

Naar aanleiding van het verzoek WOB-verzoek combi-vaccins van VaccinVrij betreffende de combinatie MenACWYBMR voor baby's van 14 maanden:

Er zal eerst begonnen worden met het Men ACWY-vaccin. Waar is het bewijs dat het veilig is om toe te dienen bij baby's van 14 maanden? Er zal ook gezocht worden naar het bewijs dat BMR-vaccin veilig is om in de spuiten met 14 maanden, en naar het bewijs dat de combinatie van Men ACWY en BMR veilig is. Aangezien deze vaccins op hetzelfde moment worden toegediend is er in feite sprake van een combivaccin MenACWYBMR voor baby's van 14 maanden.

Voor een overzicht van de vereisten voor registratie van vaccins in Europa, dus welke studies we minimaal zouden willen zien voor verschillende soorten vaccins, verwijzen we naar de Guideline Clinical evaluation of new vaccines: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>

Hieronder geven we een samenvatting van welke relevante data voor het verzoek zit in de registratie dossiers van beide vaccins, M-M-R VaxPro en Nimenrix (MenACWY vaccin).

M-M-R VaxPro

Voor de context is het belangrijk er op te wijzen dat M-M-R VaxPro een afgeleide is van het MMRII vaccin waarbij het humaan serum albumine in MMRII is vervangen door een recombinant Humaan Albumine. Ter onderbouwing had de firma twee studies ingediend, studie 007 en studie 009.

Studie 007 was specifiek bedoeld om de houdbaarheidsdatum van de bof (mumps) component te onderbouwen en is minder relevant.

Studie 009 is de belangrijkste studie voor de veiligheid, er wordt hier een vergelijking gemaakt tussen de twee vaccins: M-M-R VaxPro en MMRII. Door deze bridging kan gevaren worden op de klinische ervaring met MMR-II, m.a.w. zijn de wijzigingen in de manufacturing dusdanig dat de klinische karakteristieken van vaccin wijzigen? En zo ja, wat voor een impact heeft dit? De klinische database ten tijde van registratie met MMR Vax Pro was zeer beperkt (642 kinderen gevaccineerd met slechts 1 batch). Maar er was brede ervaring met MMR-II. De conclusie van de beoordeling was dat er gebridget kon worden naar de ervaring met MMR-II, die het veiligheidsprofiel van het vaccin onderbouwde. Dit staat in het EPAR vermeld in de volgende zinnen: *“The overall incidence of injection site reactions in this study was within the range of other studies with M-M-R II.”* En: *“For the majority of clinical adverse experiences reported no significant difference could be observed for M-M-RVAXPRO compared to measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine (dus MMR-II). In this study, there were higher frequencies of injection site reactions with M-M-RVAXPRO nonetheless in retrospective comparison showed that these were within the rate observed in previous studies with measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine. These reactions were mild and transient.”*

Informatie over de studies die gedaan zijn met M-M-R VaxPro is te vinden in de [SmPC](#), pagina 9-11 en het [EPAR](#): pagina 14-32.

In the double-blind, randomized, multicentre study 009, 641 subjects were vaccinated with M-M-RVAXPRO and 638 subjects were vaccinated with measles, mumps, and rubella vaccine (live) with HSA. Results showed that M-M-R VAXPRO is equivalent (non-inferior) to the

currently licensed measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine in terms of immunogenicity, i.e. response (seroconversion) rates and GMTs.

The safety database derives mainly from study 009 in which 642 subjects received a primary dose of M-M-RVAXPRO and 640 received a primary dose of measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine with HSA. For the majority of clinical adverse experiences reported no significant difference could be observed for M-M-RVAXPRO compared to measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine. In this study, there were higher frequencies of injection site reactions with M-M-RVAXPRO nonetheless in retrospective comparison showed that these were within the rate observed in previous studies with measles, mumps, and rubella vaccine (live) vaccine. These reactions were mild and transient. The numerically higher fever rate was considered to be also within the range observed in previous studies and of no clinical importance.

Hieronder staat een overzicht van variaties na registratie die het klinisch gebruik van het vaccin beïnvloeden, dus een impact hebben op de informatie in de SmPC.

Variatie	Onderwerp	Data	Uitkomst
II/12	Opname waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC van risico van anafylactische reacties in personen met een geschiedenis van allergieën.	During a mass vaccination campaign in adolescents and adults in Canada 6 cases of suspected anaphylactic reactions were reported. All cases were observed in young adults 18-30 years of age who each had a history of allergies. The symptoms were similar, e.g. tingling in the mouth and throat, hoarseness, swelling in the throat, difficulty breathing, and occurred within 30 minutes following vaccination. All patients recovered after receiving treatment.	Opname waarschuwing: <i>Volwassenen en adolescenten met een voorgeschiedenis van allergieën kunnen mogelijk een verhoogd risico op anafylactische reacties lopen. Nauwgezetste controle na de vaccinatie op vroege tekenen van dergelijke reacties wordt aanbevolen</i>
II/11	Opname bijwerkingen in rubriek 4.8 van de SmPC die gezien zijn in klinische studies en post-marketing surveillance na registratie.	In reviewing the spontaneous reports, from market introduction up until 10 September 2007, with more than 550 million doses distributed worldwide, 13 cases of epididymitis were identified that could be temporally associated with the administration of the M-M-R vaccine. Reviewing the spontaneous reports, there were 7 cases of pneumonia temporally associated with the administration of M-M-R II, the nationally authorised predecessor vaccine to M-M-RVAXPRO produced using human serum albumin.	Opname bijwerkingen: <i>Aseptische meningitis†, atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis†</i> <i>Bronchiale spasmen, hoest, pneumonie, pneumonitis (zie rubriek 4.3.), keelpijn</i>
II/21	Opnemen van het tegelijk toedienen van M-M-R VaxPro met het pneumococcon vaccin Prevenar en/of hepatitis A vaccin in rubriek 4.5 van de SmPC en bijsluiters.	Vier klinische studies: P019, P066, P067 and P057: the clinical data analysed (protocols P019, P066, P067,P057) confirmed that M-M-RVAXPRO can be administered concomitantly with hepatitis A vaccine and pneumococcal conjugate vaccine without impairing antibody responses to measles, mumps, rubella, hepatitis A, or the serotypes of S. pneumoniae included in pneumococcal conjugate vaccine. The data also demonstrated that the concomitant administration of M-M-RVAXPRO with hepatitis A vaccine and pneumococcal conjugate vaccine had an acceptable safety profile. The results were appropriated to M-M-RVAXPRO support concomitant administration of M-M-RVAXPRO with hepatitis A vaccine and	Opname tegelijk toedienen: <i>Op basis van klinische studies met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin en met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc., kan M-M-RVAXPRO gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) worden toegediend met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin. In deze klinische</i>

		pneumococcal conjugate vaccine. The vaccine demonstrated a favorable benefit/risk profile, and the proposed prescribing information for M-M-RVAXPRO was supported by the data analysed. No safety concern was established by the concomitant use of ProQuad/MMRVAXPRO, VAQTA and Prevenar.	<i>studies werd aangetoond dat de immuunrespons niet werd beïnvloed en dat het algemene veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins vergelijkbaar was.</i>
II/24	Uitbreiding indicatie voor kinderen vanaf 9 maanden onder bijzondere omstandigheden waar vroeger bescherming noodzakelijk wordt geacht.	Study: MRV02C in 1626 kinderen die de eerste dosis op 9-11 maanden dan wel 12 maanden ontvingen. Voor details zie : EPAR variatie nr. 24	Aanpassing rubriek 4.1 en bijbehorende rubrieken in de SmPC: <i>M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen vanaf 9 maanden oud (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).</i>
Art 20	Art 20 review: verzoek om de meest recente data van gebruik vaccin in zwangere vrouwen en immune gecompromitteerde personen te herzien en indien nodig het gebruik van het vaccin aan te passen.	Voor details zie : EPAR art. 20 referral	Zie EPAR
WS-492	Verduidelijking van bijwerkingen in de SmPC en bijsluiter.	Een publicatie waarin de veiligheid van MMR in 2 miljoen kinderen werd beschreven vond geen relatie tussen MMR en een verhoogd risico op encefalopathie na vaccinatie. Echter er zijn wel spontane meldingen geweest van encefalitis en pneumonitis ten gevolge van mazelen infectie na vaccinatie in immune-gecompromitteerde patiënten, ondanks de contra indicatie. De informatie in de SmPC en bijsluiter omtrent encefalitis en encefalopathie werd na aanleiding hiervan aangepast.	Aanpassing van de SmPCs van ProQuad en M-M-RVaxpro met de volgende informatie: <i>Er werden gevallen van immuno-suppressieve mazelen-encefalitis, longontsteking en overlijden als rechtstreeks gevolg van een infectie, verspreid door het mazelen-virusvaccin, gemeld bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelen bevattend vaccin werden gevaccineerd.</i>

Verder is er een studie in kinderen ingediend in kader van [Art 45](#): “A double-blind, randomised, controlled, multi-centre safety study of a refrigerator-stable formulation of VARIVAX in healthy 12 to 15 month-old children, X04-VAR-402”.

Nimenrix

Informatie over de studies die gedaan zijn met Nimenrix is te vinden in de [SmPC](#), pagina 27-33 en het [EPAR](#): pagina 27-46.

The ACWY-TT clinical development program comprises sixteen primary and eleven persistence studies. The program has been quite extensive, investigating various age groups and co-administration with other vaccines part of the routine vaccination schedule. The studies reported appear to have been well conducted.

The efficacy of Nimenrix was inferred by demonstrating non-inferiority of bactericidal antibody responses to the licensed vaccines in subjects as of 12 months of age. The vaccine response was assessed using a standard and validated serum bactericidal assay using rabbit complement. Confirmation of the vaccine response was obtained with further rSBA testing at HPA and hSBA data. The safety data collected from over 7000 subjects during the clinical programme provide evidence that the candidate MenACWY-TT vaccine is well tolerated and can be safely co-administered with vaccines routinely used in the different age groups in which the indication is sought.

In de tabel hieronder staan de klinische studies die zijn ingediend voor registratie:

Study	Population	Study groups
MenACWY-TT-015/016/017 (Philippines, Saudi Arabia) 016 + 017 Persistence at 12 and 24 months	Adolescents Adults Stratified: <ul style="list-style-type: none"> • 11 to 17 years • 18-55 years 	MenACWY-TT Mencevax ACWY
MenACWY-TT-036/043 (India, Taiwan, Philippines) 043 Persistence at 24 months	Adolescents 11-17 years Stratified: <ul style="list-style-type: none"> • 11-13 years • 14-15 years • 16-17 years 	MenACWY-TT Mencevax ACWY
MenACWY-TT-035 (Philippines, Lebanon)	Adults 18-55 years	MenACWY-TT (Lot A, B or C) MenACWY-TT (Lot A) + Fluarix Mencevax
MenACWY-TT-027/028/029 (Finland) 028 + 029 Persistence at 12 and 24 months	Children 1-10 years Stratified: <ul style="list-style-type: none"> • 1- <2 years • 2- <6 years • 6- <11 years 	MenACWY-TT Meningitec 1- <2 years Mencevax ACWY 2- <6 years and 6- <11 years
MenACWY-TT-038 (India, Lebanon, Philippines, Saudi Arabia)	Children 2-10 years	MenACWY-TT Mencevax ACWY
MenACWY-TT-039/048 (Finland) 048 Persistence at 24 months	Toddlers 12-23 months	MenACWY-TT+MMRV MenACWY-TT Meningitec MMRV
MenACWY-TT-081 (Germany, France)	Children 2-10 years of age	MenACWY-TT Menjugate

Het veiligheidsprofiel van Nimenrix is gebaseerd op data in 7598 personen geëvalueerd in prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies. Dit wordt in het [EPAR](#) besproken vanaf pagina 66. De studies met veiligheidsdata van de gelijktijdige toediening met andere vaccins wordt besproken vanaf pagina 71 in het EPAR.

De meest relevante studie in kader van het WOB verzoek is studie MenACWY-TT-039/048. Hierin werden 375 kinderen in de leeftijd van 12-23 maanden gevaccineerd met Nimenrix + MMRV vaccin, 374 kinderen met alleen maar Nimenrix en 126 kinderen met alleen maar MMRV. Specifiek deze studie heeft geleid tot de aanbeveling dat Nimenrix tegelijk gegeven kan worden met een MMR(V) vaccin. De aanname is dan dat (het uitblijven van) interferentie met een type MMR(V) vaccin geëxtrapoleerd kan worden naar andere MMR(V) vaccins.

Hieronder staat een overzicht van variaties na registratie die het klinisch gebruik van het vaccin beïnvloeden, dus een impact hebben op de informatie in de SmPC.

Variatie	Onderwerp	Data	Uitkomst
II/14	Aanpassing van de product informatie met data in ouderen (>55 jaar).	The MAH submitted results of a study, where single dose of Nimenrix was administered to 194 Lebanese adults 56 years of age and older (including 133 aged 56-65 years and 61 aged > 65 years).	Aanpassing 4.8 en 5.1 waarin de data in ouderen wordt beschreven. Aanpassing 4.2 waar stond dat er geen data in ouderen was.
II/16	Indiening 5-jaars follow up data van studie -39, aanpassing van de product informatie.	5 jaar persistentie data van MenACWY-TT-039. Voor details zie: EPAR variatie nr. 16.	Aanpassing rubriek 5.1
II/09	Indiening 4-jaars follow up data en boosterdata van 12 klinische studies die sinds registratie zijn afgerond.	Voor details zie: EPAR variatie nr. 9	Aanpassing rubriek 5.1 en de waarschuwing in 4.4 over beperkte persistentie MenA.
II/40	Aanpassing informatie in de SmPC n.a.v. geïdentificeerde GCP issues in klinische studies en heranalyse data.	The MAH has excluded data from subjects who had not been properly consented, or where serological data was missing. This includes 119 subjects from MenACWY-TT-036 (out of a total of 1025 subjects), 106 subjects from MenACWY-TT-038 (out of a total of 1501 subjects), and 9 subjects from MenACWY-TT-043 (out of a total of 689 subjects).	Aanpassing rubriek 5.1.
II/45	Opname data van study MenACWY-TT-104 in de product-informatie.	Study MenACWY-TT-104 which includes immunogenicity results for the meningococcal vaccine antigens, and reactogenicity and safety up to one month after vaccination with one or two MenACWY-TT doses in toddlers.	Aanpassing rubriek 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1.
II/53	Opname data van verschillende studies in de product-informatie betreffende het geven van Nimenrix als booster na verschillende meningokokken priming vaccins en persistentie data.	In clinical trials, MenACWY-TT-062, 048, 059, 088, the use of Nimenrix as a booster following primary vaccination with Nimenrix or other meningococcal vaccines (quadrivalent meningococcal A, C, W, and Y-DT conjugate vaccine or monovalent MenC conjugate vaccines) was	Aanpassing rubriek 4.2, 4.8 en 5.1.

		evaluated.	
II/58	Opname data interactie met andere vaccins (Prevenar)	Study MenACWY-TT-104, the co-administration compatibility information with Prevenar and results of a new post hoc analyses conducted to exclude 5 additional subjects from the ATP cohort.	Aanpassing rubriek 4.5 en 5.1.
II/49*	Uitbreiding indicatie vanaf 6 weken (was 12 maanden).	Study MenACWY-TT-083, zie EPAR variatie nr. 49	Extension of Indication to include a wider paediatric population starting from 6 weeks of age for Nimenrix. Aanpassing rubriek 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1.
II/74	Interacties met andere vaccins	Studies MenACWY-TT-098 (116705- Phase 3 study to demonstrate the non-inferiority of Nimenrix co-administered with Boostrix compared to Nimenrix administered alone) and MenACWY-TT-054 (113823-phase 3 study to demonstrate the non-inferiority of Nimenrix co-administered with Cervarix compared to Nimenrix alone).	To include new information regarding co-administration of Nimenrix with Boostrix and Cervarix in individuals from the age of 9 to 25 years. Aanpassing rubriek 4.5

*De klinische data achter deze variatie is via de EMA beschikbaar gemaakt.

Naast deze data zijn er voor Nimenrix een aantal klinische studies in gediend met (veiligheid en/of werkzaamheid) data in kinderen in het kader van art 46. Hier onder volgt een overzicht van de EPARs van deze studies:

- Nimenrix-H-C-2226-P46-051 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-049 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0048 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0044 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0041 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0020 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0036 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0038 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0034-0035 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0018 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0037 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0017 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0015-0016 : [EPAR](#) - Assessment Report
- Nimenrix-H-C-2226-P46-0008-0014 : [EPAR](#) - Assessment Report