Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Gezondheidsraad

Datum: 29 juni 2023 Uw kenmerk: 3427392-1034181-PDCV Ons kenmerk: 3449777/3627836/SL/ES/ym/087
Telefoon: 070 340 75 20 E-mail: voorzitter@gr.nl Bijlagen: -

Onderwerp: advies *Revaccinatie tegen COVID-19 met het HIPRA-vaccin*
Publicatienummer: 2023/11

Geachte minister,

Op 3 oktober 2022 vroeg u de Gezondheidsraad om te adviseren over de inzet van het COVID-19-vaccin van HIPRA als booster (hierna: revaccinatie), wanneer dit vaccin toegelaten zou worden tot de Europese markt. U vroeg te adviseren over de inzet van het vaccin van HIPRA bij verschillende doelgroepen, en of er contra-indicaties zijn. Ook vroeg u de werkzaamheid van dit boostervaccin te duiden ten opzichte van de andere vaccins die voor revaccinatie worden ingezet binnen de Nederlandse vaccinatiestrategie, en of het vaccin heteroloog ingezet kan worden na elke mogelijke primaire serie.

Achtergrond en werkwijze
Het vaccin van HIPRA tegen COVID-19 (PHH-1V, merknaam Bimervax) is op 30 maart 2023 door het EMA goedgekeurd voor gebruik als revaccinatie bij personen vanaf 16 jaar na eerdere vaccinatie met een mRNA-vaccin.[1] Op dezelfde datum is het door de Europese Commissie toegelaten tot de markt en zijn de wetenschappelijke registratiegegevens beschikbaar gekomen. Het vaccin van HIPRA zou naast het reeds beschikbare Novavax-vaccin ingezet kunnen worden voor personen met een contra-indicatie voor mRNA-vaccins, of voor mensen die bezwaar hebben tegen revaccinatie met een mRNA-vaccin.

Het vaccin van HIPRA verschilt van de mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna en van de vector-vaccins van AstraZeneca en Janssen. Deze vier vaccins bevatten het genetische materiaal dat codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Het lichaam maakt vervolgens zelf het spike-eiwit van het virus aan, waartegen het lichaam antistoffen gaat aanmaken. Het eiwitvaccin van Novavax bevat het spike-eiwit zelf. Het is een zogenaamd nanopartikelvaccin dat bestaat uit gestabiliseerd spike-eiwit, dat geproduceerd is met recombinant-DNA-techniek. Ook het HIPRA-vaccin is een recombinant eiwitvaccin. Het bevat een zg. fusie-heterodimeer van het spike-eiwit receptor binding domain (RBD) van de SARS-CoV-2 alfa (B.1.1.7) en bèta (B.1.351)-varianten. Na toediening van het vaccin wordt door het lichaam zowel een humorale als cellulaire immuunrespons opgewekt tegen het RBD van SARS-CoV-2. Revaccinatie met het HIPRA-vaccin bestaat uit een enkele dosis (40 microgram) intramusculair.

Dit advies is opgesteld door de Subcommissie Vaccinaties COVID-19. De commissie heeft hierbij gebruik gemaakt van het beoordelingskader voor vaccinatie. Het advies omvat de beoordeling van de werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid en de aanvaardbaarheid van het HIPRA-vaccin voor volwassenen. De ziektelast bij volwassenen is in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad beschreven, het meest recent in het advies *Structureel vaccinatieprogramma*

tegen COVID-19.[2] Over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen COVID-19 met het HIPRA-vaccin kan de commissie geen uitspraak doen, omdat daarover nog geen data beschikbaar zijn. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onderaan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

De commissie heeft bekeken of er reden was om af te wijken voor Caribisch Nederland. Dat bleek niet het geval te zijn en daarom is de inhoud van dit advies ook voor Caribisch Nederland van toepassing.

Werkzaamheid en effectiviteit
De beoordeling van de werkzaamheid door het EMA vond plaats aan de hand van twee zogenoemde immunobridging studies, waarin de immuunrespons op het HIPRA-vaccin werd vergeleken met die van het monovalente BioNTech/Pfizer-vaccin, waarvan de effectiviteit bekend is.
In een fase 2b dubbelblinde gerandomiseerde studie (HH-2) zijn de immunogeniciteit en veiligheid van het HIPRA-vaccin als booster onderzocht bij 765 personen in de leeftijd van 19 tot 76 jaar, waarbij ruim 7% ouder was dan 65 jaar.[3] Alle deelnemers waren eerder gevaccineerd tegen COVID-19 met een mRNA-vaccin, tenminste 6 maanden voor inclusie. Na 2:1 randomisatie kregen 513 deelnemers het HIPRA-vaccin, en 252 het monovalente BNT162b2 vaccin van BioNTech/Pfizer. Zwangeren, personen met een afweerstoornis of een doorgemaakte COVID-19 infectie waren van deze studie uitgesloten. De titers van neutraliserende antistoffen werden bepaald tegen de Wuhan/D614G, bèta, delta en omikron BA.1-varianten. Er werd toename in antistoffen en T-cel responsen waargenomen na een boosterdosis van het HIPRA-vaccin, die in grote lijnen vergelijkbaar waren met de toenames na het BioNTech/Pfizer-vaccin. Daarbij was de antistofrespons tegen de omikron BA.1-variant significant hoger na het HIPRA-vaccin, en dit verschil hield aan tot 6 maanden na de booster. Hierbij wordt aangetekend dat vergeleken werd met het monovalente BioNTech/Pfizer-vaccin, en niet met de nadien beschikbaar gekomen bivalente BA.1 en BA4/5 vaccins van BioNTech/Pfizer.

De tweede studie (HH-5) is een niet-gerandomiseerde fase 3 studie naar de immunogeniciteit en veiligheid van het HIPRA-vaccin als booster bij 2646 personen in de leeftijd van 16-85 jaar met diverse primaire vaccinatieschema's met vaccins van Pfizer/BioNTech, Moderna of AstraZeneca, met of zonder doorgemaakte COVID-19 infectie.[1] De HIPRA-booster werd toegediend ten minste 91 dagen na de laatste vaccinatie, en ten minste 30 dagen na een doorgemaakte infectie. Zwangeren en personen met een afweerstoornis namen niet deel aan de studie. Bij 230 deelnemers werd de immunogeniciteit van het HIPRA vaccin bepaald. Een titerstijging van neutraliserende antistoffen tegen Wuhan/D614G, bèta, delta en omikron BA.1-varianten werd aangetoond.
Er zijn nog geen resultaten bekend van studies naar de bescherming tegen SARS-CoV-2-infectie in de praktijk.

Veiligheid
Net als alle geneesmiddelen heeft het HIPRA-vaccin bijwerkingen. In de gerandomiseerde fase-2 studie waren de meest voorkomende bijwerkingen van het HIPRA-vaccin pijn op de plaats van injectie (79,7%), hoofdpijn (31,2%), moeheid (27,5%) en spierpijn (19,5%) [3; supplementary appendix Table S3]. Deze percentages waren lager dan bij de mensen die

gerandomiseerd waren voor het Pfizer/BioNTech-vaccin (pijn op de plaats van vaccinatie 89,3%, hoofdpijn 40,1%, moeheid 42,1% en spierpijn 34,1%).[3] In de fase-3 studie onder 2646 personen werden vergelijkbare bijwerkingen gerapporteerd.[1] De mediane duur van de lokale en systemische bijwerkingen was 1 tot 3 dagen. De meeste bijwerkingen traden op binnen 3 dagen na vaccinatie en waren mild tot matig van ernst. Omdat het HIPRA-vaccin nog maar kortgeleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene populatie, zijn er nog geen gegevens over mogelijke bijwerkingen op de lange termijn of eventuele (zeer) zeldzame bijwerkingen.

Contra-indicaties
Het HIPRA-vaccin is gecontra-indiceerd voor mensen die overgevoelig zijn voor één van de bestanddelen van het vaccin. De bestanddelen en samenstelling van het vaccin staan beschreven in de samenvatting van de productkenmerken.[1]

Speciale groepen
Zwangerschap en borstvoeding
De werkzaamheid en veiligheid van het HIPRA-vaccin is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Uit preklinische studies zijn geen aanwijzingen gekomen die duiden op directe of indirecte nadelige gevolgen van vaccinatie tijdens zwangerschap.[1] Uit dierstudies zijn er geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

De commissie heeft geen redenen om vaccinatie bij vrouwen die borstvoeding geven af te raden. Hoewel er geen specifieke gegevens zijn over dit vaccin, kan er wel gekeken worden naar het gebruik van andere niet-replicerende vaccins tijdens de borstvoeding. Op basis van theoretische gronden en opgedane ervaring, verwacht de commissie dat het HIPRA-vaccin voldoende veilig is voor gebruik bij deze groep vrouwen.

Aanvaardbaarheid
De commissie beoordeelt de verhouding tussen gezondheidswinst en last van revaccinatie met het HIPRA-vaccin als gunstig voor personen met een contra-indicatie voor een mRNA-vaccin. Het effect van revaccinatie met het HIPRA-vaccin op een symptomatische SARS-CoV-2-infectie, ziekenhuisopnames en sterfte is nog niet onderzocht. Wel laten studies een significante stijging van antistoffen en T-celresponsen in het bloed zien na revaccinatie met het HIPRA-vaccin, tenminste vergelijkbaar met die na revaccinatie met het monovalente BioNTech/Pfizer-vaccin. Er zijn geen aanwijzingen dat de immunogeniciteit van het HIPRA-vaccin na een primaire serie met andere SARS-CoV-2-vaccins substantieel anders zou zijn.
Door de beperkte gegevens is het nog onbekend hoe groot de gezondheidswinst door revaccinatie met het HIPRA-vaccin is. De commissie acht het zeer aannemelijk dat er een verbetering van de bescherming tegen COVID-19 is door revaccinatie met het HIPRA-vaccin ten opzichte van mensen die geen revaccinatie krijgen.
Tegenover de verwachte gezondheidswinst staat volgens de commissie een beperkte last van vaccinatie, die veroorzaakt wordt door de reactogeniciteit van het vaccin. De meeste volwassenen zullen na vaccinatie tijdelijk last hebben van klachten zoals pijn op de plaats van injectie, vermoeidheid, hoofdpijn, of spierpijn. Omdat het vaccin kortgeleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene populatie, zijn er nog geen gegevens over eventuele zeer zeldzame bijwerkingen.

Advies
De commissie geeft voor revaccinatie tegen SARS-CoV-2 de voorkeur aan de mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer of Moderna, waarvan de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid uitgebreid zijn onderzocht.[2,4] Voor personen met een contra-indicatie voor mRNA-vaccins, of die bezwaar hebben tegen revaccinatie met een mRNA-vaccin, is momenteel het vaccin van Novavax beschikbaar.[5] Van dat vaccin is de klinische effectiviteit tegen de huidige virusvarianten nog niet bekend, zoals ook geldt voor het HIPRA-vaccin. Het Novavax-vaccin is, in tegenstelling tot dat van HIPRA, wel geregistreerd voor primovaccinatie, en als zodanig aanbevolen door de Gezondheidsraad voor adolescenten en volwassenen met een contra-indicatie voor een mRNA-vaccin.[6,7]

De commissie concludeert dat het vaccin van HIPRA voldoende veilig is. De reactogeniciteit van het vaccin is doorgaans mild, en in overeenstemming met of wat milder dan bij de veel toegepaste mRNA vaccins. Uit de eerste studies blijken vooralsnog geen onverwachte of ernstige bijwerkingen van het vaccin. Omdat het vaccin pas kortgeleden is ontwikkeld en nog niet op grote schaal is toegepast in de algemene bevolking, zijn er nog geen gegevens over mogelijke zeldzame of langetermijnbijwerkingen.

De commissie stelt vast dat de klinische ervaring met het vaccin van HIPRA nog beperkt is en dat gegevens over de werkzaamheid tegen omikronvarianten ontbreken. Daarom adviseert de commissie om het HIPRA-vaccin alleen beschikbaar te stellen voor revaccinatie van personen vanaf 16 jaar die een contra-indicatie of bezwaar hebben tegen revaccinatie met een mRNA-vaccin. Deze heterologe toepassing kan plaatsvinden ongeacht het ontvangen primovaccin. Voor de genoemde indicaties kan de commissie op grond van de beperkte gegevens geen voorkeur uitspreken voor het vaccin van HIPRA of Novavax in de huidige samenstelling.

De werkzaamheid van het HIPRA-vaccin is niet onderzocht bij zwangere vrouwen, en in de immunobridging studies waren zwangere vrouwen uitgesloten van deelname. Ook over de veiligheid van het HIPRA-vaccin zijn geen data beschikbaar bij zwangeren, alleen dierstudies. De commissie geeft derhalve de voorkeur aan het gebruik van het Novavax vaccin bij vrouwen die een contra-indicatie of bezwaar hebben tegen revaccinatie met een mRNA-vaccin. Voor primovaccinatie is het HIPRA-vaccin is niet geregistreerd, en gezien de beschikbaarheid van het Novavax-vaccin ziet de commissie geen redenen voor off-labelgebruik van het HIPRA-vaccin voor deze doelgroep.

Tenslotte wijst de commissie erop dat het nodig kan zijn de keuze voor de verschillende vaccins aan te passen op geleide van nieuwe informatie in de nabije toekomst. De vaccinatieadviesgroep van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft recent advies uitgebracht over aanpassing van de samenstelling van COVID-19-vaccins op basis van de heersende XBB-varianten.[8] Dit advies wordt onderschreven door het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).[9] De commissie adviseert om ook voor de eiwitvaccins aan te sluiten bij de meest recente modificaties. Het is bekend dat een aangepaste samenstelling van het Novavax-vaccin in ontwikkeling is, maar voor het vaccin van HIPRA is dat op dit moment nog niet bekend.

Ik onderschrijf het advies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

Gezondheidsraad

Literatuur

1 European Medicines Agency. *Bimervax*, EPAR, updated 5 april 2023 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax

2 Gezondheidsraad. *Structureel vaccinatieprogramma tegen COVID-19*. Den Haag: Gezondheidsraad 2023; publicatienr. 2023/10. 28 juni 2023.

3 Corominas J, Garriga C, Prenafeta A, Moros A, Cañete M, Barreiro A, et al. *Safety and immunogenicity of the protein-based PHH-1V compared to BNT162b2 as a heterologous SARS-CoV-2 booster vaccine in adults vaccinated against COVID-19: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority phase IIb trial*. Lancet Reg Health; 2023; 0: 100613. Online gepubliceerd op 14 april 2023.

4 Gezondheidsraad. *Toepassingskader revaccinatie tegen COVID-19*. Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/09. 25 maart 2022.

5 Gezondheidsraad. *Revaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen*. Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/24. 5 oktober 2022.

6 Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij volwassenen*. Den Haag: Gezondheidsraad 2021; publicatienr. 2021/52. 23 december 2021.

7 Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen COVID-19 met het Novavax-vaccin bij adolescenten*. Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/25. 5 oktober 2022.

8 World Health Organisation (WHO). *Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 2023*. https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines.

9 European Centre for Disease Prevention and Control & European Medicines Agency. *ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants*. Stockholm: ECDC, 2023.

Gezondheidsraad

Commissie en geraadpleegd deskundigen*

Samenstelling Subcommissie Vaccinaties COVID-19 bij het advies *Revaccinatie tegen COVID-19 met het HIPRA-vaccin*

- prof. dr. J.M. Prins, internist-infectioloog, hoogleraar inwendige geneeskunde, hoofd afdeling Inwendige Geneeskunde, Amsterdam UMC, voorzitter
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, afdeling eerstelijnsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M.H.N. Schermer, arts niet-praktiserend, hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, arts-microbioloog, hoogleraar Global Health, afdeling Global Health en afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC-AMC
- prof. dr. M. de Bruin, hoogleraar Behavioural Medicine & Health Psychology, IQ Healthcare, Radboudumc, Nijmegen, en topwetenschappelijk medewerker, Centrum Gezondheid en Maatschappij, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige* (sinds 14 maart 2023)
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*

Geraadpleegd deskundigen:*

- prof. dr. C.A.C.M. van Els, hoogleraar vaccinologie, Universiteit Utrecht en RIVM, Bilthoven
- dr. N. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam
- prof. dr. C.M.P.M. Hertogh, hoogleraar ouderengeneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc
- dr. J.J. Maas, bedrijfsarts-reizigersadviseur, arbodienst en Coronel Instituut, Amsterdam UMC
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog (perinatoloog), Erasmus MC, Rotterdam
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

Waarnemers:

- D. van Bentem, MSc, VWS, Den Haag
- M.C.W. Gadella, VWS, Den Haag
- Drs. T.E. Nutma, RIVM, Bilthoven

Secretarissen:

- dr. S.J. Leopold, Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. E.J. Schoten, Gezondheidsraad, Den Haag

*Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.