

27 juni 2013  
EMA/136606/2013 rev1  
EMA/H/A-31/1333  
EMA/H/C/000604/A20/45  
EMA/H/C/000622/A20/60  
EMA/H/C/000674/A20/52

## Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van monovalente en multivalente vaccins tegen bof, mazelen, rodehond en/of varicella

Uitkomst van procedures krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG

Op 13 december 2012 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de beoordeling afgerond van het gebruik van monovalente en multivalente vaccins tegen bof, mazelen, rodehond en/of varicella (BMRV's) tijdens de zwangerschap en bij patiënten met immunodeficiëntie (een verzwakt immuunsysteem).

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat deze vaccins tijdens de zwangerschap vermeden moeten blijven, maar dat abusievelijke vaccinatie van zwangere vrouwen met vaccins die het bof-, mazelen- en/of rodehondvirus bevatten, geen reden mag zijn om de zwangerschap te beëindigen.

Bovendien moeten BMRV's vermeden blijven bij patiënten met de meest ernstig verzwakte immuunsystemen, maar het gebruik ervan kan worden overwogen wanneer de immunodeficiëntie minder ernstig is. Het CHMP adviseerde ook om enkele wijzigingen in de productinformatie aan te brengen om de risico's en voorzorgsmaatregelen te verduidelijken.

### Wat zijn BMRV's?

BMRV's zijn vaccins die bijdragen aan de bescherming tegen de virale infecties bof, mazelen, rodehond en varicella (die waterpokken of gordelroos [zoster] kan veroorzaken). Ze bevatten levende (verzwakte) versies van de virussen die verantwoordelijk zijn voor deze ziekten. BMRV's zijn verkrijgbaar in de vorm van afzonderlijke vaccins voor ieder van deze infecties (monovalent) en als combinatievaccins (multivalent).

De multivalente vaccins M-M-RVAXPRO en ProQuad en het monovalente vaccin tegen zoster (gordelroos) Zostavax zijn centraal goedgekeurd voor gebruik in de hele Europese Unie (EU). Andere monovalente en multivalente vaccins tegen bof, mazelen, rodehond en varicella zijn al vele jaren verkrijgbaar en zijn goedgekeurd via nationale procedures in de EU-lidstaten, onder verschillende handelsnamen zoals Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax en verwante namen.



## Waarom werden BMRV's beoordeeld?

Sommige virussen zijn in staat bij zwangere vrouwen door de placenta heen te dringen en het ongeboren kind te infecteren. In het bijzonder rodehond kan leiden tot misvormingen en vooral problemen met de oren, ogen en het hart (aangeduid als het 'congenitaal rubellasyndroom'), en varicella kan misvormingen van de ledematen veroorzaken (aangeduid als het 'congenitaal varicellasyndroom') bij baby's van wie de moeder tijdens de vroege zwangerschap geïnfecteerd is. BMRV's bevatten verzwakte maar levende virussen. Hoewel deze virussen te zwak zijn om gezondheidsproblemen te veroorzaken bij gezonde volwassenen, is het gebruik ervan bij zwangere vrouwen niet goedgekeurd wegens een mogelijk risico voor het ongeboren kind, en wordt vrouwen geadviseerd tot drie maanden na vaccinatie niet zwanger te raken.

BMRV's worden ook gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie, bij wie het vaccin mogelijk niet goed werkt en die mogelijk het risico lopen een ernstige of wijdverspreide ziekte te ontwikkelen.

Sinds deze vaccins werden goedgekeurd, zijn er naar aanleiding van ervaringen na het in de handel brengen en de gepubliceerde literatuur echter nieuwe gegevens beschikbaar gekomen over de veiligheid ervan tijdens de zwangerschap en bij patiënten met immunodeficiëntie. Dientengevolge vroeg de Belgische regelgevende instantie voor geneesmiddelen het CHMP een beoordeling van de baten-risicoverhouding van vaccinatie in deze groepen uit te voeren en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van BMRV's moet worden gewijzigd of gehandhaafd. Tegelijkertijd vroeg de Europese Commissie het CHMP om de centraal goedgekeurde middelen ook in hun overwegingen op te nemen en te onderzoeken of de handelsvergunningen voor deze middelen moeten worden gewijzigd of gehandhaafd.

## Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP heeft zich gebogen over de beschikbare veiligheidsgegevens over BMRV's bij zwangerschap naar aanleiding van ervaringen na het in de handel brengen en de gepubliceerde literatuur, met name gericht op het risico op spontane abortus, een doodgeboren kind, misvormingen, immaturiteit en een laag geboortegewicht. Bestudeerd werden onder andere rapporten over ruim 3 500 vrouwen die tijdens de vroege zwangerschap abusievelijk een vaccin kregen toegediend dat rodehondvirus bevatte, en ruim 1 800 vrouwen die tijdens de zwangerschap een vaccin kregen dat varicellavirus bevatte. Het CHMP hield ook rekening met de beschikbare richtsnoeren van de Wereldgezondheidsorganisatie.

Voor patiënten met immunodeficiëntie heeft het CHMP gekeken naar bewijs uit klinische onderzoeken en rapporten over het gebruik na het in de handel brengen.

## Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Hoewel een risico niet volledig kan worden uitgesloten, zijn er geen gevallen van congenitaal rubellasyndroom of congenitaal varicellasyndroom gemeld in de meer dan 5 300 rapporten over vrouwen die tijdens de zwangerschap abusievelijk een BMRV toegediend kregen. Het percentage misvormingen of spontane abortussen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan een BMRV, was niet hoger dan het verwachte percentage bij vrouwen die niet waren gevaccineerd. Het bewijs, waaronder de follow-up van enkele gevallen, was echter niet voldoende om het CHMP de zekerheid te geven dat er geen verband was. Het bewijs wees er wel op dat het niet nodig was de zwangerschap tot langer dan één maand na vaccinatie uit te stellen.

Patiënten met ernstige immunodeficiëntie liepen een risico op ernstige bijwerkingen als zij levend-virusvaccins toegediend kregen, maar bij patiënten met een lichte vorm van immunodeficiëntie, met

inbegrip van patiënten met een hiv-infectie maar met een voldoende aantal CD4-cellen (een type witte bloedcel die een belangrijke rol speelt bij het bestrijden van infecties), wees het bewijs erop dat BMRV's veilig kunnen worden toegediend en voordeel kunnen bieden.

Op grond van de beoordeling van de op dit moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP concludeerde het CHMP dat de voordelen van BMRV's niet opwegen tegen de risico's ervan bij zwangerschap of bij ernstige immunodeficiëntie, en heeft het de aanbeveling gedaan dat vaccinatie in deze groepen gecontra-indiceerd moet blijven. Vrouwen die van plan zijn zwanger te raken, hoeven echter maar te wachten tot één maand na vaccinatie, en abusievelijke vaccinatie met het rodehondvirus bij zwangere vrouwen hoeft geen reden te zijn om de zwangerschap te beëindigen. Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met een lichte vorm van immunodeficiëntie als het voordeel opweegt tegen het risico. (Dit geldt niet voor Zostavax, dat een andere sterkte en andere indicaties heeft.) Deze wijzigingen dienen in de productinformatie te worden verwerkt.

De volledige veranderingen die zijn aangebracht in de informatie voor artsen en patiënten, worden [hier](#) uiteengezet voor M-M-RVAXPRO, [hier](#) voor ProQuad, [hier](#) voor Zostavax en [hier](#) voor de nationaal goedgekeurde middelen.

### **Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten?**

- Vrouwen mogen tijdens de zwangerschap geen monovalente of multivalente BMRV's toegediend krijgen. Als een vrouw zwanger is of vermoedt dat ze dit is, dient ze dit aan haar arts of verpleegkundige mee te delen voordat ze deze vaccins toegediend krijgt.
- Vrouwen die een van deze vaccins toegediend krijgen, dienen tot één maand na vaccinatie de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen om te voorkomen dat ze zwanger raken.
- Als een vrouw zwanger raakt binnen één maand nadat zij een van deze vaccins heeft gekregen, betekent dit niet dat haar baby absoluut risico loopt of dat de zwangerschap moet worden beëindigd.
- Patiënten met een ernstig verzwakt immuunsysteem mogen deze vaccins niet toegediend krijgen. Bij patiënten met minder ernstige immunodeficiëntie kan vaccinatie worden overwogen, hoewel deze niet altijd dezelfde bescherming zal bieden als bij personen met een gezond immuunsysteem.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

### **Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvende artsen?**

- Vaccinatie met BMRV's blijft gecontra-indiceerd bij zwangerschap en bij patiënten met ernstige humorale of cellulaire immunodeficiëntie (zoals ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie of aids).
- Vrouwen moet worden geadviseerd niet zwanger te raken tot één maand na BMRV-vaccinatie. Abusievelijke vaccinatie tijdens de zwangerschap met vaccins die het rodehondvirus bevatten, is geen reden om de zwangerschap te beëindigen.
- Bij kinderen met hiv-infectie wordt vaccinatie gecontra-indiceerd indien ze een leeftijdsspecifiek CD4+-percentage hebben dat lager is dan 25% wanneer ze jonger dan 12 maanden zijn, lager dan 20% wanneer ze tussen 12 en 35 maanden oud zijn of lager dan 15% wanneer ze tussen 36 en 59 maanden oud zijn.

- Bij patiënten met bepaalde vormen van immunodeficiëntie kan vaccinatie worden overwogen wanneer de voordelen van vaccinatie opwegen tegen de risico's ervan (bijv. asymptomatische hiv-geïnfecteerde patiënten, patiënten met selectieve IgG-subklassedeficiënties, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en complementdeficiënties).
- Immuungecompromitteerde patiënten die worden gevaccineerd, ontwikkelen mogelijk onvoldoende immuniteit en moeten na contact met deze ziekten worden gecontroleerd op een daaropvolgende ontwikkeling van mazelen, parotitis, rodehond of varicella.

Het besluit van de Europese Commissie over BMRV's krachtens artikel 31 werd op 28 februari 2013 gepubliceerd.

Het rectificatiebesluit van de Europese Commissie over BMRV's krachtens artikel 31 werd op 27 juni 2013 gepubliceerd.

Het besluit van de Europese Commissie over M-M-RVAXPRO krachtens artikel 20 werd op 20 februari 2013 gepubliceerd.

Het besluit van de Europese Commissie over ProQuad krachtens artikel 20 werd op 18 februari 2013 gepubliceerd.

Het besluit van de Europese Commissie over Zostavax krachtens artikel 20 werd op 13 februari 2013 gepubliceerd.

Het huidige Europees openbaar beoordelingsrapport voor M-M-RVAXPRO is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

Het huidige Europees openbaar beoordelingsrapport voor ProQuad is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

Het huidige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Zostavax is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)