

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van de mazelen-, bof-, rubella- en varicellabevattende vaccins (zie bijlage I)

Achtergrondinformatie

Monovalente en multivalente mazelen-, bof-, rubella en/of varicellabevattende vaccins (MBRV-vaccins) zijn levende, verzwakte vaccins die voor vaccinatie van volwassenen en kinderen tegen deze virussen zijn geïndiceerd. Vaccinatie met deze MBRV-vaccins is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en immuungecompromitteerde personen.

Op grond van de meest recent gepubliceerde gegevens over rubellabevattende vaccins, met name voor zwangere vrouwen, waren de nationaal bevoegde autoriteiten van België van mening dat er goede redenen bestonden om te bekijken of monovalente en multivalente MBRV-vaccins voor zwangere vrouwen gecontra-indiceerd moesten blijven, omdat vaccinatie in individuele gevallen zwaarder kan wegen dan het risico. De gepubliceerde gegevens wezen er tevens op dat niet alleen zwangere vrouwen maar ook andere groepen baat kunnen hebben bij een MBRV-vaccin en dat de contra-indicatie 'immuungecompromitteerde personen' daarom opnieuw moest worden beoordeeld. Op basis van het bovenstaande zetten de nationaal bevoegde autoriteiten van België op 9 maart 2012 een verwijzing krachtens artikel 31 van richtlijn 2001/83/EG in gang, waarbij het CHMP werd verzocht de baten en risico's van deze vaccins bij bovengenoemde patiëntgroepen (d.w.z. zwangere vrouwen en personen met immuundeficiënties) opnieuw te beoordelen.

Wetenschappelijke discussie Zwangere vrouwen Ten behoeve van de beoordeling van de contra-indicatie 'zwangerschap' werd gekeken naar het bewijs uit post-marketing surveillance en de gepubliceerde literatuur met betrekking tot het risico op spontane abortus, miskraam, doodgeboorte, immaturiteit en een laag geboortegewicht bij vrouwen die vatbaar zijn voor mazelen, bof, rubella en/of varicella, het risico op ontwikkelingsstoornissen en het congenitale rubellasyndroom (CRS) bij nakomelingen van dergelijke vrouwen, en het risico op het congenitale varicellasyndroom (CVS).

De gegevens die uit post-marketing surveillance en de gepubliceerde literatuur werden verkregen, lieten geen enkel veiligheidsprobleem zien wat betreft spontane abortus of congenitale malformaties bij zwangere vrouwen die onbedoeld met een MBRV-vaccin waren gevaccineerd, terwijl er evenmin een geval van CRS of CVS is gerapporteerd. Het CHMP merkte echter op dat er vanwege de huidige contra-indicatie in de productinformatie slechts weinig gegevens uit post-marketing surveillance en zwangerschapsregisters voorhanden waren en dat de gegevens te slecht gedocumenteerd waren om een conclusie te kunnen trekken.

Na bestudering van de gegevens uit onderzoeken die in de literatuur werden gevonden en van de gegevens uit post-marketing surveillance concludeerde het CHMP dat, hoewel een theoretisch risico niet kan worden uitgesloten, geen enkel geval van CRS is gemeld onder de meer dan 3 500 vatbare vrouwen die zonder het te weten in een vroeg stadium van zwangerschap verkeerden toen ze tegen rubella werden gevaccineerd. Er bestaat een theoretisch risico op ernstige ontwikkelingsstoornissen die aan een rubellabevattend vaccin kunnen worden toegeschreven van 0,5% tot 1,3%.

Vanwege dit theoretische risico op teratogeniteit adviseerde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in 2011 om zwangere vrouwen in principe niet tegen rubella te vaccineren en om vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, aan te raden hiermee tot één maand na de rubellavaccinatie te wachten.¹ Uit

¹Wereldgezondheidsorganisatie, "Rubella vaccines: WHO position paper", in *Weekly epidemiological record*, jaargang 86, nr. 29 van 15.7.2011, blz. 301-316, beschikbaar op <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>, type referentie: internetbericht.

de huidige gegevens blijkt dat rubella-IgM ongeveer dertig dagen na de vaccinatie de hoogste waarde bereikt, terwijl dan ook IgG kan worden gedetecteerd.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens is het CHMP van mening dat MBRV-vaccinatie voor zwangere vrouwen gecontra-indiceerd dient te blijven. In aanmerking nemend dat rubella- en varicellavaccinatie volgens het beschikbare bewijs en zoals is weergegeven in de aanbeveling van de WHO een snelle immuunrespons induceert die post-expositieprofylaxe mogelijk maakt, was het CHMP van mening dat er voldoende gegevens zijn om de tijdsduur na de vaccinatie waarin zwangerschap dient te worden vermeden, te verkorten. In de productinformatie, die dienovereenkomstig werd gewijzigd, wordt nu dan ook aangegeven dat na de vaccinatie niet drie maanden maar één maand dient te worden gewacht met een zwangerschap. Volledigheidshalve adviseerde het CHMP ook om de productinformatie bij te werken met de meest recent gepubliceerde gegevens over vaccinatie tegen rubella bij zwangere vrouwen. Op grond van het geringe theoretische risico op teratogeniteit en het feit dat geen enkel geval van CRS is gerapporteerd, dient in de samenvatting van de productkenmerken tevens te worden vermeld dat onbedoelde vaccinatie met een monovalent of multivalent bof-, mazelen- en/of rubellabevattend vaccin van vrouwen die niet weten dat ze zwanger zijn, geen reden hoeft te zijn om de zwangerschap af te breken.

Immuungecompromitteerde personen

Wat de contra-indicatie 'immuungecompromitteerde personen' betreft, overlegden de houders van de handelsvergunning een beoordeling van de veiligheid van MBRV-vaccins (op basis van de ervaring tot nu toe) bij personen met diverse typen immuundeficiënties (bijv. T-celdefecten, subklassedeficiënties).

Het CHMP was van mening dat de contra-indicatie dient te worden geharmoniseerd en gewijzigd overeenkomstig het WHO-richtsnoer en de wetenschappelijke gegevens, en dat hoewel deze vaccins in het algemeen gecontra-indiceerd zijn bij immuungecompromitteerde personen, sommige individuen baat kunnen hebben bij vaccinatie.

Het CHMP oordeelde dat MBRV-vaccins bij patiënten met een sterk verminderde humorale en/of cellulaire immuniteit, zoals in geval van ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID) en agammaglobulinemie, gecontra-indiceerd dienen te blijven. Het CHMP kwam echter tot de conclusie dat de huidige contra-indicatie voor gebruik van MBRV-vaccins bij immuungecompromitteerde personen dient te worden verduidelijkt door voor hiv-geïnfecteerde patiënten een leeftijdsspecifiek percentage CD4⁺-cellen op te nemen, overeenkomstig de WHO-richtlijnen en de wetenschappelijke gegevens. Bovendien dient de waarschuwing te worden toegevoegd dat bij patiënten met bepaalde immuundeficiënties (bijv. efficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en complementdeficiënties) vaccinatie kan worden overwogen indien de voordelen van vaccinatie opwegen tegen het risico.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de handelvergunningen Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van richtlijn 2001/83/EG voor monovalente en multivalente mazelen-, bof-, rubella- en varicellabevattende vaccins heeft bestudeerd,
- het CHMP alle beschikbare gegevens over het gebruik van rubellabevattende vaccins bij zwangere vrouwen en immuungecompromitteerde patiënten heeft beoordeeld, waaronder de meest recente publicaties en gegevens uit post-marketing surveillance met betrekking tot monovalente en multivalente mazelen-, bof-, rubella- en varicellavaccins,

concludeerde het CHMP

- dat de ingediende gegevens te beperkt en te slecht gedocumenteerd waren om een conclusie te kunnen trekken en dat de monovalente en multivalente MBRV-vaccins, omdat de gegevens niet toereikend zijn, gecontra-indiceerd dienen te blijven tijdens zwangerschap;
- dat de gegevens toereikend waren om in de productinformatie de wijziging aan te brengen dat na de vaccinatie één maand (in plaats van drie maanden) dient te worden gewacht met een zwangerschap. Het CHMP was tevens van mening dat de meest recent gepubliceerde gegevens over vaccinatie van zwangere vrouwen tegen rubella in de samenvatting van de productkenmerken van de monovalente rubellavaccins en de multivalente BMR-vaccins dienen te worden opgenomen;
- dat vaccinatie met een MBRV-vaccin bij patiënten met bepaalde immuundeficiënties kan worden overwogen, indien de voordelen van vaccinatie opwegen tegen het risico. Tevens werd de contra-indicatie bij deze patiëntenpopulatie nader gedefinieerd door opname van een leeftijdsspecifiek percentage CD4⁺-cellen voor hiv-geïnfecteerde patiënten.

Daarom adviseerde het CHMP de voorwaarden te wijzigen van de handelsvergunningen waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiters zijn beschreven in bijlage III voor monovalente en multivalente mazelen-, bof-, rubella- en varicellabevattende vaccins (zie bijlage I).