

## Bijeenkomst over vaccinatie bij kwetsbare groepen

Onderzoek naar extra booster vaccinaties bij *non-responders* en de informatieroute richting RIVM, de Gezondheidsraad en VWS

Datum: Maandag 17 mei 2021

### Inleiding

#### Achtergrond

In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en samen met het RIVM heeft ZonMw eind 2020 het deelprogramma COVID-19 Vaccinstudies opgezet. Dit deelprogramma richt zich op het generen van kennis die direct bruikbaar is voor behandelaars en patiënten, en tevens bij kan dragen aan besluitvorming over de inzet van COVID-19 vaccins in Nederland.

In december 2020 is de subsidieronde 'Urgente onderzoeksvragentraject vaccinstudies' gestart met onderzoek gericht op het optimaliseren van COVID-19 vaccinatie bij kwetsbare groepen, waaronder patiënten met maligniteiten, immuunstoornissen en andere niet in studies geïdentificeerde patiëntengroepen. In totaal zijn acht studies gefinancierd die onderzoek doen naar COVID-19 vaccinatie bij patiënten met een verstoord immuunsysteem, bijvoorbeeld vanwege aanleg, medicatie of door transplantatie en bij mensen met Downsyndroom.

#### Non-responders

In zeer korte tijd zijn alle acht studies gestart, en de eerste resultaten worden op korte termijn verwacht. Mogelijk is een gedeelte van de deelnemers in de studies onvoldoende beschermd na vaccinatie (zgn. '*non-responders*'). Extra vaccinaties (boosters) kunnen hier eventueel uitkomst bieden. De ZonMw kerncommissie vaccinstudies heeft dit onderwerp in haar recente advies rondom urgente vaccin-gerelateerde kennishiaten geagendeerd, waardoor op dit moment € 1 M beschikbaar is voor onderzoek naar extra booster vaccinaties bij *non-responders* binnen de lopende studies bij kwetsbare groepen.

In de aanloop naar de bijeenkomst van 17 mei 2021 is contact geweest tussen ZonMw en verschillende projectleiders en/of betrokkenen bij de lopende studies. Hieruit is naar voren gekomen dat een aantal studies vrijwel zeker verwachten *non-responders* te gaan zien, maar dat andere studies hier nog geen precieze verwachting van hebben en de aankomende resultaten hiervoor moeten afwachten.

Om onderzoek naar extra booster vaccinaties bij *non-responders* mogelijk te maken zijn de volgende punten van belang:

- Het gemeenschappelijke kader waarbinnen de booster vaccinaties worden ingezet.
- Financiering van booster vaccinatie studies (beschikbare budget bij ZonMw is beperkt). Daarbij dient rekening te worden gehouden met de studies waarvan nog niet bekend is of er *non-responders* zullen zijn.
- Noodzaak tot starten (op korte termijn) van onderzoek bij studies waar bekend is dat er *non-responders* zijn.
- Het beschikbaar maken van vaccins voor de uitvoering van het onderzoek.

#### Informatieroute

De resultaten uit de lopende studies zullen naar verwachting belangrijke resultaten opleveren, die direct van invloed kunnen zijn op het vaccinatieprogramma. Daarom heeft ZonMw bij de verschillende

projectgroepen geïnventariseerd hoe men zorg wil gaan dragen voor de implementatie van de resultaten. Hieruit komt naar voren dat projectgroepen uitstekende informatie routes hebben in de richting van onderzoekers, behandelaars, patiënten en de media. Ook worden de data in de internationale gremia gedeeld. Het vroegtijdig informeren van het RIVM, de Gezondheidsraad en VWS is daarbij echter ook van belang omdat deze instanties adviseren en besluiten over de vaccinatiecampagne. Door de huidige dynamiek en de gevoeligheid van de informatie die betrekking heeft op het vaccineren tegen COVID-19 dienen studieresultaten in een vroeg stadium te worden gedeeld (onder embargo) met het RIVM, de Gezondheidsraad en VWS. Op deze wijze kan het implementatie- en communicatieproces versneld en versterkt worden.

Voor de informatieroute zijn de volgende punten van belang:

- VWS, het RIVM en de Gezondheidsraad weten wat de actuele status is van lopende studies en wat er speelt.
- VWS, het RIVM en de Gezondheidsraad hebben inzicht in de visie van projectleiders over de inzet van eventuele booster vaccinaties.
- Projectleiders zijn bekend met de informatiebehoefte van VWS, het RIVM en de Gezondheidsraad, en kunnen daarop anticiperen zodat deze partijen zich kunnen voorbereiden voordat studieresultaten breed bekend worden gemaakt.

## Verslag van de bijeenkomst

### Toelichtingen van VWS, het RIVM en de Gezondheidsraad.

#### Het ministerie van VWS

VWS geeft aan dat de resultaten van het onderzoek kunnen leiden tot een verbetering en aanpassing van het vaccinatieprogramma. Het is van belang dat snel duidelijk is hoe resultaten uit onderzoek in de praktijk kunnen worden gebracht en of er b.v. vervolgonderzoek nodig is zodat er vanuit VWS tijdig actie kan worden ondernomen en passend kan worden omgegaan met vervolgvragen die ontstaan naar aanleiding van de resultaten.

#### RIVM

Het RIVM geeft aan dat er momenteel vanuit het RIVM onderzoek wordt gedaan naar de vaccin respons in de gezonde populatie. Het doel hiervan is om te kijken in hoeverre de vaccin respons in de kwetsbare groepen afwijken van de gezonde populatie. Daarnaast wordt er bij het RIVM ook onderzoek gedaan naar de respons van de vaccins in ouderen. De studieprotocollen van alle lopende onderzoeken bij het RIVM en die bij ZonMw zijn geharmoniseerd, zodat dezelfde eindpunten worden gebruikt. Op die manier is het mogelijk om de resultaten te vergelijken en overstijgende analyses te doen. Het onderzoek naar extra booster vaccinaties dient daarom ook te worden afgestemd. Van belang is om gemeenschappelijke afspraken te maken over b.v. de definiëring van een *non-responder*, de inzet van vaccins (type, merk) en doelgroepen. Hier kan een inhoudelijke overleg voor worden ingepland voor gemeenschappelijke afstemming en afspraken.

#### Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad is een onafhankelijk advies orgaan dat de overheid adviseert over de stand van de wetenschap. De raad bestaat uit commissies die bestaan uit wetenschappelijke en praktijkervaringsdeskundigen. De Gezondheidsraad neemt zelf geen besluiten over beleidsvorming, maar brengt advies uit, meestal op verzoek van de overheid.

## **De verschillende projectgroepen geven vervolgens een korte presentatie.**

### RECOVAC

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in nierpatiënten (patiënten met nierfalen en een niertransplantatie). Eerste voorlopige resultaten van de studie zijn beschikbaar en laten zien dat de neutraliserende antistoffen tegen het coronavirus bij deze patiënten groep niet of nauwelijks omhoog gaan na vaccinatie. De projectgroep wil onderzoeken of extra booster vaccinaties, eventueel met een hogere dosis, kunnen helpen om de patiëntengroep te beschermen. Hiervoor willen ze een kleinschalige studie doen in hemodialyse patiënten en transplantatie patiënten, en een grootschalige studie in nierpatiënten. Vanuit de Nierstichting is reeds additionele financiering voor dit onderzoek verkregen.

### PRIDE

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in volwassenen en kinderen met het syndroom van Down. De inclusiefase van deze studie loopt nog. De eerste resultaten worden in augustus verwacht. De verwachting is dat de oudere deelnemers en de deelnemers die gevaccineerd zijn met Astra Zenica een lagere antistof respons hebben. De resultaten moeten helder maken welke invloed Downsyndroom heeft op de response na vaccinatie. Daarbij is de verwachting dat boostervaccinatie niet effectief zullen zijn bij mensen met Down die onvoldoende beschermd zijn na de eerste vaccinatie(s). Wanneer er het aantal non-responders klein is zullen boosters op individuele basis worden aangeboden.

### VOICE

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in patiënten met kanker. De eerste resultaten (neutraliserende antistoffen) worden in juni verwacht, en in september worden de resultaten voor de T-cel respons verwacht, waaronder ook de resultaten voor mucosale antistof titers. In december worden de volgende resultaten voor de neutraliserende antilichaam titers (duur van bescherming) verwacht. De projectgroep wil niet alleen kijken naar *non-responders* maar ook naar deelnemers met een relatief lage titer. Momenteel kan er nog geen inschatting worden gemaakt om hoeveel patiënten het zal gaan. Er is een amendement ingediend om patiënten die hun chemotherapie en/of immunotherapie hebben afgerond, en een lage respons hebben op de vaccinatie, een booster te geven omdat deze dan mogelijk meer effect heeft.

Er is een internationale werkgroep opgericht met studies in verschillende landen, waarbij vergelijkbare studieprotocollen worden gebruikt (gebruikte vaccins en doelgroepen wijken soms wel iets van elkaar af). Door het samenvoegen van de data van de studies binnen deze internationale werkgroep hoopt men de beschermende werking van vaccinatie binnen deze groep (en de vele verschillende subgroepen daarin) inzichtelijk te maken.

### VACOPID

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in patiënten met primaire immuundeficiënties. De eerste resultaten worden medio juni verwacht. De verwachting is dat een deel van de patiënten een lage of verminderde respons zal hebben na vaccinatie waarbij een boostervaccinatie de respons eventueel kan verhogen. Daarbij is het van belang om ook te bepalen hoe lang de antistoffen aanwezig blijven na vaccinatie, en of het door vaccinatie verkregen antistoffen niveau ook voldoende is om te beschermen tegen COVID-19.

### COVIH

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in mensen die leven met HIV. De inclusiefase bij deze studie loopt nog, waarbij de verwachting is dat in mei het grootste gedeelte van de doelgroep

gevaccineerd zal gaan worden. De eerste resultaten worden in de loop van augustus verwacht, en begin september worden de resultaten van de laatste patiënt verwacht. Momenteel wordt er geschat dat een deel van de patiënten geen respons zal hebben, waarbij een booster mogelijk effectief zal zijn.

#### COBRA-KAI

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in patiënten met hematologische aandoeningen. De inclusie is afgerond en de eerste resultaten worden eind juni verwacht. De verwachting is dat de helft van de patiënten onvoldoende respons geeft. Echter, het is lastig om te definiëren welke titer bescherming geeft tegen ziek worden. Er wordt verwacht dat een boostervaccinatie effectief kan zijn voor adequate bescherming.

#### T2B

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie bij patiënten met auto-immuunziekten die gebruik maken van afweer onderdrukkende (immunosuppressieve) medicatie. Komende maand zal iedere patiënt zijn eerste vaccinatie hebben ontvangen. Op basis van eerdere studies is de verwachting dat de patiënten een lagere respons na vaccinatie hebben dan gezonde mensen. De eerste resultaten worden in juli of augustus verwacht. Voordat men een boostervaccin wil gebruiken dient het helder te zijn hoe een *non-responder* wordt gedefinieerd, en wanneer je een booster vaccin geeft.

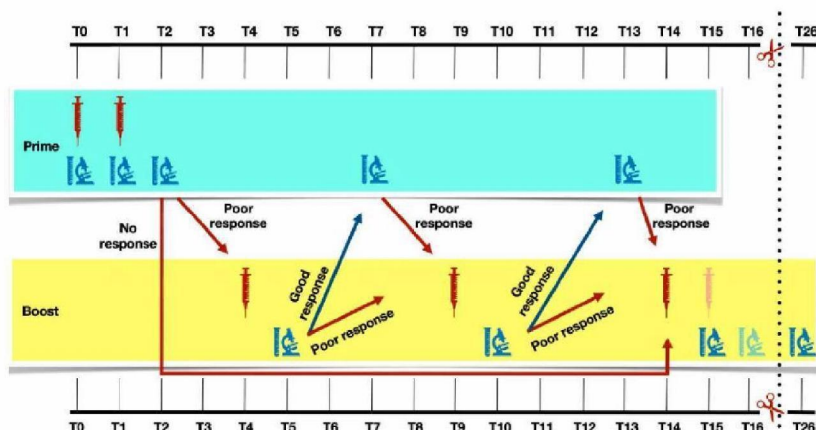
#### COVALENT

Onderzoek naar het effect van COVID-19 vaccinatie in longtransplantatie patiënten. De eerste voorlopige resultaten zijn bekend. De resultaten laten zien dat slechts ~10% van de patiënten een respons laten zien na vaccinatie. Op basis hiervan is de verwachting dat een groot deel van de patiënten in de studie niet zal reageren op de vaccinatie. De projectgroep is van mening dat het voor patiënten die totaal geen response laten zien (totale *non-responders*) niet zinvol zal zijn om door te gaan met de studie. Deze groep kan opnieuw worden gevaccineerd na een (tijdelijke) verlaging van de afweer onderdrukkende (immunosuppressieve) medicatie, waardoor er meer kans is op bescherming na vaccinatie.

## Conclusies en afspraken

### **Harmonisatie vervolgonderzoek naar extra booster vaccinaties**

Partijen zijn het erover eens dat het van belang is om met een gemeenschappelijke aanpak voor vervolgonderzoek te komen. De projectgroep van COBRA-KAI heeft een voorstel gedaan (Figuur 1) voor een plan van aanpak waarbij per patiënt gekeken dient te worden hoeveel booster vaccins nodig zullen zijn.



**Figuur 1: Vaccinatie schema voor boosters bij *non-responders*.**

Voor de verdere invulling van het plan van aanpak zal het RIVM op de korte termijn een afspraak inplannen met de projectgroepen met als doel om tot een gezamenlijk protocol en afspraken (over b.v. welke vaccins gebruikt zullen worden, en welke definitie van een *non-responder* zal worden gehanteerd). Dit dient vervolgens als basis voor het opstellen van vervolgonderzoek naar extra booster vaccinaties door de individuele onderzoeksgroepen.

Een studie naar een derde booster zal op dit moment worden aangemerkt als een geneesmiddelenstudie met bijbehorende vereisten zoals random labeling.

### Informatieroute

De resultaten uit de lopende studies kunnen invloed hebben op het vaccinatieprogramma en daardoor leiden tot vragen aan het RIVM en VWS. Om onrust en onduidelijkheid te voorkomen dienen het RIVM, de Gezondheidsraad en VWS vroegtijdig te worden geïnformeerd over de resultaten. De informatie zal onder embargo worden gedeeld om de rechten ervan te beschermen.

Hiervoor is de volgende informatieroute opgesteld (voor het onder embargo delen van studie resultaten):

|                 |        |        |                                            |
|-----------------|--------|--------|--------------------------------------------|
| RIVM            | 5.1.2e | 5.1.2e | <a href="mailto:drivm.nl">drivm.nl</a>     |
| Gezondheidsraad | 5.1.2e | 5.1.2e | <a href="mailto:2gr.nl">2gr.nl</a>         |
| VWS             | 5.1.2e | 5.1.2e | <a href="mailto:2minvws.nl">2minvws.nl</a> |
| ZonMw           | 5.1.2e | 5.1.2e | <a href="mailto:2zonmw.nl">2zonmw.nl</a>   |

De projectgroepen zorgen vervolgens voor de communicatie van de resultaten in de richting van de deelnemers aan de studie, patiënten doelgroepen, zorgverleners en de rest van de samenleving door middel van specifieke informatie voor patiënten en zorgverleners, wetenschappelijke publicatie, en andere middelen. Een belangrijke voorwaarde voor het delen van informatie in de richting van deelnemers aan de studie is dat er een vervolgplan klaarligt voor die deelnemers met geen/of een lage respons na vaccinatie. Dit om deze patiënten optimaal te begeleiden en te voorkomen dat deze mensen uit de studie stappen. De groepen hebben de wens uitgesproken om tot enige afstemming te komen over de tekst richting patiënten, dit wordt door de groepen onderling geregeld.

### Financiering boosters

ZonMw stelt financiering beschikbaar voor onderzoek naar extra booster vaccinaties voor de acht lopende studies. Projectgroepen kunnen een aanvraag indienen wanneer op basis van nu beschikbare kennis er een duidelijke verwachting kan worden gegeven dat er *non-responders* zullen zijn en dat extra booster vaccinaties een uitkomst kunnen gaan bieden bij de betreffende

patiëntengroep. Het totale beschikbare budget 5.1.1c is beperkt en waarschijnlijk niet voldoende om al het gevraagde onderzoek te financieren. ZonMw zal rekening houden met het budget dat aangevraagd kan worden per studie om zodoende alle 8 studies te kunnen faciliteren, wanneer dat van toepassing is.

**Communicatie**

De samenwerking en harmonisatie die plaatsvindt tussen de studies is een belangrijk en uniek aspect wat ZonMw naar buiten zal communiceren middels een nieuwsbericht.

**Aanwezigen**

| Studie    | Namen  | Contact                                                                                                                   |
|-----------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RECOVAC   |        | 5.1.2e <a href="mailto:5.1.2e@umcg.nl">5.1.2e@umcg.nl</a>                                                                 |
|           |        | 5.1.2e <a href="mailto:5.1.2e@umcg.nl">5.1.2e@umcg.nl</a>                                                                 |
| COVALENT  | 5.1.2e | Functionele emailadres <a href="mailto:5.1.2e@umcg.nl">5.1.2e@umcg.nl</a>                                                 |
| PRIDE     | 5.1.2e | 5.1.2i Functionele emailadressen <a href="mailto:5.1.2i@umcutrecht.nl">5.1.2i@umcutrecht.nl</a>                           |
| VOICE     |        | 1.2i Functionele emailadressen <a href="mailto:1.2i@umcg.nl">1.2i@umcg.nl</a>                                             |
|           |        | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@umcg.nl">Functionele emailadres@umcg.nl</a>                 |
| VACOPID   |        | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@erasmusmc.nl">Functionele emailadres@erasmusmc.nl</a>       |
|           |        | 2i Functionele emailadressen <a href="mailto:2i@umcutrecht.nl">2i@umcutrecht.nl</a>                                       |
| T2B       |        | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@amsterdamumc.nl">Functionele emailadres@amsterdamumc.nl</a> |
|           | 5.1.2e | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@sanquin.nl">Functionele emailadres@sanquin.nl</a>           |
| COVIH     |        | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@olvq.nl">Functionele emailadres@olvq.nl</a>                 |
|           |        | 1.2i Functionele emailadressen <a href="mailto:1.2i@lumc.nl">1.2i@lumc.nl</a>                                             |
| COBRA-KAI | 5.1.2e | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@amsterdamumc.nl">Functionele emailadres@amsterdamumc.nl</a> |
|           | 5.1.2e | 1.2i Functionele emailadressen <a href="mailto:1.2i@amsterdamumc.nl">1.2i@amsterdamumc.nl</a>                             |
|           |        | 2i Functionele emailadressen <a href="mailto:2i@amsterdamumc.nl">2i@amsterdamumc.nl</a>                                   |
| VWS       | 5.1.2e | 5.1.2e <a href="mailto:5.1.2e@minvws.nl">5.1.2e@minvws.nl</a>                                                             |
|           | 5.1.2e | <a href="mailto:5.1.2e@minvws.nl">5.1.2e@minvws.nl</a>                                                                    |
| RIVM      | 5.1.2e | 5.1.2e <a href="mailto:5.1.2e@rivm.nl">5.1.2e@rivm.nl</a>                                                                 |
| GR        |        | <a href="mailto:5.1.2e@gr.nl">5.1.2e@gr.nl</a>                                                                            |
| ZonMw     | 5.1.2e | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@zonmw.nl">Functionele emailadres@zonmw.nl</a>               |
|           |        | 5.1.2i Functionele emailadressen <a href="mailto:5.1.2i@zonmw.nl">5.1.2i@zonmw.nl</a>                                     |
|           |        | 2i Functionele emailadressen <a href="mailto:2i@zonmw.nl">2i@zonmw.nl</a>                                                 |
|           |        | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@zonmw.nl">Functionele emailadres@zonmw.nl</a>               |
|           | 5.1.2e | Functionele emailadres <a href="mailto:Functionele emailadres@zonmw.nl">Functionele emailadres@zonmw.nl</a>               |