

Aanvulling projectvoorstel 'Uitvoering veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins'

Inleiding

Sinds 1 januari 2021 loopt het project 'Uitvoering veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins' waarvoor Lareb subsidie ontvangt van het ministerie van VWS. In het schrijven van het initiële projectvoorstel waren er veel onzekerheden, waardoor het lastig was om precies in te schatten hoeveel werk tijdens welke periode verzet moet worden, welke prioriteiten er gesteld moeten worden en welke kosten de veiligheidsbewaking van de COVID vaccins met zich mee zouden brengen. Een aantal voorbeelden van deze onzekerheden waren: wanneer de vaccins beschikbaar zouden komen, in welk tempo gevaccineerd zou worden, welke doelgroepen wanneer gevaccineerd zouden worden, de vaccinatiebereidheid onder de Nederlandse bevolking, en de bereidheid van de gevaccineerden om bijwerkingen te melden of mee te doen aan het Lareb Intensive Monitoring (LIM) onderzoek.

Na bijna drie maanden ervaring is het beeld wat helderder. Het vaccineren is in het begin van januari 2021 begonnen en het aantal vaccins die elke week toegediend worden, neemt toe. Wij merken ook dat de meldbereidheid onder de vaccineerden veel hoger is dan ingeschat. In het initiële projectvoorstel was het budget berekend op een meldgraad van 25 meldingen/10.000 gevaccineerden, in totaal 30.450 meldingen voor de hele vaccinatiecampagne en 5.000 inclusies per vaccin in de LIM-studies.

In de maanden januari tot maart 2021 is het aantal toegediende vaccins per week langzamerhand gestegen. Uit veiligheidsbewakingsoogpunt is een langzame opschaling gunstig, omdat er dan voldoende tijd is om de binnengekomen meldingen goed te bekijken en indien een 'signaal' (mogelijke nieuwe bijwerking) geïdentificeerd wordt, het mogelijk is om deze op een goede manier te communiceren. Omdat het vanuit volksgezondheidsoogpunt wenselijk is om alle Nederlanders zo snel mogelijk te vaccineren, gaat vanaf april het tempo van het vaccineren omhoog. Het doel is om, mits er voldoende vaccins beschikbaar zijn, in april 2.39 miljoen vaccins toe te dienen, in mei 5.17 miljoen en in juni 6.27 miljoen ¹. Deze verhoging van het aantal toegediende vaccins per week heeft ook implicaties voor hoe Bijwerkingencentrum Lareb de veiligheidsbewaking kan doen en wat daar voor nodig is.

In dit aanvullende projectvoorstel willen wij:

1. Beschrijven welke informatie wij nodig hebben om de veiligheidsbewaking zo goed mogelijk uit te kunnen voeren.
2. Beschrijven welke prioriteiten gesteld gaan worden met betrekking tot de veiligheidsbewaking in de situatie waarin 2-6 miljoen vaccins per maand toegediend gaan worden.
3. Beschrijven hoe wij onze processen gaan aanpassen om de grote hoeveelheid informatie/data die op ons afkomen te kunnen verwerken.
4. Een aanvullend budget opstellen dat het mogelijk zou maken om de veiligheid van de COVID-19 vaccins te bewaken.
- 5.

¹ TK 25 295, 1063

1. Benodigde informatie van andere partijen om de veiligheidsbewaking te optimaliseren

Voor Lareb is het van belang op tijd adequate informatie te ontvangen die nodig is om zo goed mogelijk de veiligheidsbewaking van de COVID-19 vaccins te kunnen uitvoeren.

Om de processen goed te laten verlopen en prioriteiten op gebied van signaaldetectie vast te kunnen stellen, is het van belang om tijdig duidelijke informatie te hebben over:

1. Batchnummers. Indien een mogelijke batchgerelateerde issue met een vaccin zich voordoet, is het wenselijk dat het batchnummer van het toegediende vaccin van een individueel patiënt verkregen kan worden via het RIVM via CIMS.
2. Welke doelgroepen welk vaccins krijgen en in welke periode
3. Hoeveel vaccins er wekelijks toegediend gaan worden.
4. Hoeveel personen er daadwerkelijk gevaccineerd zijn per vaccin, en ook hierbij kenmerken zoals geslacht en leeftijd via CIMS.
5. Of er nieuwe vaccins, behalve de vier vaccins die op dit moment goedgekeurd zijn voor gebruik in Nederland, bijkomen die gebruikt gaan worden bij het vaccineren.

2. Prioriteiten veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins

De opschaling van het aantal toegediende vaccins naar 0.5-1.5 miljoen per week heeft implicaties voor de veiligheidsbewaking. De hoge vaccinatiesnelheid heeft de consequentie dat alvorens een mogelijk veiligheidssignaal ontdekt is, dat ook om maatregelen vraagt, er vele mensen gevaccineerd zijn zonder dat deze maatregelen geëffectueerd zijn. Signaaldetectie kost tijd. Eerst moeten bijzondere meldingen geïdentificeerd worden in de grote hoeveelheid meldingen die elke dag binnen komen. Daarna moeten deze meldingen beoordeeld worden op een mogelijk verband tussen het vaccin en de opgetreden klacht. Om deze beoordeling goed te kunnen doen, moet er vaak aanvullende informatie bij de melder opgevraagd worden, omdat de initiële melding niet altijd alle essentiële informatie bevat. Daarna moeten eventuele 'signalen' geïdentificeerd worden, deze moeten met de betrokken partijen gecommuniceerd worden en er moet een besluit genomen worden welke actie hierop genomen moet worden. Onder normale omstandigheden, afhankelijk van de ernst van het 'signaal', is dit een proces wat een paar weken in beslag neemt. Afhankelijk van de hoeveelheid en kwaliteit van de meldingen kan het sneller gaan, maar een signaal sneller dan 1-2 weken identificeren zal vaak niet mogelijk zijn. Als dit proces een week duurt, worden afhankelijk van de vaccinatiesnelheid 0.5-1.5 miljoen Nederlanders blootgesteld aan dit risico. Als dit proces twee weken duurt, worden 1-3 miljoen Nederlanders aan het risico blootgesteld enz.

Als er in het belang van de volksgezondheid gekozen wordt om snel te vaccineren, betekent dit dat de veiligheidsbewaking zich moet concentreren op bijwerkingen die mogelijke gevolgen kunnen hebben voor het wel/niet door laten gaan van het vaccineren, dan wel het uitsluiten van doelgroepen met verhoogd risico bij vaccinatie. Daarom wordt als eerste prioriteit gekeken naar meldingen van onverwachte overlijdens en meldingen die betrekking hebben op een veiligheidsissue wat op dat moment speelt en impact kan hebben op het vaccineren met één of meerdere vaccins. Een voorbeeld hiervan dat op dit moment speelt, is de trombose in combinatie met trombocytopenie die optreedt na vaccinatie met het AstraZeneca vaccin. Als prioriteit twee wordt gekeken naar alle overige ernstige bijwerkingen. Dit zijn bijwerkingen die levensbedreigend zijn, of die leiden tot een (verlenging van) ziekenhuisopname, blijvende arbeidsongeschiktheid of invaliditeit

of een aangeboren afwijking bij een pasgeborene. Als derde prioriteit wordt gekeken naar Adverse Events of Special Interest. Dit zijn pre-gedefinieerde, medische significante bijwerkingen die men kan verwachten dat ze kunnen optreden na vaccinatie en die extra goed in de gaten gehouden moeten worden. Vaak zijn deze bijwerkingen ook ernstig en vallen ze tevens onder de categorie ernstige meldingen, maar niet altijd. Bijwerkingen die vanuit het oogpunt van de individuele patiënt of zorgverlener als belastend/vervelend ervaren worden, maar geen consequenties hebben voor het vaccinatiebeleid, krijgen tijdens deze periode minder of geen prioriteit.

Vanwege de snelheid waarmee vaccins toegediend worden, is het belangrijk om snel potentiële veiligheidsissues te signaleren. De snelheid heeft als keerzijde dat de informatie niet compleet is op het moment van signaleren, waardoor besluiten genomen moeten worden op basis van niet-volledige informatie.

Indien potentiële veiligheidsproblemen zich voordoen, is het belangrijk om inhoudelijke informatie zo snel mogelijk te delen tussen de Nederlandse partijen Lareb-CBG-RIVM. Daarnaast is het belangrijk dat Lareb de meldingen die prioriteit 1, 2 en 3 hebben, snel doorsturen naar de Europese bijwerkingendatabank Eudravigilance zodat deze meldingen meegenomen kunnen worden in analyses op Europees niveau.

Goed en tijdig overleg tussen Lareb-CBG-RIVM-VWS is nog belangrijker, indien (mogelijke) veiligheidsissues zich voordoen. Omdat bij niet tijdig ingrijpen, de consequenties bij een hoog vaccinatietempo groot kunnen zijn, zal frequenter, laagdrempeliger en in sommige situaties op basis van minder informatie dan gebruikelijk, overleg moeten plaatsvinden. Bij twijfel kan het ook nodig zijn uit voorzorg snelle besluiten te nemen.

3. Benodigde aanpassingen om grote hoeveelheden meldingen en LIM-deelnemers in korte periode te kunnen ontvangen

In dit scenario hanteren wij de volgende uitgangspunten:

- Vier verschillende vaccins.
- Het totaal aantal dat uitgenodigd wordt: gehele Nederlandse bevolking boven 18 jaar (14.07 miljoen inwoners).
- Deelname vaccinatie: 85%, waarmee het aantal gevaccineerden op 11.9 miljoen inwoners komt.
- Omdat niet bekend wordt hoe groot deel van de Nederlanders het Janssen vaccin gaan krijgen, wordt aangenomen dat er maximaal 23.8 miljoen vaccins toegediend gaan worden.
- Per 10.000 gevaccineerden worden er 200 meldingen van bijwerkingen gedaan (dit is de meldgraad in de eerste 10 weken van de campagne).

Vaccinatie

Op basis van de huidige vaccinatiestrategie is gerekend met de groep 18-plussers, die bestaat uit zo'n 14.07 miljoen mensen ². Met een vaccinatiebereidheid van 85% zou dit betekenen dat halverwege het jaar alle 11.9 miljoen 18-plussers, die bereid zijn zich te laten vaccineren, gedeeltelijk of volledig gevaccineerd zijn ³.

Omdat niet bekend is hoeveel mensen het vaccin van Janssen gaan krijgen, wordt er in de volgende berekeningen rekening mee gehouden dat elk persoon twee prikken krijgt. In totaal worden dan 23.8 miljoen doses vaccins toegediend. Volgens voorspellingen zijn aan het eind van maart 2021 2 miljoen

² CBS StatLine, gegevens sept. 2020

³ TK 25 295, 1063

Nederlanders geheel of gedeeltelijk gevaccineerd. Tussen 1 april en 30 juni worden bijna 10 miljoen Nederlanders geheel of gedeeltelijk gevaccineerd.

Geneesmiddelenbewaking, spontane rapportage

In het initiële projectvoorstel werd het budget berekend op een meldgraad van 25 meldingen/10.000 gevaccineerden. In de drie eerste maanden van 2021 blijkt de meldgraad ca. 200 meldingen/10.000 gevaccineerden; acht keer hoger dan berekend. Als wij uitgaan van dezelfde meldgraad als in de eerste drie maanden van het jaar, betekent dit bij 0.5- 1.5 miljoen toegediende vaccins per week, 10.000-31.500 meldingen per week, 1.500-4.500 meldingen per dag.

Ten opzichte van het initiële projectvoorstel zijn twee zaken veranderd i) er komt een zeer duidelijke piek in aantal meldingen/deelnemers LIM ; ii) de meldgraad is acht keer hoger dan verwacht.

Om de veiligheidsbewaking goed te kunnen uitvoeren is het noodzakelijk om i) een stabiele infrastructuur te hebben die grote aantallen meldingen en deelnemers LIM aan kan, en ii) voldoende personeel om de taken uit te kunnen voeren.

Stabiliteit van de infrastructuur

Onder een normale week ontvangt en verwerkt Lareb ca. 250 meldingen per week. Tijdens de eerste periode van de COVID-vaccinatiecampagne ontving Lareb in de week met de meeste meldingen tot nu toe 6.807 meldingen. Om deze aantallen te kunnen ontvangen en verwerken zijn extra technische aanpassingen gedaan om de infrastructuur uit te breiden en te versterken. Deze capaciteit moet nog verder worden uitgebreid, zodat wij aantallen rond de 30.000 meldingen per week ontvangen en verwerkt kunnen worden. Ook moeten de processen worden geoptimaliseerd, zodat het aantal meldingen dat per dag naar de Europese database van de EMA worden gestuurd, verhoogd kunnen worden, om aan de wettelijke verplichtingen te kunnen voldoen.

Daarnaast moet door de toename van het aantal medewerkers dat tegelijkertijd werkt in de database waarin alle meldingen opgeslagen worden, het systeem geoptimaliseerd worden, zodat snel en efficiënt in de database gewerkt kan worden.

Personeel

Het aantal meldingen is acht keer zo hoog als initieel berekend. Daarnaast wordt Lareb veelvuldig gebeld door patiënten en zorgverleners die vragen hebben over bijwerkingen van het COVID-vaccin. Zowel het meldingenproces als het helpdeskproces is zo efficiënt mogelijk ingericht. Een voorbeeld hiervan is het automatisch inladen en afhandelen van meldingen die alleen bekende bijwerkingen bevatten. Deze wijziging maakt het mogelijk om ongeveer 50% van alle meldingen zonder handmatige acties in de database af te handelen, waarna ze beschikbaar komen voor signaaldetectie. Naast alle efficiëntieslagen en technische oplossingen, is meer personeel noodzakelijk.

Geneesmiddelenbewaking, Lareb Intensive Monitoring

Voor de monitoring geldt een exploratief karakter. Initieel werd 5.000 deelnemers per COVID-19 vaccin als doel gesteld. De deelnemers aan het LIM-onderzoek per vaccin zijn mede afhankelijk van wanneer welke groep gevaccineerd wordt. De 5.000 deelnemers in de AstraZeneca monitoring zijn tot nu toe vooral jongere vrouwen en bij de Pfizer monitoring voornamelijk 80-plussers. Voor deze twee vaccins is het aantal van 5.000 inclusies inmiddels bijna bereikt. De bereidheid voor deelname is boven verwachting. Om een betere afspiegeling te krijgen binnen de groep die de specifieke vaccins krijgen, zal ingezet worden op gericht uitnodigen en tijdelijk aan en uit zetten van de inclusies. Voor een goede afspiegeling, en ook om de vaccins goed met elkaar te kunnen vergelijken, zal het

voor sommige vaccins wel nodig zijn om meer dan 5000 inclusies te krijgen. Daarom wordt het totaal aantal inclusies verhoogd met 10.000.

Mocht er meer dan vier verschillende COVID-19 vaccins gebruikt worden in het Nederlandse vaccinatieprogramma zullen deze ook gevolgd worden door het monitoringsysteem.⁴ Dat is in dit voorstel niet meegenomen.

Stabiliteit van de infrastructuur

Ook voor het LIM-systeem geldt dat het meer piekbelasting aan moet kunnen. Daarnaast vergt het verhogen van 20.000 naar 30.000 inclusies meer ruimte om de data op te slaan en heeft het ook impact op de snelheid waarmee de analyses gedaan kan worden. Op dit moment worden voorbereidingen getroffen, zodat het systeem hoger aantallen aan kan vanaf 1 april.

Personeel

Als het aantal inclusies met 50% stijgt, is er meer data om te coderen en te analyseren. Daarnaast nemen veel LIM-deelnemers contact op met Lareb als ze vragen hebben over hun deelname, en vergt zo'n groot onderzoek meer coördinatie dan initieel begroot werd, waardoor meer personeel noodzakelijk is.

Monitoring van COVID-vaccins bij zwangeren

Hier zijn geen wijzigingen ten opzichte van het oorspronkelijke pr Lareb-CBG-RIVM-VWS projectvoorstel.

⁴ De kosten per 5000 extra inclusies in het monitoring systeem zijn €275.000

4. Begroting

Meldingen en monitoring (LIM)	Oorspronkelijke fte	Herziene fte	Oorspronkelijke kosten	Herziene kosten
<i>Personeel*</i>				
Projectleider Lareb	1.0 fte	0.7 fte	5.1.2b	
Coördinatie Meldingen en signaaldetectie	-	1.0 fte		
Coördinator campagne LIM	0.5 fte	1.0 fte		
Beoordelen/coderen/signaaldetectie	9,8 fte	10.4 fte		
Data invoer en coderen (Flexpool studenten)	13 fte	40.8 fte		
Expertiseteam	0.13 fte	0.26 fte		
Analist achtergrondincidentie Uni Utrecht	0.2 fte	0.2 fte		
<i>IT**</i>				
Initiële uitbreiding infrastructuur en compliance				
Verder uitbreiding infrastructuur en compliance, eenmalige kosten				
Verder uitbreiding infrastructuur en compliance, maandelijkse kosten				
€12.463, vanaf 1 april 2021 ***				
Auto afhandelen data LIM				
Auto afhandelen meldingen				

Campagne en werving LIM
PR en campagne voor inclusies

Folders

Distributie

Overig

Lidmaatschap VAC4EU

Subtotaal

pREGnant

*Personeel**

Onderzoeker	0.5 fte	0.5 fte
-------------	---------	---------

Coördinator campagne	0.2 fte	0.2 fte
----------------------	---------	---------

Test vragenlijsten	0.07 fte	0.07 fte
--------------------	----------	----------

*IT***

Uitbreiden vragenlijsten

Overig

PR en content campagne voor inclusies****

Open acces publicatie

5.1.2b

Subtotaal	5.1.2b	
Totaal	€2.769.248	€5.666.712

*Personeel**

*uurtarieven zijn vastgesteld op basis van een model waar overeenstemming over is tussen Bijwerkingencentrum Lareb, het CBG, en de afdelingen PG en GMT van VWS. Voor model zie bijlage 1.

** IT wordt bij offerte bij indiening bijgevoegd

*** Een deel van deze maandelijkse kosten worden in de toekomst structurele maandelijkse kosten omdat ze betrekking hebben op licenties en voorziening die noodzakelijk is om een grotere database te onderhouden

**** Offerte wordt bij indienen bijgevoegd