

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkoviruksia sisältäviä rokotteita (ks. liite I)

Taustaa

Monovalentit (yhtä virustyyppiä sisältävät) ja multivalentit (useaa virustyyppiä sisältävät) tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja/tai vesirokkorokotteet (MMRV) ovat eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita. Niitä käytetään aikuisten ja lasten immunisointiin näitä viruksia vastaan. MMRV-rokotteiden antaminen on vasta-aiheista raskaana oleville naisille ja immuunipuutteisille potilaille.

Erityisesti raskaana oleville naisille annettuja vihurirokkorokotteita koskevien uusimpien julkaistujen tietojen perusteella Belgian kansalliset viranomaiset katsoivat aiheelliseksi arvioida uudelleen, onko raskautta edelleen pidettävä vasta-aiheena monovalenteille ja multivalenteille MMRV-rokotteille, koska rokotteen hyöty saattaa tietyissä yksittäistapauksissa olla sen riskejä suurempi. Lisäksi julkaistut tiedot osoittivat, että raskaana olevien naisten ohella MMRV-rokotteesta voivat hyötyä myös tietyt muut potilasryhmät ja että sen vuoksi rokotteiden vasta-aiheisuus immuunipuutteisille potilaille on arvioitava uudelleen.

Edellä esitetyn perusteella Belgian toimivaltaiset viranomaiset käynnistivät 9. maaliskuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn ja pyysivät lääkevalmistekomiteaa arvioimaan uudelleen näiden rokotteiden hyöty-riskisuhteen kyseisissä potilasryhmissä eli raskaana olevilla naisilla ja immuunipuutteisilla potilailla.

Tieteellinen arviointi

Raskaana olevat naiset

Raskautta koskevan vasta-aiheen uudelleenarvioinnissa tarkasteltiin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saatuja ja julkaistua tutkimuskirjallisuuteen perustuvia tietoja, jotka keskittyivät spontaanin abortin, keskenmenon, kuolleen syntymisen sekä lapsen epäkypsytyksen ja alhaisen syntymäpainon riskiin tuhkarokolle, sikotaudille, vihurirokolle ja/tai vesirokolle alttiilla naisilla, epämuodostuman ja synnynnäisen vihurirokko-oireyhtymän (CRS) riskiin näiden naisten lapsilla sekä synnynnäisen vesirokko-oireyhtymän (CVS) riskiin.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saaduista tiedoista ja julkaistusta kirjallisuudesta ei ilmennyt spontaanin abortin tai sikiön synnynnäisen epämuodostuman riskiin liittyviä turvallisuusongelmia raskaana olevilla naisilla, jotka oli vahingossa rokotettu MMRV-rokotteilla, eikä yhtään CRS- tai CVS-tapausta ole raportoitu. Lääkevalvontakomitea kuitenkin piti markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saatuja tietoja ja raskausrekisterin tietoja rajallisina nykyisissä tuotetiedoissa ilmoitetun vasta-aiheen takia. Se katsoi tietojen olevan myös liian heikosti dokumentoituja, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä mitään johtopäätöksiä.

Tutkimuskirjallisuuden ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saatujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea totesi, että vaikkei teoreettista riskiä voida täysin sulkea pois, niissä yli 3 500:ssa vihurirokolle alttiissa naisessa, jotka vihurirokkorokotuksen saadessaan olivat tietämättään raskauden alkuvaiheessa, ei ollut ainuttakaan CRS-tapausta. Vihurirokkovirusta sisältäviin rokotteisiin liittyy teoreettinen vakavien epämuodostumien riski, jonka suuruus on arviolta 0,5–1,3 prosenttia.

Tämän teoreettisen teratogeenisen riskin vuoksi Maailman terveysjärjestö (WHO) suositti vuonna 2011, että raskaana olevien naisten rokottamista vihurirokkoa vastaan tulisi periaatteessa välttää ja että naisia, jotka aikovat tulla raskaaksi, tulisi neuvoa lykkäämään aietta yksi kuukausi

vihurirokkorokotuksen jälkeen¹. Nykyisten tietojen mukaan vihurirokon IgM-luokan vasta-aineiden rokotuksen jälkeinen pitoisuus on suurimmillaan 30 vuorokauden kuluttua rokotuksesta, ja myös IgG-luokan vasta-aineita voi löytyä.

Tarkasteltuaan saatavilla olevat tiedot lääkevalvontakomitea totesi, että raskautta on edelleen pidettävä vasta-aiheena MMRV-rokotteen antamiselle. Koska vihurirokko- ja vesirokkorokotuksen aikaansaama nopea immuunivaste mahdollistaa altistuksen jälkeisen suojauksen, lääkevalvontakomitea katsoi saatavilla olevan näytön perusteella ja WHO:n suositusten mukaisesti, että tiedot ovat riittävät lyhentämään aikaväliä, jolloin raskautta on vältettävä. Näin ollen tuotetietoja on muutettava neuvomalla välttämään raskautta aiemmin suositeltujen kolmen kuukauden sijasta yhden kuukauden ajan rokotuksen jälkeen. Selvyyden vuoksi lääkevalvontakomitea suositteli myös päivittämään tuotetiedot vastaamaan raskaana olevien naisten vihurirokkorokotuksia koskevia uusimpia julkaistuja tietoja. Teoreettisen teratogeenisen riskin vähäisyyden ja CRS-tapausten esiintymättömyyden vuoksi valmisteyhteenvedossa on myös mainittava, että tietämättään raskaana olevan naisen rokottamisen monovalentilla tai multivalentilla sikotauti-, tuhkarokko- ja vihurirokkovirusta sisältävällä rokotteella ei pitäisi ole peruste raskauden keskeytykseen.

Immuunipuutteiset potilaat

Myyntiluvan haltijat toimittivat immuunipuutteisten potilaiden vasta-aiheisuudesta arvion (tähänastisen kokemuksen perusteella) MMRV-rokotteiden turvallisuudesta erityyppisiä immuunipuutoksia (esim. T-solujen puutokset, alaluokan puutokset) sairastavilla potilailla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että vasta-aihetta on yhdenmukaistettava ja mukautettava WHO:n suositusten ja tieteellisten tietojen mukaisesti. Lisäksi se totesi, että vaikka immuunipuutteisilla potilailla on yleensä vasta-aiheita näille rokotteille, jotkut potilaat saattaisivat hyötyä rokotuksesta.

Lääkevalmistekomitea myönsi, että MMRV-rokotteita on edelleen pidettävä vasta-aiheisina vaikeaa humoraalista ja/tai sellulaarista immuunipuutostilaa, kuten vaikeaa sekamuotoista immuunivajausta (SCID-oireyhtymä) ja agammaglobulinemiaa sairastaville potilaille.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että nykyistä vasta-aihetta MMRV-rokotteiden käytölle immuunipuutteisilla potilailla pitäisi muuttaa selventäen, että HIV-potilaille on lisättävä WHO:n ohjeistuksen ja uusimpien tutkimustietojen mukainen iästä riippuva %CD4+. Lisäksi vasta-aiheeseen on liitettävä varoitus, jonka mukaan valikoituja immuunipuutoksia (esim. IgG-alaluokan puutokset, synnynnäinen neutropenia, krooninen granulomatoosi ja komplementtipuutokset) sairastavien potilaiden rokottamista voidaan harkita, jos rokottamisen hyöty on sen riskejä suurempi.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea tutki direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti tehdyn lausuntopyynnön monovalenteista ja multivalenteista tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkoviruksia sisältävistä rokotteista.
- lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, jotka koskevat vihurirokkoviruksia sisältävien rokotteiden käyttöä raskaana olevilla naisilla ja immuunipuutteisilla potilailla, mukaan lukien monovalentteihin ja multivalentteihin tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotteisiin liittyvät uusimmat julkaisut ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa saadut tiedot.

¹ World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper. 301-316.15-7-2011. Saatavana osoitteessa <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86). Internet-tiedote.

Lääkevalmistekomitea totesi, että

- toimitetut tiedot olivat liian rajallisia ja liian heikosti dokumentoituja, jotta niiden perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä, ja että riittävien tietojen puuttuessa monovalenttien ja multivalenttien MMRV-rokotteiden käyttöä on edelleen pidettävä vasta-aiheisena raskauden aikana.
- tiedot ovat riittäviä tuotetietojen muuttamiseen maininnalla, jonka mukaan raskautta olisi vältettävä yhden kuukauden ajan rokottamisen jälkeen (aiempien kolmen kuukauden sijasta). Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että monovalenttien vihuriokkorokotteiden ja multivalenttien MMR-rokotteiden valmisteyhteenvedoissa olisi otettava huomioon uusimmat julkaistut tiedot raskaana olevien naisten rokottamisesta vihuriokkoa vastaan.
- valikoituja immuunipuutoksia sairastavien potilaiden rokottamista MMRV-rokotteilla voidaan harkita, jos rokotuksen hyöty on sen riskejä suurempi. Tätä potilasryhmää koskevaa vasta-aihetta täsmennettiin myös lisäämällä HIV-potilaille iästä riippuva %CD4+.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntiluvan ehtojen muuttamista, joita koskevat monovalenteille ja multivalenteille tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokotteille (ks. liite I) laaditun valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kohdat ovat liitteessä III.