

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af vacciner mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper (se bilag I)

Baggrund

Monovalente og multivalente vacciner mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og/eller skoldkopper (MMRV) er levende, svækkede vacciner, som er indiceret til vaccination af voksne og børn mod de pågældende vira. Vaccination med disse MMRV-vacciner er kontraindiceret hos gravide kvinder og hos immunkompromitterede personer.

På grundlag af de seneste publicerede oplysninger om vacciner mod røde hunde, navnlig til gravide kvinder, fandt de belgiske nationale kompetente myndigheder behov for en vurdering af, om monovalente og multivalente MMRV-vacciner fortsat burde være kontraindiceret til gravide kvinder, da fordelene ved vaccination i enkelte tilfælde kunne tænkes at overstige risikoen. Desuden tydede publicerede data på, at visse andre grupper af personer end gravide kvinder kunne have gavn af en MMRV-vaccine, hvorfor kontraindikationen for immunkompromitterede personer burde gennemgås på ny.

På dette grundlag indledte Belgiens nationale kompetente myndigheder den 9. marts 2012 en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at gennemgå benefit/risk-forholdet for disse vacciner til ovennævnte populationer, dvs. gravide kvinder og personer med immundefekt.

Videnskabelig drøftelse

Gravide kvinder

Ved gennemgangen af kontraindikationen graviditet tog udvalget hensyn til evidensen fra lægemiddelovervågning efter markedsføring og fra den publicerede litteratur vedrørende risikoen for spontanabort, dødfødsel, immaturitet og lav fødselsvægt hos kvinder, der er modtagelige for mæslinger, fåresyge, røde hunde og/eller skoldkopper, risikoen for misdannelser og kongenit rubellasyndrom (CRS) hos børn af sådanne kvinder og risikoen for kongenit varicellasyndrom (CVS).

Oplysninger fra lægemiddelovervågning efter markedsføring og den publicerede litteratur gav ikke anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder vedrørende spontanabort eller medfødte misdannelser hos gravide kvinder, som utilsigtet er vaccineret med MMRV-vacciner, og der ikke indberettet tilfælde af CRS eller CVS. CHMP bemærkede dog, at der kun forelå begrænsede oplysninger fra lægemiddelovervågning efter markedsføring og fra graviditetsregistre på grund af den nuværende kontraindikation i produktinformationen, og at oplysningerne var for dårligt dokumenteret til, at der kan drages konklusioner.

Efter gennemgang af litteratordata fra sådanne undersøgelser og lægemiddelovervågningsdata efter markedsføring konkluderede CHMP, at skønt en teoretisk risiko ikke kan udelukkes, er der ikke indberettet noget tilfælde af CRS hos over 3 500 modtagelige kvinder, som uforvarende var i de tidlige stadier af graviditet, da de blev vaccineret mod røde hunde. Den beregnede teoretiske risiko for svære misdannelser ved vaccination mod røde hunde er mellem 0,5 % og 1,3 %.

På grund af denne teoretiske teratogene risiko anbefalede WHO i 2011, at vaccination mod røde hunde i princippet bør undgås hos gravide, og at kvinder, der planlægger graviditet, bør tilrådes at udsætte denne i en måned efter vaccination mod røde hunde¹. De nuværende data tyder på, at

¹World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper.301-316.15-7-2011. tilgængelig på <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Ref Type: Internetmeddelelse

indholdet af rubella-IgM efter vaccination når sit maksimum omkring 30 dage efter vaccinationen, og også IgG er til stede i påviselige mængder.

På grundlag af alle de foreliggende data er CHMP af den opfattelse, at MMRV-vaccination fortsat bør være kontraindiceret hos gravide kvinder. Ud fra den foreliggende evidens inducerer vaccination mod røde hunde og skoldkopper en hurtig immunrespons, der muliggør profylakse efter eksponering, hvilket afspejler sig i anbefalingen fra WHO. CHMP fandt derfor, at der er tilstrækkelige data til at afkorte den periode efter vaccination, hvor graviditet bør undgås. Produktinformationen ændres tilsvarende, så den afspejler, at graviditet bør undgås i 1 måned efter vaccination i stedet for i 3 måneder. For fuldstændighedens skyld anbefalede CHMP desuden, at produktinformationen opdateres, så den er i overensstemmelse med de seneste publicerede data om vaccination mod røde hunde hos gravide kvinder. På grund af den lave teoretiske teratogene risiko og det forhold, at der ikke er indberettet nogen tilfælde af CRS, bør det desuden anføres i produktresuméet, at der ikke er grund til at afbryde graviditeten hos kvinder, der uvidende om deres graviditet er blevet vaccineret med monovalente eller multivalente vacciner mod fåresyge, mæslinger og røde hunde.

Immunkompromitterede personer

Med henblik på kontraindikationen for immunkompromitterede personer fremlagde indehaverne af markedsføringstilladelsen en sikkerhedsvurdering af MMRV-vacciner (baseret på de hidtidige erfaringer) hos personer med forskellige typer immundefekter (f.eks. T-celledefekter, underklassedefekter osv.).

CHMP fandt, at kontraindikationen bør harmoniseres og tilpasses i henhold til WHO-vejledningen og videnskabelige oplysninger, og at nogle individer kan have gavn af vaccination, uanset at disse vacciner generelt er kontraindiceret hos immunkompromitterede personer.

CHMP tilsluttede sig, at MMRV-vacciner fortsat bør være kontraindiceret hos patienter med svært nedsat humoral og/eller cellulær immunitet såsom ved svær kombineret immundefekt (SCID) og agammaglobulinæmi. CHMP konkluderede imidlertid, at den nuværende kontraindikation for anvendelse af MMRV-vacciner hos immunkompromitterede personer bør korrigeres, så det præciseres, at for HIV-smittede patienter bør den aldersspecifikke % CD4+ indgå i overensstemmelse med WHO-vejledningen og videnskabelige data. Desuden bør der indsættes en advarsel, da vaccination kan overvejes hos patienter med udvalgte immundefekter (f.eks. IgG-underklassedefekter, kongenit neutropeni, kronisk granulomatøs sygdom og sygdomme med komplementdefekt), hvis fordelen overstiger risikoen ved vaccination.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede den indbringelse, der var foretaget i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, for monovalente og multivalente vacciner mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper,
- CHMP gennemgik alle foreliggende data om anvendelse af vacciner mod røde hunde hos gravide kvinder og immunkompromitterede patienter, herunder de seneste publikationer og data fra lægemiddelovervågning efter markedsføring for monovalente og multivalente vacciner mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper,

konkluderede CHMP, at

- de forelagte oplysninger data var for begrænsede og for mangelfuldt dokumenterede til, at der kunne drages nogen konklusion. I mangel af tilstrækkelige oplysninger bør

monovalente og multivalente MMRV-vacciner derfor fortsat være kontraindicerede under graviditet,

- oplysningerne var tilstrækkelige til at ændre produktinformationen, således at det anføres, at graviditet bør undgås i 1 måned efter vaccination (i stedet for 3 måneder). CHMP fandt desuden, at de seneste publicerede data om vaccination mod røde hunde hos gravide kvinder bør afspejles i produktresuméet for monovalente vacciner mod røde hunde og multivalente MMR-vacciner, og
- vaccination med MMRV-vacciner kan overvejes hos patienter med udvalgte immundefekter, når fordelene overstiger risikoen ved vaccination. Kontraindikationen hos denne patientpopulation blev desuden nærmere afgrænset ved, at den aldersspecifikke % CD4+ for HIV-smittede patienter indgår.

CHMP anbefalede følgelig ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé og indlægsseddel fremgår af bilag III for monovalente og multivalente vacciner mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper (jf. bilag I).