

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης εμβολίων που περιέχουν τους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμευλογιάς (βλ. παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Τα μονοδύναμα και πολυδύναμα εμβόλια που περιέχουν τους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς ή/και της ανεμευλογιάς (MMRV) είναι εμβόλια ζωντανών εξασθενημένων ιών τα οποία ενδείκνυνται για τον εμβολιασμό ενηλίκων και παιδιών έναντι αυτών των ιών. Ο εμβολιασμός με τα εμβόλια MMRV αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες και ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Βάσει των τελευταίων δημοσιευμένων δεδομένων σχετικά με τα εμβόλια που περιέχουν ιό της ερυθράς, οι εθνικές αρμόδιες αρχές του Βελγίου έκριναν σκόπιμο να εξετασθεί, ιδίως όσον αφορά έγκυες γυναίκες, το κατά πόσον πρέπει να διατηρηθεί η αντένδειξη των μονοδύναμων και πολυδύναμων εμβολίων MMRV για τις εγκύους, καθώς σε μεμονωμένες περιπτώσεις τα οφέλη του εμβολιασμού ενδέχεται να υπερτερούν του κινδύνου. Επιπλέον, τα δημοσιευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι από ένα εμβόλιο MMRV μπορούν να επωφεληθούν, πέραν των εγκύων γυναικών, και ορισμένες άλλες ομάδες ασθενών, γεγονός που καθιστά επιβεβλημένη την αναθεώρηση της ισχύουσας αντένδειξης και για τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Βάσει των παραπάνω, οι εθνικές αρμόδιες αρχές του Βελγίου κίνησαν στις 9 Μαρτίου 2012 διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να επανεξετάσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου αυτών των εμβολίων για τους προαναφερθέντες πληθυσμούς, ήτοι τις έγκυες γυναίκες και τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Επιστημονική συζήτηση

Έγκυες γυναίκες

Για την επανεξέταση της αντένδειξης για την εγκυμοσύνη ελήφθησαν υπόψη στοιχεία από το στάδιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τα οποία εστίαζαν στον κίνδυνο αυτόματης αποβολής, θνησιγένειας, πρόωρου τοκετού και νεογνών χαμηλού βάρους γέννησης για γυναίκες ευαίσθητες στους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς ή/και της ανεμευλογιάς, καθώς και στον κίνδυνο δυσπλασίας, συνδρόμου συγγενούς ερυθράς (ΣΣΕ) και συνδρόμου συγγενούς ανεμευλογιάς (ΣΣΑ) για τα νεογνά των γυναικών αυτών.

Από τα δεδομένα στο στάδιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία δεν προέκυψαν ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά την αυτόματη αποβολή ή τις συγγενείς δυσπλασίες σε εγκύους οι οποίες εμβολιάστηκαν άκαιρα με εμβόλια MMRV, ούτε αναφέρθηκαν περιπτώσεις ΣΣΕ ή ΣΣΑ. Η CHMP επεσήμανε ωστόσο ότι τα δεδομένα κατά το στάδιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης και από το μητρώο κυήσεων ήταν περιορισμένα λόγω της αντένδειξης που αναγράφεται στις πληροφορίες του προϊόντος και ανεπαρκώς τεκμηριωμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Κατόπιν εξέτασης των δεδομένων από τις μελέτες που περιέχονται στη βιβλιογραφία και των δεδομένων από το στάδιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης, η CHMP διαπίστωσε ότι, αν και ο θεωρητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, επί συνόλου 3500 και άνω γυναικών ευαίσθητων στην ερυθρά οι οποίες εμβολιάστηκαν κατά της ερυθράς χωρίς να γνωρίζουν ότι διανύουν τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης τους δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό ΣΣΕ. Ο θεωρητικός κίνδυνος σοβαρών δυσπλασιών λόγω εμβολίου που περιέχει τον ιό της ερυθράς εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 1,3%.

Λόγω του ως άνω θεωρητικού κινδύνου τερατογένεσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εξέδωσε το 2011 σύσταση σύμφωνα με την οποία ο εμβολιασμός εγκύων με τον ιό της ερυθράς πρέπει

να αποφεύγεται κατ' αρχήν, οι δε γυναίκες που σχεδιάζουν να κυοφορήσουν πρέπει να αναβάλουν τη σύλληψη για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό τους με εμβόλιο που περιέχει τον ιό της ερυθράς ¹. Τα υφιστάμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συγκέντρωση των αντισωμάτων IgM κατά της ερυθράς βρίσκεται στη μέγιστη τιμή της 30 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και ότι ανιχνεύεται επίσης η παρουσία αντισωμάτων IgG.

Κατόπιν εξέτασης όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP εκτιμά ότι πρέπει να διατηρηθεί η αντένδειξη των εμβολίων MMRV για τις έγκυες γυναίκες. Δεδομένου ότι ο εμβολιασμός κατά της ερυθράς και της ανεμευλογιάς προκαλεί ταχεία ανοσοαπόκριση η οποία καθιστά εφικτή την προφύλαξη μετά την έκθεση, η CHMP έκρινε, βάσει των διαθέσιμων στοιχείων και σύμφωνα με τη σύσταση του ΠΟΥ, ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της μείωσης του χρονικού διαστήματος κατά το οποίο πρέπει να αποφεύγεται η κύηση μετά τον εμβολιασμό. Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες του προϊόντος τροποποιούνται αναλόγως ώστε να υποδεικνύεται ότι η κύηση πρέπει να αποφεύγεται για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό και όχι για 3. Για λόγους πληρότητας, η CHMP εισηγήθηκε επίσης την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αποτυπωθούν τα τελευταία δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τον εμβολιασμό των εγκύων γυναικών κατά της ερυθράς. Δεδομένου του χαμηλού θεωρητικού κινδύνου τερατογένεσης και του γεγονότος ότι δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ΣΣΕ, πρέπει να αναφερθεί στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) ότι ο άκαιρος εμβολιασμός, με μονοδύναμα ή πολυδύναμα εμβόλια που περιείχαν τους ιούς της παρωτίτιδας, της ιλαράς και της ερυθράς, γυναικών οι οποίες δεν γνωρίζουν ότι είναι έγκυες δεν πρέπει να αποτελεί λόγο διακοπής της κύησης.

Ανοσοκατεσταλμένα άτομα

Όσον αφορά την αντένδειξη για τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε αξιολόγηση της ασφάλειας των εμβολίων MMRV (βάσει της μέχρι στιγμής αποκομισθείσας εμπειρίας) σε άτομα με διάφορες μορφές ανοσοανεπάρκειας (ανεπάρκεια T λεμφοκυττάρων, ανεπάρκειες των υποτάξεων).

Η CHMP έκρινε ότι η αντένδειξη πρέπει να εναρμονιστεί και να τροποποιηθεί βάσει των οδηγιών του ΠΟΥ και των επιστημονικών δεδομένων, καθώς και ότι ο εμβολιασμός μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να ωφελήσει τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, παρόλο που τα εμβόλια αυτά αντενδείκνυνται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Η CHMP αναγνώρισε ότι πρέπει να διατηρηθεί η αντένδειξη των εμβολίων MMRV για ασθενείς με σοβαρή χυμική ή/και κυτταρική ανοσοανεπάρκεια, όπως σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) και αγαμμασφαιριναιμία. Παρόλα αυτά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υφιστάμενη αντένδειξη της χρήσης εμβολίων MMRV σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να αποσαφηνιστεί ότι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ και τα επιστημονικά δεδομένα, πρέπει να συμπεριληφθεί το ειδικό ανά ηλικία ποσοστό CD4+ για ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV. Επιπλέον, πρέπει να συμπεριληφθεί προειδοποίηση σχετικά με το ενδεχόμενο εμβολιασμού ασθενών που πάσχουν από συγκεκριμένες μορφές ανοσοανεπάρκειας (ανεπάρκειες των υποτάξεων IgG, συγγενής ουδετεροπενία, χρόνια κοκκιοματώδης νόσος και ανεπάρκειες του συμπληρώματος), εφόσον το όφελος του εμβολιασμού υπερτερεί του κινδύνου.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

¹World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper. (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Εμβόλια κατά της ερυθράς. Έγγραφο θέσης του ΠΟΥ). 301-316.15-7-2011. Διατίθεται στη διεύθυνση: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86). Τύπος αναφοράς: Διαδικτυακή ανακοίνωση

- η CHMP εξέτασε την παραπομπή βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με αντικείμενο τα μονοδύναμα και πολυδύναμα εμβόλια που περιέχουν τους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμευλογιάς
- η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση εμβολίων που περιέχουν τον ιό της ερυθράς σε έγκυες γυναίκες και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, περιλαμβανομένων των πλέον πρόσφατων δημοσιεύσεων και δεδομένων από την επιτήρηση των μονοδύναμων και πολυδύναμων εμβολίων κατά της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμευλογιάς στη φάση της μετεγκριτικής παρακολούθησης.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

- επειδή τα δεδομένα που υποβλήθηκαν ήταν πολύ περιορισμένα και ανεπαρκώς τεκμηριωμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων, η αντένδειξη για τη χρήση των μονοδύναμων και πολυδύναμων εμβολίων MMRV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να διατηρηθεί.
- τα δεδομένα επαρκούν για την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος κατά τρόπο ώστε να αναφέρεται ότι η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται για 1 μήνα (και όχι για 3) μετά τον εμβολιασμό. Επίσης, η CHMP έκρινε ότι στην περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος των μονοδύναμων εμβολίων κατά της ερυθράς και των πολυδύναμων εμβολίων MMR πρέπει να αποτυπωθούν τα πλέον πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τον εμβολιασμό εγκύων γυναικών κατά της ερυθράς.
- για ασθενείς που πάσχουν από συγκεκριμένες μορφές ανοσοανεπάρκειας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολισμού με εμβόλια MMRV, εφόσον τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν του κινδύνου. Επίσης, για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών η αντένδειξη αποσαφηνίστηκε περαιτέρω μέσω της συμπερίληψης του ειδικού ανά ηλικία ποσοστού CD4+ για ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες οι σχετικές παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων και των φύλλων οδηγιών χρήσης για τα μονοδύναμα και πολυδύναμα εμβόλια που περιέχουν τους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς και της ανεμευλογιάς (βλ. παράρτημα I) ορίζονται στο παράρτημα III.