

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit
érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

A morbilli, mumpsz, rubeola és varicella elleni védőoltások tudományos értékelésének általános összefoglalása (lásd I. melléklet)

Háttér-információ

A morbilli, mumpsz, rubeola és/vagy varicella elleni monovalens és multivalens védőoltások (MMRV) olyan attenuált (legyengített) élő vírusokat tartalmazó oltások, amelyek az említett vírusokkal szembeni oltására javallottak felnőtteknél és gyermekeknél. Terhes nőknél és legyengült immunrendszerű egyéneknél az MMRV védőoltások alkalmazása ellenjavallott.

A rubeolavírus tartalmú védőoltásokkal kapcsolatos legfrissebb közölt adatok alapján a belgiumi nemzeti illetékes hatóságok – különösen a terhes nőkkel kapcsolatosan – indokoltnak találták annak felülvizsgálatát, miszerint a monovalens és multivalens MMRV védőoltások maradjanak-e továbbra is ellenjavalltak terhes nők esetében, ugyanis bizonyos egyedi esetekben az oltás előnyei meghaladhatják a kockázatokat. Továbbá, a közölt adatok arra is utaltak, hogy a terhes nőkön kívül bizonyos más csoportok tagjainak is előnye származhat az MMRV védőoltásból, és ezért a gyengült immunrendszerű egyénekre vonatkozó ellenjavallatot felül kell vizsgálni.

A fentiek alapján 2012. március 9-én a belgiumi nemzeti illetékes hatóságok a 2001/83/EK irányelv 31. cikkelye szerinti betérjesztést indítottak, amelyben arra kérték a CHMP-t, hogy vizsgálja felül e védőoltások előnyeit és kockázatait a fent említett populációkban, vagyis a terhes nők és a legyengült immunrendszerű egyének esetében.

Tudományos vita

Terhes nők

A terhesség ellenjavallatának felülvizsgálatánál a morbillire, mumpszra, rubeolára és/vagy varicellára fogékony nőknél előforduló spontán abortusz (spontán vetélés), halvaszületés, magzati éretlenség és alacsony születési súly, valamint az ilyen nők utódaiban előforduló fejlődési rendellenességek, valamint a veleszületett rubeola-szindróma kockázatára és a veleszületett varicella-szindróma kockázatára összpontosító, a forgalomba hozatal utáni felügyeletből és a publikált szakirodalomból származó bizonyítékokat vették figyelembe.

A forgalomba hozatal utáni felügyeletből és a publikált szakirodalomból származó benyújtott adatok nem utaltak biztonságossági aggályokra az MMRV vakcinával véletlenül beoltott terhes nők esetében előforduló spontán vetélésekkel és fejlődési rendellenességekkel kapcsolatban, és nem jelentettek veleszületett rubeola-szindróma vagy veleszületett varicella-szindróma esetet. A CHMP megjegyezte azonban, hogy a forgalomba hozatal utáni felügyeletből és a terhességi adatbázisból származó adatok korlátozottak a terméktájékoztatóban pillanatnyilag megtalálható ellenjavallatok miatt, illetve nem voltak kellőképpen dokumentálva ahhoz, hogy bármilyen következtetést le lehessen vonni.

Figyelembe véve a szakirodalomban megtalálható vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy – bár a kockázat elméletileg nem zárható ki – egyetlen veleszületett rubeola-szindróma esetről sem számoltak be több mint 3500 fogékony nő esetében, akiknek a korai stádiumban lévő terhessége még nem volt ismert, amikor rubeola elleni védőoltást kaptak. A rubeolavírust tartalmazó védőoltásoknak tulajdonított súlyos rendellenességek elméleti kockázata 0,5–1,3%-ra becsülhető.

Az elméleti teratogén kockázat miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2011-ben azt javasolta, hogy a rubeola elleni védőoltást elviekben kerülni kell a terhes nők esetében, és terhességet tervező nőknek azt kell tanácsolni, hogy a rubeolaoltást követően 1 hónapig várjanak a teherbeeséssel¹. A jelenlegi adatok arra utalnak, hogy a rubeola IgM szintje a vakcináció után mintegy 30 nappal éri el legmagasabb értékét, és az IgG is mérhető szinten van jelen.

A rendelkezésre álló valamennyi adat megfontolását követően a CHMP arra a véleményre jutott, hogy terhes nők esetében a MMRV védőoltás ellenjavallatát továbbra is fenn kell tartani. Figyelembe véve, hogy a rubeola és varicella vakcináció által kiváltott gyors immunválasz lehetővé teszi a posztexpozíciós profilaxist, a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján és a WHO ajánlását tükrözve a CHMP úgy vélte, elegendő adat áll rendelkezésre annak a védőoltás utáni időszaknak a csökkentéséhez, amely alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a Bizottság ennek megfelelően módosítja a termékinformációt, amely tükrözni fogja, hogy a védőoltás után 3 hónap helyett 1 hónapig kell kerülni a terhességet. A teljesség kedvéért a CHMP javasolta a termék tájékoztató frissítését is, hogy tükrözze a terhes nőknél alkalmazott, rubeola elleni védőoltással kapcsolatos legfrissebb közölt adatokat. Az alacsony elméleti teratogén kockázat miatt, valamint annak a ténynek az alapján, hogy egyetlen veleszületett rubeola-szindróma esetről sem számoltak be, az alkalmazási előírásban azt is meg kell említeni, hogy az nem indokolja a terhesség megszakítást, ha olyan nőknél alkalmaztak mumpsz, morbilli és rubeola tartalmú monovalens vagy multivalens védőoltást, akik még nem tudtak terhességükről.

Legyengült immunrendszerű egyének

A legyengült immunrendszerű egyénekre vonatkozó ellenjavallatokat illetően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai benyújtottak egy MMRV védőoltásokkal kapcsolatos (az eddigi tapasztalatokon alapuló) biztonságossági értékelést, amelyet különféle immunhiányos betegségekben (pl. T-sejt defektusok, alosztály hiányok stb.) szenvedő egyéneknél végeztek.

A CHMP úgy vélte, hogy az ellenjavallatot a WHO útmutató és a tudományos adatok szerint kell harmonizálni és módosítani, és annak ellenére, hogy ezek a vakcinák legyengült immunrendszerű személyek esetében általában ellenjavallottak, egyes betegeknek előnye származhat a védőoltásból.

A CHMP elismerte, hogy az MMRV védőoltások ellenjavallatát továbbra is fenn kell tartani a humorális és/vagy celluláris immunrendszer súlyos károsodásában, például súlyos kombinált immunhiányos betegségben (ún. SCID) vagy agammaglobulinémiában szenvedő betegeknél. A CHMP azonban azt a következtetésre jutott, hogy a legyengült immunrendszerű személyeknél alkalmazott MMRV jelenlegi ellenjavallatát módosítani kell annak egyértelművé tételére, hogy - a WHO irányvonalaknak és a tudományos adatoknak megfelelően - a HIV-fertőzött betegeknél meg kell adni a korszpecifikus CD4+ arányt. Ezen túlmenően hozzá kell adni egy figyelmeztetést, miszerint abban az esetben, ha a védőoltás előnyei meghaladják a kockázatokat, egyes immunhiányos betegségekben (IgG alosztály hiányok, veleszületett neutropénia, krónikus granulomatosis betegség és komplementhiányos betegségek) szenvedő betegeknél megfontolható a védőoltás.

¹ Egészségügyi Világszervezet. Rubeola vakcinák: A WHO állásfoglalása (Rubella vaccines: WHO position paper). 301-316, 15-7-2011. A dokumentum itt érhető el: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Hivatkozás típusa: internetes közlemény

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Mivel:

- a CHMP megfontolta a morbilli, mumpsz, rubeola és varicella tartalmú monovalens vagy multivalens védőoltások tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított betérjesztést.
- a CHMP áttekintette a rubeola tartalmú védőoltások terhes nőknél és gyengült immunrendszerű egyéneknél történő alkalmazására vonatkozó valamennyi rendelkezésre álló adatot, beleértve a morbilli, mumpsz, rubeola és varicella elleni monovalens és multivalens védőoltásokkal kapcsolatos legfrissebb publikációkat és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatokat is.

A CHMP megállapította:

- hogy túl kevés volt a benyújtott adat, és az adatok túlságosan rosszul voltak dokumentálva ahhoz, hogy bármilyen következtetést le lehessen vonni, és ezért megfelelő adatok hiányában továbbra is fenn kell tartani a monovalens és multivalens MMRV védőoltások ellenjavallatát terhességben.
- hogy elegendő adat állt rendelkezésre a terméktájékoztató módosításához, miszerint a védőoltás után (3 hónap helyett) csak 1 hónapig kell kerülni a teherbeesést. A CHMP úgy vélte továbbá, hogy a terhes nők rubeola elleni oltásával kapcsolatosan közölt legfrissebb adatokat bele kell foglalni a monovalens rubeola védőoltások és a multivalens MMR védőoltások alkalmazási előírásába.
- hogy az MMRV védőoltás megfontolható bizonyos immunhiányos betegségekben szenvedő betegek esetében, amennyiben az oltás előnyei meghaladják a kockázatokat. Az erre a populációra vonatkozó ellenjavallatot a Bizottság a CD4+ sejtek korszpecifikus százalékos arányának hozzáadásával pontosította a HIV-fertőzött betegek esetében.

A CHMP ezért javasolta a morbilli, mumpsz, rubeola és varicella tartalmú monovalens és multivalens védőoltások (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben (melyek alkalmazási előírásának és betegtájékoztatójának idevágó pontjai a III. mellékletben vannak feltüntetve) leírt feltételek módosítását.