

bijwerkingen
centrumlareb

Draaiboek veiligheidsbewaking Corona pandemie

Maart 2020

Inleiding

Het is mogelijk dat er bij een pandemie – of ook zonder pandemie - een vaccinatiecampagne komt tegen het coronavirus en/of eventueel (grootschalig) gebruik van geneesmiddelen. In dit draaiboek wordt aangegeven hoe Lareb een eventuele noodzakelijke veiligheidsbewaking voorbereidt en uitvoert. Hierbij 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. Vanzelfsprekend zijn verschillende omstandigheden nu nog niet te bepalen, zoals bijvoorbeeld de snelheid waarmee gehandeld moet worden, de mate van voorkennis van de veiligheid van het vaccin en/of de eventuele geneesmiddelen en de doelgroepen. Dit draaiboek moet daarom gezien worden als een model dat handvatten biedt maar dat flexibel moet zijn naar gelang de omstandigheden van dat moment.

Een vaccin dat nu ontwikkeld wordt, zal ongetwijfeld een versnelde toelatingsprocedure doorlopen. Het zal daarom niet mogelijk zijn om bij de start van een eventuele pandemische vaccinatiecampagne een volledig overzicht te geven van de veiligheid voor de populatie waarbinnen het gebruikt wordt. Ook bij de vorige pandemie was de kennis over mogelijke bijwerkingen van de nieuwe vaccins nog beperkt. Daarom hebben destijds de Gezondheidsraad en het RIVM steeds bijzondere aandacht gevraagd voor monitoring van bijwerkingen. Bij de vaccinaties in het kader van een pandemie is een hoge vaccinatiegraad van belang. In een evaluatie over de aanpak van de vorige pandemie staat dat de WHO zich zorgen maakte over vaccinweigerers. Bij een deel van de mensen die vaccins weigeren speelde destijds de angst voor bijwerkingen een rol, hetgeen destijds ook bleek uit de voortdurende discussie over bijwerkingen in de sociale media (Helsloot, 2011). Het doel van de veiligheidsbewaking in deze acute situaties is dan ook tweeledig: enerzijds mogelijke onterechte ongerustheid kunnen wegnemen en anderzijds garantie dat wanneer er wél een veiligheidsprobleem is, dat deze tijdig ontdekt wordt en gelijk actie ondernomen kan worden. Een kwalitatief hoogwaardige en transparante bewaking van de veiligheid van vaccins tijdens een vaccinatiecampagne bij een pandemie is daarom noodzakelijk.

Bij een eventuele grootschalige inzet van geneesmiddelen, hangt de noodzakelijkheid van extra veiligheidsbewaking af van het veiligheidsprofiel en hoeveel hierover bekend is binnen de doelgroep. Voor coronavirusinfecties bestaan geen geregistreerde geneesmiddelen. Op dit moment is er een voorlopig behandeladvies (<https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/behandeladvies>.) Het gebruik van chloroquine of lopinavir/ritonavir kan off-label overwogen worden. Chloroquine en lopinavir/ritonavir zijn beschikbaar en het bijwerkingenpatroon is bekend bij de huidige indicaties en doelgroepen. Bij verslechtering of zeer ernstige presentatie kan remdesivir als 'rescue'-therapie worden toegevoegd, waarvoor echter een importvergunning via het RIVM dient te worden gevraagd aan de firma. Remdesivir is een experimenteel, intraveneus, antiviraal middel, dat nog niet geregistreerd is, zodat effectiviteit en veiligheid onbekend zijn.

Scenario's

Op dit moment zijn scenario's mogelijk van (diverse combinaties van) onderstaande situaties:

1. Een vaccinatiecampagne voor de gehele bevolking.
2. Een vaccinatiecampagne voor risicogroepen.
3. Grootschalig gebruik van chloroquine en/of lopinavir/ritonavir.

4. Gebruik van remdesivir bij ernstig zieke patiënten.

Stappenplan

Stap 1. Voorbereiding extern

- Vaststellen wat de extern betrokken partijen zijn. In ieder geval zijn dat: VWS, OMT, RIVM (LCI) en CBG.
- Afspraken met extern betrokken partijen over:
 - wie waarvoor verantwoordelijk is;
 - de definitieve invulling van de veiligheidsbewaking;
 - hoe en wanneer welke informatiestromen plaatsvinden;
 - wie contactpersonen zijn.
- Lareb krijgt z.s.m. informatie over:
 - de vaccins en/of in te zetten geneesmiddelen;
 - de beoogde doelgroepen;
 - de organisatie van de campagne;
 - het uitvoerings-/verstrekkingsschema, waaronder de beoogde uitvoerders en locaties, waar en wanneer de vaccinaties plaats zullen vinden of de wijze waarop geneesmiddelen verstrekt zullen worden.
- Afspraken worden gemaakt over hoe Lareb de batchnummers kan ontvangen en verwerken.
- Afspraken worden gemaakt hoe Lareb tijdig preklinische veiligheidsdata ontvangt.
- Afspraken met betrokken partijen over communicatie m.b.t. :
 - het melden van bijwerkingen bij Lareb en de monitoring (LIM);
 - distributie informatiefolder;
 - delen en bespreken ernstige meldingen;
 - rapportages en signaleringen.
- Afspraken over financiering van de veiligheidsbewaking.

Stap 2. Voorbereiding intern

- Aanstellen pandemie team inclusief back-up.
- Werving/aantrekking en inwerken extra tijdelijk personeel.
- Ontwikkelen en testen specifiek meldformulier en monitoring-vragenlijsten, technische verwerking in databases.
- Ontwikkelen werkwijze en technische verwerking batchnummers
- Query's voor analyses en rapportages vaststellen.
- Voorlichtingsplan opstellen over melden en deelname monitoring.

Stap 3. Uitvoering

- Dagelijks:
 - Afhandelen spontane meldingen en monitoring-vragenlijsten.
 - Overzicht en bespreken van ernstige en bijzondere meldingen.
- Wekelijks:
 - Signaaldetectieoverleg.
 - Advies Klinische Adviesraad.
 - Overzichten naar externe betrokken partijen.
- Signalen en meldingen van overlijdens: per ommekeer naar externe betrokkenen partijen.
- Overleg met externe betrokkenen (afhankelijk van gemaakte afspraken).

- Openbaar maken signaleringen en periodieke overzichten van meldingen.

Stap 4. Verslag en evaluatie

- Rapportage/publicatie van eindverslag spontane meldingen en resultaten monitoring.
- Evaluatie veiligheidsbewaking.
- Wetenschappelijk publicaties.

Vorbereitung

Interne coördinatie en bezetting

Zodra duidelijk is dat er sprake is van plannen of concrete voorbereidingen van een vaccinatiecampagne en/of grootschalige inzet van geneesmiddelen of geneesmiddelen met een nog niet duidelijk veiligheidsprofiel, wordt er bij Lareb een pandemieteam aangesteld.

Dit team bestaat in ieder geval uit: een team wetenschappelijk beoordelaars, hoofd signaaldetectie, hoofd meldingen, hoofd monitoring en de directeur.

Indien nodig wordt extra tijdelijk personeel geworven, waarbij rekening gehouden wordt met zowel de extra werkzaamheden als de mogelijke uitval door ziekte. Omdat nieuw personeel ook ingewerkt moet worden is het van belang om zo vroeg mogelijk hier op te kunnen anticiperen.

Het hoofd signaaldetectie, meldingen, monitoring en de directeur zorgen dat ze dusdanig op de hoogte en ingewerkt zijn zodat ze elkaar kunnen vervangen. Een schema wordt opgesteld in welke volgorde wie, wie vervangt bij uitval.

Informatie

Een snelle en open communicatie met de extern betrokken partijen is noodzakelijk om adequate voorbereidingen te kunnen treffen.

Lareb moet in ieder geval de volgende informatie zo spoedig mogelijk ter beschikking hebben:

1. Welke vaccins er worden gebruikt (merk, batch).
2. Op welke wijze de batchnummers gekoppeld kunnen worden aan de gevaccineerden.
3. Hoe vaak en wanneer er wordt gevaccineerd (uitvoeringsschema).
4. Wie (doelgroepen) en hoeveel mensen het vaccin aangeboden krijgen.
5. Wie er gaan vaccineren (uitvoerders).
6. Welke geneesmiddelen voorgeschreven gaan worden.

De vaccins

Over de vaccins is de volgende informatie relevant:

- Wordt er gebruik gemaakt van een 'dood' of 'levend' vaccin.
- Welke hulpstoffen het vaccin bevat (adjuvans, conserveringsmiddel, eventuele rest-antibiotica en andere stoffen).
- Zijn er contra-indicaties.
- Welke bijwerkingen bekend zijn.
- Zijn er bijwerkingen waar extra alertheid voor geboden is (zogenaamde 'adverse events of special interest' (AESI) en welke definities hiervoor worden gehanteerd.

De EMA kan aanbevelen zorgverleners 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. Nadere details worden vermeld in de CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan van de RMP's, (Doc. Ref: EMEA/359381/2009). De RMP's worden opgevraagd bij het CBG. Mogelijk is een RMP nog niet voorhanden. Het is daarom noodzakelijk dat Lareb alle preklinische veiligheidsdata kan inzien.

Batchnummers

Voor een goede veiligheidsbewaking van vaccins is het van belang kennis te hebben van het partijnummer van het toegediende middel. Lareb dient deze batchnummers zonder vertraging ter beschikking te hebben. Het is derhalve noodzakelijk dat er voor de start van de campagne afspraken worden gemaakt met externe partijen over hoe Lareb de batchnummers op patiëntniveau kan integreren bij het verwerken van de registratie van de meldingen en in de monitoring. Zo kan het bijvoorbeeld nodig zijn bepaalde gegevens van de melder/deelnemers te moeten vragen om te kunnen koppelen op basis van waarschijnlijkheid.

Bij de huidige griepvaccinmeldingen en het monitoringsysteem van de griep is dit erg arbeidsintensief en onvolledig. Dit heeft daarom vooraf duidelijke logistieke afspraken.

Geneesmiddelen

Lareb moet tijdig op de hoogte zijn van welke middelen ingezet gaan worden. Dit is van groot belang voor de keuze voor welke veiligheidsbewaking, en hoe deze wordt ingezet.

Van alle genoemde geneesmiddelen die ingezet gaan worden zorgt Lareb dat ze volledig up-to-date is wat betreft de beschikbare kennis over de veiligheid d.m.v. literatuuronderzoek, inzage RMP's en analyses van meldingen. Het is van belang dat Lareb alle klinische veiligheidsdata kan inzien.

Ontwikkelen specifiek meldformulier en monitoring-vragenlijsten

Naast de registratie en analyse van spontane meldingen gaat Lareb ook een monitor (LIM) uitvoeren. Gevaccineerden worden uitgenodigd om deel te nemen aan online vragenlijsten over eventuele bijwerkingen na vaccinatie. Voor patiënten die geneesmiddelen krijgen kan hetzelfde overwogen worden.

Voor de vaccins en eventueel voor bepaalde geneesmiddelen worden specifieke meldformulieren en vragenlijsten voor de monitoring ontwikkeld. Daarvoor is spoedige informatie over bijwerkingen die mogelijk bijzondere aandacht vragen (AESI) en de wijze waarop Lareb geïnformeerd wordt over de batchnummers, van belang.

Het afhandelen van de meldingen en de monitoringdata moeten, gezien de te verwachten grote aantallen, zoveel mogelijk geautomatiseerd plaatsvinden. De geautomatiseerde import en verwerking van het specifieke meldformulier dienen getest te worden. Het is niet wenselijk eventuele aanpassingen tijdens de campagne te moeten doen.

Gezien de tijd dat bovenstaande kost, is het niet verantwoord om te wachten met deze voorbereiding op een definitief scenario. 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.

Communicatie

Naar zorgverleners en het algemene publiek dient duidelijk gemaakt te worden dat deelname aan de monitoring en melden van bijwerkingen die samenhangen met de vaccinatie en eventuele geneesmiddelen mogelijk is en van belang is. Hiervoor zal een voorlichtingsplan worden gemaakt.

Waar en hoe gevaccineerden en geneesmiddelengebruikers gevraagd kunnen worden deel te nemen is afhankelijk van de opzet van de campagne.

Inschatting aantallen meldingen en inclusies monitoring

Tijdens de 2009 Nieuwe Influenza A (H1N1) campagne werden ongeveer 7,1 miljoen mensen gevaccineerd. Het betrof hier specifieke doelgroepen en niet de gehele bevolking. Gedurende deze vaccinatiecampagne werden door Lareb in twee maanden tijd ruim 7.000 meldingen

ontvangen. De meldgraad bedroeg 12,5 per 10.000 gevaccineerden. Het betrof hier meldingen van zowel zorgverleners als gevaccineerden zelf.

In tabel 1 wordt een inschatting gegeven van het aantal te verwachten meldingen van bijwerkingen in twee scenario's. Deze scenario's zijn gebaseerd op de ervaringscijfers van de campagne in 2009. Het scenario waarbij dezelfde doelgroep als in 2009 wordt gevaccineerd en het scenario waarbij de gehele bevolking gevaccineerd wordt.

Tabel 1.

Schatting aantal spontane meldingen bij pandemievaccinatie op basis van H1N12009

doelgroep:	aantal meldingen:	
	totaal:	waarvan ernstig:
gehele bevolking	15.000	600
risicogroepen	7.500	300

Uiteraard is het niet te voorspellen hoeveel extra meldingen Lareb bij een volgende vaccinatiecampagne tijdens een pandemie zal ontvangen. Behalve dat het scenario nog niet duidelijk is hangt het af van andere omstandigheden, zoals de aandacht in de media, de bekendheid met melden, de bereidheid tot melden en het bijwerkingenprofiel van de vaccins of gebruikte geneesmiddelen. Daarnaast moet een inschatting gemaakt worden van het aantal extra meldingen bij de inzet van geneesmiddelen.

Voor de monitoring van vaccin en geneesmiddelen moet vooraf een inschatting gemaakt worden van de deelname. Tijdens de H1N1 campagne werden zo'n 4000 gevaccineerden gevolgd in de monitoring.

Op dit moment wordt uitgegaan van deze inschatting:

Extra meldingen vaccins	15.000, waarvan 600 ernstig
Extra meldingen geneesmiddelen	5.000, waarvan 200 ernstig
Deelnemers monitoring vaccin	4.000
Deelnemers monitoring geneesmiddelen	2.000

Rapportage overzichten en signaaldetectie.

De query's voor de analyses voor de rapportages van meldingen en in LIM gerapporteerde bijwerkingen, dienen voor aanvang van de campagne geprogrammeerd te worden.

Uitvoering

Registratie en afhandeling meldingen

Zo veel mogelijk meldingen zullen automatisch voorzien worden van een geneesmiddel- en een bijwerkingcode. Ook als het importeren in de database grotendeels automatisch plaatsvindt, blijven handmatige acties nodig. Een deel van de meldingen wordt nader bekeken en mogelijk wordt er meer informatie opgevraagd. Hierdoor ligt de gemiddelde afhandelingstijd voor een melding naar schatting rond de vijftien minuten

Voor een effectieve bewaking dienen verwerking en analyse van meldingen zonder vertraging plaats te vinden. Op basis hiervan kan immers directe actie noodzakelijk zijn. Voorrang dient gegeven te worden aan die meldingen die vanuit het oogpunt van volksgezondheid de grootste signaalwaarde hebben. De prioriteitsvolgorde is als volgt:

- overlijdens
- ernstige onbekende bijwerkingen;
- ernstige bekende bijwerkingen;
- in Risk Management Plan vermelde bijwerkingen;
- onbekende, niet-ernstige bijwerkingen;
- in de productinformatie vermelde niet-ernstige bijwerkingen.

Monitoring

Gevaccineerden worden gevraagd deel te nemen aan een monitoring naar bijwerkingen. Bij aanmelding wordt een account aangemaakt waarmee men de vragenlijsten binnen een beveiligde omgeving kan invullen. Of men na aanmelding één of meerdere vragenlijsten ontvangt, hangt af van diverse factoren zoals aard en aantal gegeven vaccins en gebruikte geneesmiddelen, te verwachten (latentietijd van) bijwerkingen en duur. Binnenkomende enquêtes worden gecorrigeerd en gecodeerd. Dit vergt per deelnemer naar inschatting gemiddeld 20 minuten. Ernstige of anderszins bijzondere bijwerkingen die in de enquête worden vermeld worden per ommegaande doorgeleid naar het Signaaldetectieoverleg zodat ze meegenomen worden in de signaaldetectie. Ook hier wordt, indien relevant, meer informatie opgevraagd.

Signaaldetectie

Het doel van signaaldetectie is om nieuwe informatie over bijwerkingen op het spoor te komen en om eventuele afwijkende patronen in het optreden van bijwerkingen in kaart te brengen. Speciale aandacht gaat uit naar batch gerelateerde problemen. Hierbij wordt de ontwikkelde batchanalyse methode toegepast.

Signaaldetectie dient continu plaats te vinden, om bij – al dan niet batch gerelateerde – problemen direct actie te kunnen ondernemen.

Dagelijks worden alle spontane meldingen en gerapporteerde bijwerkingen uit de monitor bekeken en ernstige en bijzondere meldingen besproken. Wekelijks is er Signaaldetectieoverleg waarbij ook inbreng van de Klinische Adviesraad wordt ingeroepen. Wekelijks worden overzichtsrapporten gemaakt en gedeeld met extern betrokkenen.

Het CBG, RIVM en VWS dienen per ommegaande op de hoogte te worden gesteld van alle nieuwe signaleringen. Over meldingen van overlijdens is dit binnen 24 uur.

Communicatie

Een groot publiek vertrouwen in de vaccins en de bewaking van de risico's zijn belangrijk. Een goede aanpak van de communicatie over de veiligheid is daarom essentieel voor het welslagen van een pandemische vaccinatiecampagne.

Transparantie

Indien er signaleringen zijn zullen deze na bespreking met extern betrokken partijen ook op de website van Lareb openbaar gemaakt worden. Hetzelfde geldt voor uitgebrachte rapportages over meldingen. Over de frequenties van openbare rapportages worden met extern betrokkenen partijen duidelijke afspraken gemaakt.

Verzoeken om informatie

Lareb geeft inzicht in gemelde bijwerkingen met duiding indien daarom door externe partijen gevraagd wordt.

Voor informatie over andere aspecten van de campagne dan bijwerkingen, verwijst Lareb door naar de verantwoordelijke instanties.

Helpdesk

Vragen over bijwerkingen van publiek en zorgverleners worden adequaat beantwoord. Hiervoor worden Q en A's voorbereid en ook op de website geplaatst. Voor vragen die niet over bijwerkingen gaan wordt doorverwezen naar de verantwoordelijke instanties.

Interne communicatie

Ook intern is een goede communicatie belangrijk, zowel voor een gelijke informatiegraad voor alle medewerkers als voor de motivatie van de medewerkers van wie in de periode rond de campagne forse inspanningen worden gevraagd.

Het is wenselijk om tijdens de vaccinatiecampagne dagelijks overleg in te plannen met het pandemieteam om de gang van zaken en eventuele problemen te bespreken. Zowel de inhoudelijke als procedurele afspraken die tijdens dit overleg worden gemaakt, dienen zorgvuldig te worden vastgelegd. Ook omdat collega's kunnen uitvallen wegens ziekte, en anderen hun verantwoordelijkheid moeten kunnen overnemen.

Referenties

CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting adverse drug reactions. Definitions of terms and criteria for their use. Editorial group: Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, Gallagher J, Kremer G, Venulet J. Geneva, 1999. ISBN 92 9036 071 2

Gezondheidsraad. De rol van vaccinatie bij de voorbereiding op een grieppandemie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienummer 2011/40.

Härmark L, van Hunsel F, Hak E, van Grootheest K. Monitoring the safety of influenza A (H1N1) vaccine using web-based intensive monitoring. *Vaccine* 2011;29:1941-7.

Helsloot I, Dorssen van M. Evaluatie Aanpak Nieuw Influenza A (H1N1). Berenschot en Crisislab; 2011.

Puijtenbroek van EP, Broos N, van Grootheest K. Monitoring adverse events of the vaccination campaign against influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Drug Saf* 2010;33:1097-108.