 1:1-verhouding om een enkele intramusculaire injectie met nirsevimab ( $< 5$  kg 50 mg;  $\geq 5$  kg 100 mg) of geen interventie (standaardzorg) te ontvangen voor of tijdens het RSV-seizoen.

Ten tijde van de primaire analyse waren 8 058 zuigelingen gerandomiseerd, 4 037 in de nirsevimabgroep en 4 021 in de groep zonder interventie. Hiervan waren 3 916 (48,6 %), 1 912 (23,7 %) en 2 230 (27,7 %) respectievelijk  $\leq 3,0$ ,  $> 3,0$  en  $\leq 6,0$ , en  $> 6,0$  maanden oud. De werkzaamheid tegen ziekenhuisopname van RSV LRTI was 83,21 % (95 % BI: 67,77 %, 92,04 %) en 75,71 % (32,75 %, 92,91 %) tegen ernstige RSV LRTI.

#### 3.2.5.6: Bewijskwaliteit

De bewijskwaliteit werd als hoog beoordeeld. Zowel de Nirsevimab NCT02878330-studie als de MELODY-studie had een laag risico op vertekening en hun resultaten (samen met de ongepubliceerde voorlopige resultaten van de HARMONIE-studie) waren consistent. Er was een zekere mate van indirectheid. Ten eerste werden zuigelingen met een voorgeschiedenis van LRTI uitgesloten, terwijl zij mogelijk een groep kwetsbaardere individuen vertegenwoordigden. Ten tweede waren er geen resultaten over sterftereductie. Maar we waren van mening dat 2 elementen geen *downgrading* van het bewijs rechtvaardigden. Tot slot waren de resultaten voldoende nauwkeurig om te beslissen over hun minimale klinische voordelen en was er geen publicatiebias zichtbaar.

Zowel bij prematuren als bij laat-premature en voldragen baby's is er kwalitatief bewijs dat een enkele dosis nirsevimab resulteerde in een lagere incidentie van medisch behandelde RSV-gerelateerde infecties van de lagere luchtwegen en ziekenhuisopnames dan placebo gedurende 150 dagen — de lengte van een typisch RSV-seizoen — na toediening van de dosis. De nog niet gepubliceerde voorlopige resultaten van de HARMONIE-studie lijken deze resultaten te bevestigen.

## **4 Aanbevelingen van andere landen (laatst geraadpleegd medio november 2023)**

### 4.1 VS (ACIP en AAP)

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.html>

Nirsevimab wordt aanbevolen voor:

- Alle zuigelingen jonger dan 8 maanden die geboren zijn tijdens of aan het begin van hun eerste RSV-seizoen, inclusief degenen die door de *American Academy of Pediatrics* (AAP) worden aanbevolen om palivizumab te ontvangen;

- Zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 8 tot 19 maanden die een verhoogd risico lopen op een ernstige vorm van RSV en die hun tweede RSV-seizoen ingaan, inclusief degenen die door de AAP worden aanbevolen om palivizumab te ontvangen.

Volgens het FDA-label mogen kinderen die nirsevimab hebben gekregen geen palivizumab krijgen voor hetzelfde RSV-seizoen.

**Enkele overwegingen voor het RSV-seizoen 2023 - 2024 met betrekking tot de toediening van palivizumab versus nirsevimab voor kinderen met een hoog risico tijdens hetzelfde RSV-seizoen:**

1. Als nirsevimab wordt toegediend, mag palivizumab later dat seizoen niet worden toegediend.
2. Als palivizumab aanvankelijk werd toegediend voor het seizoen en er < 5 doses werden toegediend, moet de zuigeling 1 dosis nirsevimab krijgen. Er mag geen palivizumab meer worden toegediend.
3. Als palivizumab werd toegediend in seizoen 1 en het kind in aanmerking komt voor RSV-profylaxe in seizoen 2, moet het kind nirsevimab krijgen in seizoen 2, indien beschikbaar. Als nirsevimab niet beschikbaar is, moet palivizumab worden toegediend zoals eerder aanbevolen.

Op 22 september 2023 heeft ACIP aanbevolen om zwangere vrouwen één dosis RSV-vaccin toe te dienen tijdens de weken 32 tot en met 36 van de zwangerschap.

#### 4.2 Frankrijk (HAS)

Aanbeveling van HAS over Nirsevimab: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveaux-nes-et-les-nourrissons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveaux-nes-et-les-nourrissons)

Als onderdeel van deze nationale immunisatiecampagne is nirsevimab bedoeld voor kinderen tijdens hun eerste jaar van blootstelling aan de circulatie van RSV, d.w.z.:

- alle pasgeborenen en zuigelingen geboren na 6 februari 2023;
- alle pasgeborenen vanaf de geboorte, bij voorkeur nog voor ze de kraamkliniek verlaten.

De immunisatieperiode 2023 - 2024 begint op 15 september 2023 en duurt tot het einde van de epidemie, meestal eind januari. Het einde van de epidemie wordt jaarlijks bepaald door *Santé publique France*. De epidemische periode varieert van jaar tot jaar en van regio tot regio.

#### 4.3 VK (JCVI)

<https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023#programme-for-older-adults>

**Programma ter bescherming van pasgeborenen en zuigelingen**

- De commissie merkt op dat een seizoensgebonden, seizoensgebonden met inhaal of jaarrond passief immunisatieprogramma (monoklonale antilichamen) voor pasgeborenen kosteneffectief zou kunnen zijn met een reeks van mogelijke prijzen, die de kosten van het product en van de toediening combineren.
- De commissie merkt op dat een seizoensgebonden of jaarrond actief immunisatieprogramma voor moeders kosteneffectief zou kunnen zijn met een reeks van mogelijke prijzen die de kosten van het product en van de toediening combineren.

- JCVI adviseert dat beide producten geschikt zijn voor een universeel programma om pasgeborenen en zuigelingen te beschermen tegen RSV.
- JCVI heeft geen voorkeur voor een van beide producten en heeft ook geen voorkeur voor een vaccinatieprogramma via de moeder of een passief vaccinatieprogramma om pasgeborenen en zuigelingen te beschermen. Daarom moeten beide opties worden overwogen voor een universeel programma, op voorwaarde dat er een vergunning wordt verleend voor het vaccin voor de moeder.
- JCVI adviseert de voorkeur te geven aan een jaarrond aanbod van passief immunisatieprogramma of maternaal immunisatieprogramma om te zorgen voor een hoge verspreiding en om redenen van operationele effectiviteit, omdat dit minder complex is en minder middelen kost dan seizoensgebonden campagnes.
- De meest kosteneffectieve programma's waren echter seizoensgebonden, voor beide producten, gevolgd door seizoensgebonden + inhaalprogramma's voor het monoklonale product en vervolgens het hele jaar door programma's voor beide producten. Als de producten gelijk geprijsd waren, was het moeilijk om onderscheid te maken tussen de twee op basis van kosteneffectiviteit.

**Het JCVI adviseert om een kosteneffectief RSV-vaccinatieprogramma te ontwikkelen voor zowel zuigelingen als oudere volwassenen.**

#### 4.4 Groot Hertogdom Luxemburg

[https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes\\_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html](https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html)

Deze nieuwe immunisatie, die wordt toegediend via een intramusculaire injectie en bestaat uit het monoklonale antilichaam Nirsevimab, kan vanaf het herfst-winterseizoen 2023 - 2024 worden aangeboden aan pasgeborenen vanaf de geboorte op kraamafdelingen.

Het wordt aanbevolen voor de volgende categorieën kinderen:

- Alle pasgeborenen geboren tijdens de periode van hoge RSV-circulatie (van 1 oktober tot 30 maart van elk jaar) met een intramusculaire injectie bij voorkeur vóór ontslag uit de kraamkliniek.
- Voor seizoen 2023 - 2024 krijgen niet-geïmmuniseerde kinderen die geboren zijn na 1 januari 2023 een intramusculaire injectie aan het begin van het RSV-hoogcirculatieperiode (vanaf oktober 2023).
- Vanaf 2024 geldt dit voor alle zuigelingen jonger dan 6 maanden die buiten de RSV-circulatieperiode (april tot september) geboren worden, met een intramusculaire injectie aan het begin van het RSV-hoge circulatieperiode.
- Kinderen ouder dan 12 maanden met onderliggende aandoeningen die het risico op ernstige RSV-infectie verhogen (één intramusculaire injectie per jaar tot de leeftijd van 2 jaar).

#### 4.5 Spanje

Na een overzicht van de wetenschappelijke literatuur en een evaluatie van het gebruik van Nirsevimab in de populatie jonger dan 1 jaar, wordt het in volgorde van prioriteit, en alleen voor dit seizoen 2023 - 2024, aanbevolen in de volgende populatiegroepen:

**Zuigelingenpopulatie met een hoog risico op een ernstige vorm van RSV, waaronder:**

- a) prematuren met een zwangerschapsduur < 35 weken (eenmalige toediening vóór de leeftijd van 12 maanden);
- b) patiënten met cyanoserende of niet-cyanoserende aangeboren hartziekte met significante;
- c) hemodynamische betrokkenheid;

- d) (patiënten met bronchopulmonale dysplasie en
- e) patiënten met andere onderliggende aandoeningen die een hoog risico hebben op ernstige RSV-bronchiolitis (zie aandoeningen in de sectie "Aanbevelingen").

Bij patiënten met risicocondities b, c en d wordt nirsevimab toegediend voorafgaand aan elk RSV-seizoen vóór de leeftijd van 24 maanden op het moment van immunisatie.

**Kinderen jonger dan 6 maanden aan het begin van of tijdens het RSV-seizoen: Voor het seizoen 2023 - 2024** wordt nirsevimab aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden geboren tussen 1 april 2023 en 31 maart 2024. Prioriteit zal worden gegeven aan het immuniseren van degenen die tijdens het seizoen geboren zijn en degenen die eerder geboren zijn, zullen zo vroeg mogelijk (oktober) worden geïmmuniseerd.

Er moet naar worden gestreefd om de meerderheid van de doelpopulatie aan het begin van het RSV-seizoen (in oktober) te immuniseren.

Daarnaast moeten degenen die tijdens het seizoen (oktober - maart) geboren worden zeer vroeg (bij voorkeur binnen 24 - 48 uur na de geboorte) nirsevimab krijgen vanwege de verhoogde ernst van de ziekte RSV in de eerste levensdagen.

Andere preventiestrategieën, zoals vaccins voor zwangere vrouwen, zullen naar verwachting in de nabije toekomst beschikbaar worden. Daarom zullen deze aanbevelingen en doelgroepen voor de volgende seizoenen worden herzien.

#### 4.6 Zweden

Aanbevelingen van het Geneesmiddelenbureau met prioriteit voor vroeggeboorte < 32 GW of kinderen met onderliggende medische aandoeningen voor Nirsevimab voor het winterseizoen 2023/2024.

## VI REFERENTIES

1. J. Domachowske, S. A. Madhi, E. A. F. Simões, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*, 2022. **386**(9): p. 892-894. 10.1056/NEJMc2112186
2. E. A. F. Simões. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease in Infants in the United States: A Synthesis. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S143-s147. 10.1093/infdis/jiac211
3. M. Suh, N. Movva, X. Jiang, et al. Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009-2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S154-s163. 10.1093/infdis/jiac120
4. C. S. Arriola, L. Kim, G. Langley, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020. **9**(5): p. 587-595. 10.1093/jpids/piz087
5. B. Rha, A. T. Curns, J. Y. Lively, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*, 2020. **146**(1). 10.1542/peds.2019-3611
6. R. Dagan, B. A. van der Beek, S. Ben-Shimol, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*, 2023. **90**: p. 104493. 10.1016/j.ebiom.2023.104493
7. D. Danino, N. Givon-Lavi, S. Ben-Shimol, et al. Understanding the Evolution of Antibiotic-nonsusceptible Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization Following Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Young Children. *Clin Infect Dis*, 2019. **69**(4): p. 648-656. 10.1093/cid/ciy926
8. E. N. Hodges, M. White and C. B. Nelson. All Infants Are at Risk of Developing Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection and Deserve Protection. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S148-s153. 10.1093/infdis/jiac244
9. E. A. F. Simões. Respiratory Syncytial Virus Disease in Young Children and Older Adults in Europe: A Burden and Economic Perspective. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 1): p. S1-s9. 10.1093/infdis/jiac252
10. Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. **399**(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
11. J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. **11**(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3
12. BELSARI study group. Unpublished results from the Belgian SARI surveillance (2012-2023). <https://www.sciensano.be/en/projects/severe-acute-respiratory-infection-surveillance-a-sentinel-network-hospitals>.
13. D. Damore, J. M. Mansbach, S. Clark, et al. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med*, 2008. **15**(10): p. 887-94. 10.1111/j.1553-2712.2008.00245.x
14. L. Garegnani, L. Styrnisdóttir, P. Roson Rodriguez, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. **11**(11): p. Cd013757. 10.1002/14651858.CD013757.pub2
15. L. B. Havdal, H. Bøås, T. Bekkevold, et al. Risk factors associated with severe disease in respiratory syncytial virus infected children under 5 years of age. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 1004739. 10.3389/fped.2022.1004739
16. S. Kenmoe, C. Kengne-Nde, A. F. Modiyinji, et al. Comparison of health care resource utilization among preterm and term infants hospitalized with Human Respiratory

- Syncytial Virus infections: A systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *PLoS One*, 2020. **15**(2): p. e0229357. 10.1371/journal.pone.0229357
17. M. Kobiałka, T. Jackowska and A. Wrotek. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Viruses*, 2023. **15**(8). 10.3390/v15081713
  18. J. M. Mansbach, P. A. Piedra, M. D. Stevenson, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*, 2012. **130**(3): p. e492-500. 10.1542/peds.2012-0444
  19. K. Purcell and J. Fergie. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(5): p. 418-23. 10.1097/01.inf.0000126273.27123.33
  20. T. Shi, S. Vennard, S. Mahdy, et al. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 1): p. S10-s16. 10.1093/infdis/jiaa751
  21. C. B. Hall, G. A. Weinberg, M. K. Iwane, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009. **360**(6): p. 588-98. 10.1056/NEJMoa0804877
  22. S. Meury, S. Zeller and U. Heininger. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2004. **163**(7): p. 359-63. 10.1007/s00431-004-1445-6
  23. N. Viguria, I. Martínez-Baz, L. Moreno-Galarraga, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in children in northern Spain. *PLoS One*, 2018. **13**(11): p. e0206474. 10.1371/journal.pone.0206474
  24. G. Lee Mortensen and K. Harrod-Lui. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines*, 2022. **21**(10): p. 1523-1531. 10.1080/14760584.2022.2108799
  25. C. R. Wilcox, A. Calvert, J. Metz, et al. Attitudes of Pregnant Women and Healthcare Professionals Toward Clinical Trials and Routine Implementation of Antenatal Vaccination Against Respiratory Syncytial Virus: A Multicenter Questionnaire Study. *Pediatr Infect Dis J*, 2019. **38**(9): p. 944-951. 10.1097/inf.0000000000002384
  26. Superior Health Council Belgium. Vaccination against RSV (adults). 2023, [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20230918\\_shc-9725\\_rsv\\_vaccination\\_adults\\_vweb\\_1.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf).
  27. B. Kampmann, S. A. Madhi, I. Munjal, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*, 2023. **388**(16): p. 1451-1464. 10.1056/NEJMoa2216480
  28. L. L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*, 2022. **386**(9): p. 837-846. 10.1056/NEJMoa2110275
  29. W. J. Muller, S. A. Madhi, B. Seoane Nuñez, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*, 2023. **388**(16): p. 1533-1534. 10.1056/NEJMc2214773
  30. S. C. J. Jorgensen. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother*, 2023. **78**(5): p. 1143-1149. 10.1093/jac/dkad076
  31. Q. Zhu, B. Lu, P. McTamney, et al. Prevalence and Significance of Substitutions in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Resulting in Neutralization Escape From Antibody MEDI8897. *J Infect Dis*, 2018. **218**(4): p. 572-580. 10.1093/infdis/jiy189
  32. M. P. Griffin, Y. Yuan, T. Takas, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*, 2020. **383**(5): p. 415-425. 10.1056/NEJMoa1913556
  33. S. B. Drysdale. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. . 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon,



2023, <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf>

## VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts zijn beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#)

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR: [belangenconflicten](#)).

Het voorzitterschap van de ad hoc werkgroep werd waargenomen door **David TUERLINCKX** en **Sophie BLUMENTAL** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS. Het advies is opgesteld op basis van de discussies binnen de *ad hoc* werkgroep en in samenwerking met KCE en Sciensano.

<b>BEUTELS Philippe</b>	Sociale wetenschappen, economie en organisaties in de gezondheidszorg, infectieziekten	UAntwerpen, CHERMID, SIMID
<b>BLUMENTAL Sophie</b>	Kindergeneeskunde, infectieziekten, vaccinologie, primaire Immunodeficiëntieziekten, pneumokokkeninfecties, tuberculose	ULB, CHIREC
<b>BOIY Tine</b>	Kindergeneeskunde, zeldzame ziekten, aangeboren erfelijke en neonatale ziekten en afwijkingen, downsyndroom	UAntwerpen, UZA
<b>BOSSUYT Nathalie</b>	Epidemiologie van infectieziekten	Sciensano
<b>CARRILLO SANTISTEVE Paloma</b>	Huisartsgeneeskunde, infectieziekten, vaccinologie, preventieve geneeskunde, volksgezondheid.	ONE
<b>CHATZIS Olga</b>	Kindergeneeskunde, infectieziekten, aangeboren erfelijke en neonatale ziekten en afwijkingen, vaccinologie	<i>UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc</i>
<b>CORNELISSEN Laura</b>	Verloskunde, gynaecologie, epidemiologie, infectieziekten, maternale gezondheid, volksgezondheid.	Sciensano
<b>COSTA Elena</b>	Verloskunde, gynaecologie	KCE
<b>MAERTENS Kirsten</b>	Vaccinologie, moederlijke immunisatie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZ Brussel
<b>ROBERFROID Dominique</b>	Epidemiologie, antropologie, gezondheidswetenschappen	KCE, UNamur
<b>SMEESTERS Pierre</b>	Pediatrie, pneumologie, vaccinologie	HUDERF
<b>SPODEN Julie</b>	Algemene geneeskunde	SSMG
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
<b>TILMANNE Anne</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie	CHU Tivoli

<b>TUERLINCKX David</b>	Pediatrie en vaccinologie	<i>CHU UCL Namur</i>
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie, reigeneeskunde en HIV	UCL

De volgende experts hebben tijdens de NITAG-vergadering van 16 november 2023 ingestemd met de conclusies en/of het advies op 24 november 2023 per mail goedgekeurd. De NITAG werd gezamenlijk voorgezeten door **David TUERLINCKX** en **Steven CALLENS**. Het wetenschappelijk secretariaat werd waargenomen door Fabrice PETERS en Veerle MERTENS.

<b>BLUMENTAL Sophie</b>	Kindergeneeskunde, infectieziekten, vaccinologie, primaire immunodeficiëntieziekten, pneumokokkeninfecties, tuberculose	ULB, CHIREC
<b>CALLENS Steven</b>	Interne geneeskunde, infectieziekten, ppkomende overdraagbare ziekten, reigeneeskunde, vaccinologie, tuberculose, AIDS-HIV, Ebola, COVID-19	UGent, UZ Gent
<b>CARRILLO SANTISTEVE Paloma</b>	Huisartsgeneeskunde, infectieziekten, Vaccinologie, preventieve geneeskunde, volksgezondheid	ONE
<b>CHATZIS Olga</b>	Kindergeneeskunde, infectieziekten, aangeboren erfelijke en neonatale ziekten en afwijkingen, vaccinologie	<i>UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc</i>
<b>DE LOOF Geert</b>	Huisartseneeskunde, farmacologie	Privépraktijk, ex-CBIP-BCFI
<b>DE SCHRYVER Antoon</b>	Arbeids- en milieugeneeskunde	UAntwerpen
<b>DOGNE Jean Michel</b>	Farmacie en farmacovigilantie	<i>UNamur, AFMPS, EMA</i>
<b>MAERTENS Kirsten</b>	Vaccinologie, maternale immunisatie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZ Brussel
<b>MENDEZ Murielle</b>	Volks- en milieugezondheid, economie	Kaleido
<b>MICHIELS Barbara</b>	Algemene geneeskunde	UAntwerpen
<b>PELEMAN Renaat</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie, vaccinologie, zorgbeheer	UZ Gent
<b>ROBERFROID Dominique</b>	Epidemiologie, antropologie, gezondheidswetenschappen	KCE, <i>UNamur</i>
<b>ROSSI Camelia</b>	Infectiologie, HIV, reis- en interne geneeskunde	<i>CHU Ambroise Paré</i>
<b>SPODEN Julie</b>	Algemene geneeskunde	SSMG
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
<b>TILMANNE Anne</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie	CHU Tivoli
<b>TUERLINCKX David</b>	Kindergeneeskunde en vaccinologie	<i>CHU UCL Namur</i>

<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie, vaccinologie, infectiologie, volksgezondheid	UAntwerpen
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Kindergeneeskunde, infectiologie, reisgeneeskunde en HIV	UCL
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie, vaccinologie en reisgeneeskunde	<i>ex-CHU Saint-Pierre</i> , ULB
<b>VEKEMAN Veerle</b>	Algemene geneeskunde	Kind en Gezin
<b>VERHAEGEN Jan</b>	Immunologie, klinische microbiologie, transplantatie	UZ Leuven
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Kwaliteit van vaccins en bloedproducten	Sciensano

De volgende experten werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

DAEMS Joël	DG Geneesmiddelen	RIZIV-INAMI
DAELEMANS Siel	Kindergeneeskunde, infectieziekten, longgeneeskunde, cystische fibrose, RSV, COVID-19	VUB, UZ Brussel
DOCHEZ Carine	Coördinator van het <i>Spearhead Domain Vaccines</i>	FAGG-AFMPS
FRERE Julie	Kindergeneeskunde, infectiologie	<i>CHR Citadelle</i>
GOETGHEBUER Tessa	Kindergeneeskunde, infectiologie	<i>CHU Saint-Pierre</i> , ONE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, infectiepreventie, microbiologie	UZ Gent
PERIN Belinda	Algemene geneeskunde, vaccinologie	AVIQ - ONE
SCHLSTRAETE Petra	Kindergeneeskunde, pneumologie, infectiologie	UZ Gent
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG
VANDEN DRIESSCHE Koen	Kindergeneeskunde, infectiologie	UZA

De volgende firma's werden gehoord: Pfizer en Sanofi.

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald.

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de *pool* van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar [info.hgr-css@health.fgov.be](mailto:info.hgr-css@health.fgov.be).

[www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



Volksgezondheid  
Veiligheid van de Voedselketen  
Leefmilieu