

## Projectvoorstel voorbereiding veiligheidsbewaking COVID-19 vaccins

### 1. Inleiding

Vaccins voor COVID-19 die nu ontwikkeld worden, zullen ongetwijfeld een versnelde toelatingsprocedure doorlopen. Bij de start van een eventuele pandemische vaccinatiecampagne zal er geen volledig overzicht zijn van de veiligheid/ bijwerkingen van het vaccin voor de populatie waarbinnen het gebruikt wordt. Ook bij de vorige pandemie (H1N1 griepvirus in 2009) was over mogelijke met name zeldzaam optredende bijwerkingen van de nieuwe vaccins nog niet veel bekend. Daarom hebben destijds de Gezondheidsraad en het RIVM steeds bijzondere aandacht gevraagd voor monitoring van bijwerkingen. Mogelijk worden er bij COVID-19 onconventionele type vaccins ingezet, waardoor monitoren nóg belangrijker is om inzicht in het bijwerkingenprofiel te krijgen. Een kwalitatief hoogwaardige en transparante bewaking van de veiligheid en effectiviteit van vaccins tijdens een vaccinatiecampagne bij een pandemie is noodzakelijk.

Vanzelfsprekend zijn een aantal factoren nu nog niet duidelijk, zoals bijvoorbeeld wanneer er welke vaccins zijn en de mate van voorkennis van de veiligheid ervan. Maar ook de doelgroep(en), hoe dit georganiseerd wordt en of er één of meerdere vaccinaties nodig zijn. Desalniettemin is het van groot belang om in Nederland met de voorbereidingen van de veiligheidsbewaking te starten, en ook voorbereidingen te treffen hoe hier op Europees niveau op samen te werken.

#### Europa

Op Europees niveau is er een voorbereidingsproject (ACCESS) gestart gefinancierd door de EMA. Dit project wordt geleid door de Universiteit Utrecht en zowel RIVM als Bijwerkingencentrum Lareb participeren hierin. In dit EU project worden afspraken gemaakt, een infrastructuur gebouwd en het onderzoek voorbereid om de bewaking van de veiligheid van deze vaccins in Europa uit te voeren. Doel is om in december 2020 een Europees systeem voor het samenwerken in het monitoren van de veiligheid en werkzaamheid klaar te hebben ten behoeve van post-marketing surveillance.

#### Nederland

In dit projectvoorstel worden voorstellen gedaan voor de voorbereidingen die nodig zijn om zodra er daadwerkelijk vaccins beschikbaar zijn de veiligheid te gaan bewaken in Nederland.

Bij de plannen is de lering die is getrokken uit de ervaring van de veiligheidsbewaking bij de H1N1 pandemie in 2009 en de ervaring opgedaan tijdens de jaarlijkse monitoring van het griepvaccin meegenomen.

Voor een goede veiligheidsbewaking van vaccins is het van cruciaal belang kennis te hebben van bij wie, wanneer, welk vaccin is toegediend en welk batchnummer het betreft.

#### Scenario's

Op dit moment is het onzeker wanneer en hoe gestart wordt met een vaccinatiecampagne.

Op dit moment is de verwachting dat op z'n vroegst in het eerste kwartaal van 2021 een vaccin beschikbaar komt. Mocht er toch eerder dan 1 januari een vaccin beschikbaar zijn, dat zal naar verwachting eerst een specifieke (risico)groep worden gevaccineerd. In dat geval is er uiteraard in ieder geval het normale spontane meldsysteem voor de veiligheidsbewaking. Vanaf 1 januari is -de nieuw op te zetten- intensievere veiligheidsbewaking beschikbaar om te worden toegepast.

Ook als in het eerste kwartaal 2021 een vaccin beschikbaar is, zullen hoogst waarschijnlijk eerst specifieke (risico)groepen worden gevaccineerd. In dit geval kan de voorbereide intensievere veiligheidsbewaking in deze risicogroepen worden toegepast, en daarmee dus ervaring en meer kennis over bijwerkingen opgedaan worden, alvorens grootschaliger gevaccineerd gaat worden. Het kan ook dat het nog langer duurt totdat een vaccin beschikbaar is, dan is de intensievere veiligheidsbewaking 'paraat' om elke moment opgestart te worden.

#### Stappenplan

Er zijn de volgende fase te onderscheiden:

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1. Voorbereidingsfase           | 1-9-2020 t/m 31-12-2020                                      |
| 2. Paraatheidsfase              | 1-1-2021 t/m start vaccinaties                               |
| 3. Uitvoeringsfase kleinschalig | vaccinatie specifieke groepen t/m start nationale vaccinatie |
| 4. Uitvoeringsfase grootschalig | gedurende nationale vaccinatiecampagne                       |

Dit projectvoorstel betreft de voorbereidingsfase. Daarin wordt alle noodzakelijke voorbereidingen getroffen om per 1 januari paraat te zijn om intensievere veiligheidsbewaking te kunnen starten.

De opbrengsten van dit voorbereidingsproject zijn:

- De infrastructuur voor intensievere veiligheidsbewaking: o.a. specifiek meldformulier voor spontane meldingen, specifiek intensieve prospectief monitoring onderzoek (LIM), koppeling vaccinregister, IT maatregelen ivm piekbelasting, analysetools signaaldetectie
- Resultaten vooronderzoek: o.a. te verwachten risico's; achtergrondincidenties van mogelijk te verwachten Adverse Events Following Immunization (AEFIs)
- Flexibel personeelsplan voor basis (paraatheidsfase) en opschaling (uitvoeringsfase kleinschalig) en piekbelasting (uitvoeringsfase grootschalig)
- Plan voor voorlichting, rapportages resultaten veiligheidsbewaking, informeren betrokkenen, vervolgstappen bij signaleringen (bv. opzet voor verificatie van signalen)

Uiterlijk 1 december zal een projectvoorstel worden ingediend voor de paraatheids- en uitvoeringsfase.

## 2. Welke veiligheidsbewaking willen we gaan uitvoeren?

Naast de inzet van het bestaande spontane meldsysteem, waarin zowel zorgverleners als gevaccineerde personen kunnen melden wordt ook een actieve monitoring van het optreden van bijwerkingen (Lareb Intensive Monitoring; LIM) opgezet. Gevaccineerde personen worden hierbij uitgenodigd om online korte vragenlijsten – ook beschikbaar via een app - in te vullen over eventuele bijwerkingen na vaccinatie. De technische mogelijkheid van uitvoering van een LIM onderzoek in een app versie is in ontwikkeling, omdat deze ook ingezet wordt voor een ander project (RVP Cohort, al door VWS gefinancierd).

Naast het spontane meld- en monitoringssysteem, is het ook van belang om aanvullende nieuwe methoden te ontwikkelen om mogelijke signaleringen van bijwerkingen te kunnen verifiëren in zorgregistraties en een infrastructuur te hebben waarin zo snel mogelijk specifiek vervolgonderzoek gedaan kan worden om signaleringen van bijwerkingenclusters verder te analyseren.

### 3. Welke voorbereidingen voor de veiligheidsbewaking zijn nodig?

#### 3.1 Achtergrondinformatie

Een snelle, open en tijdige uitwisseling van informatie tussen alle betrokken partijen (VWS, RIVM en CBG) is noodzakelijk om adequate voorbereidingen te kunnen treffen ten aanzien van veiligheidsbewaking. Inmiddels is er een werkgroep opgericht met deze partijen.

Dit betreft informatie over:

##### *De opzet van de vaccinaties*

- Welke vaccins er worden gebruikt?
- Hoe vaak en wanneer er wordt gevaccineerd (uitvoeringsschema)?
- Wie (doelgroepen) en hoeveel mensen het vaccin aangeboden krijgen?
- Wie er gaan vaccineren (uitvoerders)?

##### *De vaccins*

- Welk type vaccins worden ingezet?
- Welke hulpstoffen het vaccin bevat (adjuvans, conserveringsmiddel, eventuele rest-antibiotica en andere stoffen)?
- Is er ervaring met vergelijkbare vaccins mbt verwachte veiligheidsaspecten?
- Zijn er contra-indicaties?

##### *Te verwachten bijwerkingen*

- Welke bijwerkingen zijn te verwachten op basis van het registratiedossier?
- Zijn er bijwerkingen waar extra alertheid voor geboden is (zogenaamde 'adverse events of special interest' (AESI) en welke definities hiervoor worden gehanteerd (via EMA, Brighton collaboration en ACCESS project)?

De EMA kan aanbevelen actief aan te moedigen een aantal soorten Adverse Events Following Immunization (AEFI) te melden. Deze bijwerkingen zijn opgenomen in de Risk Management Plans (RMP's) die de registratiehouders voor de vaccins opstellen. Ook kunnen voor specifieke AEFIs follow-up vragenlijsten vereist zijn om gestructureerd nadere informatie bij meldingen na te vragen. Nadere details worden vermeld in de CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan van de RMP's, (Doc. Ref: EMEA/359381/2009).

Van mogelijk te verwachten AEFI's is het belangrijk om vooraf achtergrondincidenties in kaart te brengen. Dit is van belang om de gerapporteerde, vermoede bijwerkingen te kunnen duiden. Dit wordt in het ACCESS project Europa breed uitgevoerd. In dit project kijken we wat er specifiek nodig is voor de Nederlandse situatie en doelgroep.

#### 3.2 Methodologie

##### *Meldsysteem en monitoring*

Het spontane meldsysteem moet voorbereid zijn op een flinke piekbelasting. Het huidige meldformulier moet uiteraard bruikbaar zijn voor alle geneesmiddelen en vaccins. Omdat er bij grootschalige vaccinaties veel meldingen over die vaccinatie (met mogelijk wel verschillende vaccins) worden

ontvangen, verwerkt, geregistreerd en beoordeeld, is het gewenst het systeem hier op in te richten. Er wordt daarom een specifiek meldformulier ontwikkeld zodat bepaalde AEFIs en andere relevante informatie, specifiek en direct goed uitgevraagd kunnen worden. Uiteraard zal het ook mogelijk blijven andere mogelijke bijwerkingen dan die uitgevraagd worden te melden. Daarnaast is het ook gewenst om geautomatiseerd meer informatie te kunnen vragen indien nodig voor een goede veiligheidsbewaking. Voor de monitoring zal een onderzoeksprotocol worden opgesteld en zullen vragenlijsten ontwikkeld en ingericht worden in LIM. Het afhandelen van de meldingen en de monitoringdata moeten, gezien de te verwachten grote aantallen, zoveel mogelijk geautomatiseerd plaatsvinden. Deze geautomatiseerde import en verwerking van het specifieke meldformulier dienen getest te worden. Gezien de tijd dat bovenstaande kost, is het niet verantwoord om te wachten met deze voorbereiding totdat bekend is welk vaccin op welke manier en bij wie ingezet zal worden. Het is gewenst om vooruitlopend daarop, zeer tijdig een basisstructuur klaar en getest te hebben. Het meldformulier en de vragenlijsten kunnen dan, met enkele aanpassingen, op het moment dat het nodig is, snel (in 4 weken) operationeel zijn. Hetzelfde geldt voor query's voor de analyses voor de rapportages van meldingen en in LIM gerapporteerde bijwerkingen, die ontwikkeld en geprogrammeerd worden.

#### *Koppeling aan vaccinatieregister*

Voor een goede veiligheidsbewaking van vaccins is het van belang kennis te hebben van het aantal toegediende doses, het moment van vaccinatie en om op individueel niveau te weten of de persoon gevaccineerd is, welk vaccin is toegediend, wel batchnummer het betreft, welke dosis en op welk moment de vaccinatie(s) is/zijn gegeven. Deze moet op individueel niveau, real time gekoppeld kunnen worden aan de registratie van de spontane meldingen en aan de deelnemers van de monitoring. Vanzelfsprekend moet dit AVG-proof zijn (zoals dit nu ook al het geval is), via toestemmingsverklaring van de melders en deelnemers. Handmatige verwerking (zoals nu plaatsvindt) is niet mogelijk bij grote aantallen.

Omdat er op dit moment nog geen besluit is genomen over de vaccinregistratie, is het nog niet duidelijk wat de mogelijkheden zijn voor een automatische koppeling. Omdat het wel noodzakelijk is, is in de begroting toch een grove inschatting meegenomen van de kosten.

#### *Ontwikkeling werkwijze en personeelsplan*

Bijwerkingencentrum Lareb stelt een werkwijze en plan op voor een effectieve bewaking van de veiligheid van vaccinatie – ook bij grote hoeveelheden spontane meldingen en data uit de monitoring. Op basis hiervan kan immers directe actie noodzakelijk zijn. In dit plan wordt uitgewerkt:

1. Interne werkwijze voor het verwerken en beoordelen van de spontane meldingen en data uit de monitoring.
2. De organisatie en voorbereiding voor het beantwoorden van vragen over bijwerkingen.
4. Interne werkwijze voor signaaldetectie en rapportages.
3. Een personeelsplan voor de verschillende fases.

### **3.3 Opzet plan voor infrastructuur (vervolg)onderzoek**

Voor de duiding van meldingen en data uit de monitoring van onverwachte mogelijke bijwerkingen kan het van belang zijn om onderzoek te doen naar andere dan al vooraf bepaalde achtergrondincidenties. Methoden en de benodigde infrastructuur worden hiervoor opgezet. Daarbij wordt gebruikt gemaakt van PHARMO.

Het is ook van belang om aanvullende nieuwe methoden te ontwikkelen om mogelijke signaleringen van bijwerkingen te kunnen verifiëren in zorgregistraties en een infrastructuur te hebben en zo snel mogelijk specifiek (vervolg)onderzoek in te kunnen zetten (secundaire data). RIVM en andere Nederlandse

onderzoekers hebben hierin ervaring en expertise in EU verband (UMCU (10)(2e) ADVANCE project) op basis van data van onder meer PHARMO.

Ook in het in het ACCESS project worden hier op Europees niveau voorbereidingen getroffen. In dit project wordt onderzocht wat nodig is met betrekking tot veiligheidsbewaking voor de Nederlandse situatie.

Ook kan het nodig zijn om specifiek vervolgonderzoek op te zetten (primaire data).

### 3.4 Communicatie

Als er een vaccinatiecampagne komt is het van belang dat zorgverleners en het algemene publiek duidelijk gemaakt wordt dat deelname aan de monitoring en melden van bijwerkingen van belang is. Zorgverleners moeten er op geattendeerd worden dat aandacht voor bijwerkingen integraal deel van de (na)zorg voor de gevaccineerde personen is.

Hiervoor zal een voorlichtingsplan worden gemaakt.

Waar en hoe gevaccineerde personen gevraagd kunnen worden deel te nemen aan de monitoring is afhankelijk van de opzet van de campagne. Bij voorkeur vindt dit (ook) plaats vóór vaccinatie bijv. bij uitnodigen voor vaccinatie of digitaal vanuit het vaccinatieregister.

Onder de aanvullende vaccinatietaken voor Bijwerkingencentrum Lareb valt 'het geven van specialistisch advies en informatie over/gerelateerd aan bijwerkingen van vaccins.' Als er grootschalig gevaccineerd gaat worden, zal dit ook tot een toename en piekbelasting van vragen leiden van burgers en zorgverleners over de bijwerkingen. Deze vragen moeten adequaat beantwoord worden.

Goede afspraken moeten gemaakt worden met alle betrokkenen (CBG, RIVM, VWS) over de frequentie, aard en vorm van het informeren en bespreken van de signaleringen en rapportages van Bijwerkingencentrum Lareb.