

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung  
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung der Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus und Varizella-Zoster-Virus enthaltenden Impfstoffe** (siehe Anhang I)

#### *Hintergrundinformationen*

Monovalente und polyvalente Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus und Varizella-Zoster-Virus enthaltende Impfstoffe (MMRV) sind abgeschwächte Lebendimpfstoffe, die zur Impfung von Erwachsenen und Kindern gegen diese Viren angewendet werden. Die Impfung mit diesen MMRV-Impfstoffen darf bei Schwangeren und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem nicht angewendet werden.

Auf der Grundlage der neuesten veröffentlichten Daten über Rötelnvirus enthaltende Impfstoffe wurde es von der nationalen zuständigen Behörde Belgiens insbesondere für Schwangere als gerechtfertigt gehalten zu überprüfen, ob monovalente und polyvalente MMRV-Impfstoffe bei Schwangeren weiterhin nicht angewendet werden sollten, da möglicherweise der Nutzen der Impfung in einigen einzelnen Fällen das Risiko überwiegt. Darüber hinaus wiesen die veröffentlichten Daten auch darauf hin, dass einige andere Personengruppen außer Schwangere von einem MMRV-Impfstoff profitieren könnten. Daher bedurfte die derzeitige Gegenanzeige für Personen mit geschwächtem Immunsystem einer Überprüfung.

Aus diesen Gründen leitete die zuständige nationale Behörde Belgiens am 09. März 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein, in dem der CHMP ersucht wurde, in Bezug auf die oben genannten Personengruppen, d. h. Schwangere und Personen mit Immunmangel, eine Nutzen-Risiko-Bewertung für diese Impfstoffe durchzuführen.

#### *Wissenschaftliche Diskussion*

##### *Schwangere*

Für die Überprüfung der Gegenanzeige bei Schwangerschaft wurden Daten aus der Überwachung nach der Zulassung und aus der veröffentlichten Literatur herangezogen, die sich auf das Risiko für spontanen Abort, Fehlgeburt, Totgeburt, Unreife und niedriges Geburtsgewicht bei Frauen konzentrierten, die empfänglich für Masern, Mumps, Röteln und/oder Windpocken (Varizellen) sind, sowie auf das Risiko für Missbildung und Rötelnembryofetopathie bei Kindern solcher Frauen und das Risiko für kongenitales Varzellensyndrom.

Die Daten aus der Überwachung nach der Zulassung und der veröffentlichten Literatur zeigten bei Schwangeren, die versehentlich mit MMRV-Impfstoffen geimpft wurden, keine Sicherheitsbedenken in Bezug auf spontanen Abort oder angeborene Missbildungen und es wurde kein Fall von Rötelnembryofetopathie oder kongenitalem Varzellensyndrom berichtet. Allerdings wurde vom CHMP festgestellt, dass Daten aus der Überwachung nach der Zulassung und dem Schwangerschaftsregister aufgrund der derzeitigen Gegenanzeige in den Produktinformationen nur im begrenzten Umfang vorliegen und dass sie zu unzureichend dokumentiert sind, um irgendeine Schlussfolgerung daraus zu ziehen.

In Anbetracht der Daten aus Studien in der Literatur und der Daten aus der Überwachung nach der Zulassung schloss der CHMP, dass – obwohl ein theoretisches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann – bei mehr als 3 500 empfänglichen Frauen, die sich unwissentlich in der Frühschwangerschaft befanden, als sie gegen Röteln geimpft wurden, kein Fall von Rötelnembryofetopathie berichtet wurde. Es besteht ein geschätztes theoretisches Risiko für schwere Missbildungen, die dem Rötelnvirus enthaltenden Impfstoff zugeschrieben werden können, das zwischen 0,5 % und 1,3 % liegt.

Wegen dieses theoretischen teratogenen Risikos empfahl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2011, dass die Impfung gegen Röteln bei Schwangeren prinzipiell vermieden werden sollte und Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, zu einer Wartezeit von 1 Monat nach der

Rötelnimpfung geraten werden sollte<sup>1</sup>. Aktuelle Daten zeigen, dass der Höchstwert für Röteln-IgM in etwa 30 Tagen nach der Impfung erreicht wird und dass IgG ebenfalls nachweisbar ist.

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten ist der CHMP der Auffassung, dass die MMRV-Impfung bei schwangeren Frauen weiterhin nicht angewendet werden sollten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Röteln- und die Windpockenimpfung eine schnelle Immunantwort hervorrufen und deshalb eine Postexpositionsprophylaxe möglich ist, sowie aufgrund der zur Verfügung stehenden Nachweise und in Übereinstimmung mit der Empfehlung der WHO war der CHMP der Ansicht, dass es genügend Daten gibt, um den Zeitraum nach der Impfung zu verkürzen, in dem eine Schwangerschaft vermieden werden sollte. Die Produktinformationen werden daher entsprechend geändert, um wiederzugeben, dass nach erfolgter Impfung eine Schwangerschaft 1 Monat statt 3 Monate lang vermieden werden sollte. Der Vollständigkeit halber empfahl der CHMP auch die Aktualisierung der Produktinformationen, um die neuesten veröffentlichten Daten zur Impfung gegen Röteln bei Schwangeren wiederzugeben. Aufgrund des geringen theoretischen teratogenen Risikos und der Tatsache, dass kein Fall von Rötelnembryofetopathie berichtet wurde, sollte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auch vermerkt werden, dass eine unbeabsichtigte Impfung von Frauen, deren Schwangerschaft nicht bekannt war, mit monovalenten oder polyvalenten Masernvirus, Mumpsvirus und Rötelnvirus enthaltenden Impfstoffen kein Grund für die Beendigung der Schwangerschaft sein sollte.

#### *Personen mit geschwächtem Immunsystem*

Bezüglich der Gegenanzeige für immungeschwächte Personen wurde von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eine Bewertung der Sicherheit von MMRV-Impfstoffen (auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen) bei Personen mit verschiedenen Arten von Immunstörungen (z. B. T-Zell-Defekte, Subklassenmängel) vorgelegt.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Gegenanzeigen harmonisiert und an die Richtlinie der WHO und an wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden sollten und dass – obwohl diese Impfstoffe im Allgemeinen bei Personen mit Immunschwäche nicht angewendet werden dürfen – einige Personen von einer Impfung profitieren könnten.

Der CHMP bestätigte, dass MMRV-Impfstoffe bei Patienten mit stark beeinträchtigten humoralen und/oder zellulären Immunsystemen, wie bei schwerer kombinierter Immundefizienz (SCID) und Agammaglobulinämie, weiterhin nicht angewendet werden sollten. Allerdings kam der CHMP zu dem Schluss, dass die derzeitige Gegenanzeige bezüglich der Anwendung von MMRV-Impfstoffen bei Personen mit geschwächtem Immunsystem geändert werden sollte, um klarzustellen, dass für HIV-infizierte Patienten gemäß WHO-Richtlinien und wissenschaftlichen Erkenntnissen altersspezifisches %CD4+ beigefügt werden sollte. Darüber hinaus sollte ein Warnhinweis eingefügt werden, da bei Patienten mit ausgewählten Immunstörungen (z. B. IgG-Subklassenmängel, kongenitale Neutropenie, chronische Granulomatose und Komplementmangelkrankungen) eine Impfung in Betracht gezogen werden kann, wenn der Nutzen die Risiken der Impfung überwiegt.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP nahm das Verfahren nach 31 der Richtlinie 2001/83/EG für monovalente und polyvalente Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus und Varizella-Zoster-Virus enthaltende Impfstoffe zur Kenntnis.
- Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten hinsichtlich der Anwendung von Rötelnvirus enthaltenden Impfstoffen bei Schwangeren und immungeschwächten Patienten,

<sup>1</sup>Weltgesundheitsorganisation. Rötelnimpfstoffe: WHO-Positionspapier 301-316.15-7-2011. Verfügbar unter <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Art der Referenz: Internet-Kommunikation

einschließlich der neuesten Veröffentlichungen und Daten aus der Überwachung nach der Zulassung für monovalente und polyvalente Masern-, Mumps-, Röteln- und Windpocken-Impfstoffe –

Der CHMP gelangte zu dem Schluss,

- dass die vorgelegten Daten zu begrenzt und unzureichend dokumentiert sind, um irgendeine Schlussfolgerung zu ziehen und dass deswegen ohne ausreichende Daten monovalente und polyvalente MMRV-Impfstoffe während der Schwangerschaft weiterhin nicht angewendet werden sollten.
- dass die Daten ausreichen, um die Produktinformationen zu ändern, um zu vermerken, dass eine Schwangerschaft nach erfolgter Impfung 1 Monat (anstatt 3 Monate) lang vermieden werden sollte. Der CHMP war außerdem der Ansicht, dass die neuesten veröffentlichten Daten hinsichtlich der Impfung gegen Röteln bei Schwangeren in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der monovalenten Rötelnimpfstoffe und der polyvalenten MMR-Impfstoffe wiedergegeben werden sollten.
- dass eine Impfung mit MMRV-Impfstoffen bei Patienten mit ausgewählten Immunstörungen in Betracht gezogen werden kann, wenn der Nutzen das Risiko der Impfung überwiegt. Die Gegenanzeige bei dieser Patientengruppe wurde auch weiter bestimmt durch die Beifügung von altersspezifischem %CD4+ für HIV-infizierte Patienten.

Demzufolge empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Die relevanten Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel und der Packungsbeilagen sind für monovalente und polyvalente Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus und Varizella-Zoster-Virus enthaltende Impfstoffe in Anhang III angeführt (siehe Anhang I).