

## Folia Pharmacotherapeutica april 2021

Goed om te weten

**COVID-19: "voorwaardelijke vergunning" voor een vierde vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine®**

De Europese commissie heeft, na een gunstig advies van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA, op 11 maart 2021 een "voorwaardelijke vergunning" (conditional marketing authorisation) toegekend aan een **vierde COVID-19 vaccin: Janssen COVID-19 Vaccine® (Janssen Biotech)**, zie website EMA (bericht van 11/03/21). Voor de *Product Information* (Engelstalige SKP en bijsluiter voor het publiek) van Janssen COVID-19 Vaccine®, klik hier<sup>1</sup>. Met een "voorwaardelijke vergunning" kunnen veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen en met een aanvaardbare risico-batenverhouding versneld beschikbaar komen, zij het met beperktere evidentie dan bij een reguliere vergunning en met strikte eisen voor post-marketing opvolging (voor meer informatie, zie website EMA en Folia september 2018).

- Janssen COVID-19 Vaccine® (ook aangeduid als Johnson & Johnson-vaccin of Janssen Ad26.COVS Vaccine) voegt zich bij de drie andere COVID-19 vaccins die reeds een "voorwaardelijke vergunning" kregen en die in België al gebruikt worden voor de vaccinatie tegen COVID-19: de mRNA-vaccins Comirnaty® en COVID-19 Vaccine Moderna®, en het vectorvaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca® [zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.].
- Janssen COVID-19 Vaccine® is, zoals COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, een **vectorvaccin**. Beide vaccins bevatten een **niet-replicerend adenovirus** (bij het Janssen COVID-19 Vaccine®: het humane Adenovirus Serotype 26) waarin de gensequentie (DNA) werd ingebracht die codeert voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus.
- Het **vaccinatieschema** bestaat uit **1 dosis** van het vaccin, intramusculair.
- Janssen COVID-19 Vaccine® kan gebruikt worden **vanaf de leeftijd van 18 jaar**.
- **Werkzaamheid:** de **interim-resultaten van een nog lopende fase 3-studie (ENSEMBLE, niet gepubliceerd, situatie op 12/03/21)** wijzen op een beschermingsgraad van ongeveer 67% tegen "matig ernstige tot ernstige/kritische" COVID-19 (gemeten vanaf 14 dagen na de vaccinatie, en met een follow-up van 2 maanden na de vaccinatie). De beschermingsgraad tegen hospitalisatie was > 80 % (zie "Meer details"). De duur van de bescherming is niet gekend.
- **Veiligheid:** Zoals met de andere COVID-19 vaccins zijn lokale reacties (pijn, erytheem, zwelling) en systemische reacties (hoofdpijn, vermoeidheid, koorts) binnen de dagen na de vaccinatie frequent, maar deze verdwijnen snel (zie "Meer details").
- **Voorzorgen:**
  - Bij personen met **immuundeficiëntie** kan het immuunantwoord verminderd zijn.
  - Zoals voor de andere COVID-19 vaccins is er op dit ogenblik onvoldoende ervaring om de werkzaamheid en veiligheid van Janssen COVID-19 Vaccine® bij **zwangerschap en borstvoeding** te evalueren. Er zijn ook met dit COVID-19 vaccin op dit ogenblik geen aanwijzingen van een nefast effect bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling, en er zijn op farmacologische en biologische grond geen belangrijke risico's te verwachten. Vanuit het voorzichtigheidsprincipe beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) [Advies nr. 9622, 2021, versie 18/02/21] systematische vaccinatie tegen COVID-19 bij **zwangere vrouwen** niet aan, maar bij individuele afweging (onderliggende risicofactoren voor ernstige COVID-19, groot besmettingsrisico) kan beslist worden om te vaccineren. Bij **borstvoeding** kan vaccinatie gebeuren.
- **Contra-indicaties:** personen met antecedenten van ernstige allergische reactie op één van de bestanddelen (met vooral aandacht voor polysorbaat 80).
- Janssen COVID-19 Vaccine® kan gedurende 3 maanden bewaard worden aan +2° à +8°C.
- Een studie over een vaccinatieschema met 2 doses (ENSEMBLE 2) is lopende, interim-resultaten zijn nog niet bekend (situatie op 12/03/21)

## Meer details over werkzaamheid en veiligheid, op basis van de interim resultaten van de fase 3-studie

Met Janssen COVID-19 Vaccine® is een **fase-3 studie (gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd: ENSEMBLE-studie) lopende**, er zijn op dit ogenblik geen resultaten gepubliceerd (situatie op 12/03/21). De **interim-resultaten** van deze studie (gegevens van ongeveer 40.000 deelnemers, met mediane follow-up van 2 maanden na de vaccinatie) hebben geleid tot het toekennen van de "voorwaardelijke vergunning". Voor de details hieronder hebben we ons gebaseerd op deze interim-resultaten, met de FDA als bron ("FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19"; 26/02/21, website FDA)<sup>2</sup>.

- **Geïnccludeerde personen:** personen van 18 – 100 jaar (mediaanwaarde 52 jaar; 34% ouder dan 60 jaar; 20% ouder dan 65 jaar; 4% ouder dan 75 jaar); 40% van de deelnemers had één of meer co-morbiditeiten. Nagenoeg geen immuungecompromitteerde patiënten geïnccludeerd.
- **Werkzaamheid**
  - **Primair eindpunt** was de bescherming tegen symptomatische, "matig ernstige" tot "ernstige/kritische", PCR-bevestigde COVID-19. Dit bij personen zonder evidentie van SARS-CoV-2-infectie vóór de vaccinatie, en gemeten vanaf minstens 14 dagen na de vaccinatie of vanaf minstens 28 dagen na de vaccinatie (per-protocol analyse).



De "milde" COVID-19 gevallen werden dus niet opgenomen in het "primair eindpunt". Ter info: er was 1 "mild" geval in de COVID-19 vaccingroep en 3 "milde" gevallen in de placebogroep (gerekend vanaf minstens 14 dagen na de vaccinatie).

- De **beschermingsgraad "minstens 14 dagen na de vaccinatie"** bedroeg **66,9%** [95%-BI van 59,0 tot 73,4; 116 gevallen op 19.514 personen in de COVID-19 vaccingroep versus 348 gevallen op 19.544 personen in de placebogroep].
- De **beschermingsgraad "minstens 28 dagen na de vaccinatie"** bedroeg **66,1%** [95%-BI van 55,0 tot 74,8; 66 gevallen op 19.306 personen in de COVID-19 vaccingroep versus 193 gevallen op 19.178 gevallen in de placebogroep].
- Bescherming tegen COVID-19 gerelateerde **hospitalisatie bedroeg 82%** ("minstens 14 dagen na vaccinatie", met 2 gevallen in de vaccingroep en 29 in de placebogroep), en 100% ("minstens 28 dagen na vaccinatie", met 0 gevallen in de vaccingroep en 6 gevallen in de placebogroep). Er waren geen **fatale COVID-19 gevallen** in de vaccingroep, en 7 fatale gevallen in de placebogroep (alle 7 in Zuid-Afrika).
- De bescherming bleek hoger in de VS en Brazilië dan in Zuid-Afrika (primair eindpunt Zuid-Afrika: bescherming van 52% "minstens 14 dagen na de vaccinatie"), waar meer dan 90% van de geanalyseerde virusstalen behoorden tot de Zuid-Afrikaanse variant (B.1.351). De bescherming specifiek tegen "ernstige/kritische" COVID-19 was overal hoger dan 70%, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren zeer breed.
- De gegevens wijzen op een vergelijkbare beschermingsgraad bij verschillende **subgroepen** (in functie van leeftijd, co-morbiditeit, etnische afkomst), al waren er voor bepaalde subgroepen (onder andere 75-plussers) te weinig gevallen om een gefundeerde uitspraak over de beschermingsgraad te doen. Wat de oudere populatie betreft, wijst de fase 1-2a-studie (NEJM<sup>3</sup>) wel op een goede immunorespons bij de cohort van 65-plussers (gemiddelde leeftijd 70 jaar, range 65-83 jaar).
- De gegevens zijn nog te beperkt om een uitspraak te kunnen doen over bescherming van het vaccin tegen asymptomatische infectie.
- **Ongewenste effecten**
  - **Lokale reacties** (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats; ook erytheem en zwelling) waren frequent. Ze waren frequenter bij de 18-59-jarigen (59,8%) dan bij de 60-plussers (35,4%). Meestal waren deze reacties mild tot matig, traden binnen de 2 dagen na de vaccinatie op en verdwenen na 2 à 3 dagen.
  - **Systemische reacties** (vooral hoofdpijn en vermoeidheid; ook spierpijn, nausea en koorts) waren frequent. Ze waren frequenter bij de 18-59-jarigen (globaal: 61,5%; koorts: 12,8%) dan bij de 60-plussers (globaal: 45,3%; koorts: 3,1%). Meestal waren deze reacties mild tot matig, traden binnen

de 2 dagen na de vaccinatie op en verdwenen na 1 à 2 dagen.

- Van deze bovenstaande lokale en systemische reacties waren er in de vaccingroep 2,2% "**uitgesproken**", versus 0,7% in de placebogroep.
- Drie "**ernstige ongewenste effecten**" werden door de FDA beschouwd als vaccin-gerelateerd:
  - één "overgevoeligheidsreactie" 2 dagen na vaccinatie, met urticaria en angio-oedeem; deze reactie werd niet als een anafylactische reactie geclassificeerd;
  - één geval van lokale pijn ter hoogte van de injectieplaats dat initieel geëvalueerd was als brachiale neuritis;
  - één geval van veralgemeende reactogeniciteit (optredend 2 dagen na de vaccinatie, met malaise, zwakte, myalgie, kortademigheid, koorts, hoofdpijn, tintelingen in de bovenste ledematen).

### Nota's

- In **België** kunnen **vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins** gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) > COVID-19 Vaccin.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update"

### Specifieke bronnen

1. EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>; Product Information (versie 11/03/21), klik hier
2. FDA: "FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19" (document van 26/02/21).  
Andere nuttige bronnen over het vaccin: Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine (Advisory Committee on Immunisation Practices, US, MMWR, 02/03/21); <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/reactogenicity.html> en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html> (geraadpleegd op 04/03/21); Medical Letter: Treatments considered for COVID-19, Table (08/03/21)
3. Sadoff J, Le Gars M. et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COVS Covid-19 Vaccine. NEJM, 13/01/21; doi: 10.1056/NEJMoa2034201

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.