

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej szczepionek przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej (patrz Aneks I)

Informacje podstawowe

Monowalentne i poliwalentne szczepionki przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej (MMRV) są żywymi szczepionkami atenuowanymi, wskazanymi do szczepienia osób dorosłych i dzieci przeciwko tym chorobom wirusowym. Szczepienie z użyciem szczepionek MMRV jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i osób o obniżonej odporności.

Na podstawie najnowszych opublikowanych danych dotyczących szczepionek zawierających wirus różyczki, zwłaszcza w odniesieniu do kobiet w ciąży, właściwe organy krajowe Belgii uznały za uzasadnioną ponowną ocenę przeciwwskazania do stosowania monowalentnych i poliwalentnych szczepionek MMRV u kobiet w ciąży, gdyż w niektórych przypadkach korzyści ze szczepienia mogą przewyższać ryzyko. Dodatkowo opublikowane dane wskazują, że niektóre grupy osób innych niż kobiety w ciąży mogłyby odnieść korzyści ze szczepienia z użyciem produktu MMRV, w związku z czym przeciwwskazanie dotyczące osób o obniżonej odporności należy poddać ponownej ocenie.

Na tej podstawie w dniu 9 marca 2012 r. właściwe organy krajowe Belgii wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, zwracając się do CHMP z prośbą o ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych szczepionek u wyżej wymienionych grup, tj. kobiet w ciąży oraz osób o obniżonej odporności.

Dyskusja naukowa

Kobiety w ciąży

W ponownej ocenie przeciwwskazania do stosowania produktu w trakcie ciąży uwzględniono dane literaturowe i z badań wykonanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące głównie poronienia samoistnego, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, niedojrzałości i niskiej wagi urodzeniowej dzieci kobiet narażonych na odrę, nagminne zapalenie przyusznic, różyczkę i/lub ospę wietrzną, a także ryzyka nieprawidłowego ukształtowania płodu, wystąpienia zespołu różyczki wrodzonej (CRS) oraz zespołu wrodzonej ospy wietrznej (CVS) u potomstwa tych kobiet.

Przedłożone dane literaturowe i z badań wykonanych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazały takich zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, jak poronienia samoistne lub wady rozwojowe płodu u kobiet w ciąży, które przypadkowo zaszczepiono z użyciem szczepionki MMRV. Nie zgłoszono też żadnego przypadku CRS lub CVS. Jednak CHMP zauważył, że dane z badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu i z rejestru ciąż były ograniczone z uwagi na obowiązujące przeciwwskazanie, zawarte w informacji o produkcie, oraz zbyt słabo udokumentowane, by na ich podstawie możliwe było wyciągnięcie wniosków.

Po rozważeniu danych literaturowych oraz danych z badań wykonanych po wprowadzeniu produktu do obrotu CHMP stwierdził, że choć nie można wykluczyć teoretycznego ryzyka, nie zgłoszono żadnego przypadku CRS u ponad 3500 kobiet narażonych na zachorowanie i zaszczepionych przeciwko różyczce na wczesnych etapach ciąży, o której nie wiedziały. Istnieje szacunkowe, teoretyczne ryzyko wystąpienia ciężkich wad rozwojowych płodu wywołanych przez szczepionkę zawierającą wirus różyczki, które wynosi od 0,5% do 1,3%.

Z uwagi na to teoretyczne ryzyko działania teratogennego Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2011 r. zaleciła unikanie z zasady szczepień przeciwko różyczce u kobiet w ciąży, a w przypadku kobiet zamierzających zajść w ciążę zaleciła odłożenie starań o 1 miesiąc następujący po szczepieniu¹. Aktualne dane wskazują, że ok. 30 dni po szczepieniu występuje szczytowe stężenie przeciwciał IgM przeciwko różyczce, a przeciwciała IgG osiągają wykrywalny poziom.

Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych CHMP jest zdania, że przeciwwskazanie do stosowania szczepionek MMRV u kobiet w ciąży powinno zostać utrzymane. Biorąc pod uwagę fakt, iż szczepienia przeciwko różyczce i ospie wietrznej wywołują szybką odpowiedź układu odpornościowego, która umożliwia profilaktykę poekspozycyjną, na podstawie dostępnych danych i zgodnie z zaleceniem WHO CHMP uznał, że istnieją wystarczające dane do skrócenia okresu poszczepiennego, w którym powinno się unikać zajścia w ciążę. W związku z tym należy wprowadzić poprawki do informacji o produkcie, tak aby okres, w którym powinno się unikać zajścia w ciążę, wynosił 1 miesiąc zamiast 3 miesięcy. Celem uzupełnienia CHMP zalecił również zaktualizowanie informacji o produkcie o najnowsze opublikowane dane dotyczące szczepienia przeciwko różyczce u kobiet w ciąży. Na podstawie niskiego teoretycznego ryzyka działania teratogennego oraz faktu, iż nie zgłoszono żadnego przypadku CRS, należy także wspomnieć w ChPL o tym, że przypadkowe użycie monowalentnych lub poliwalentnych szczepionek przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej do zaszczepienia kobiet w ciąży, o której one nie wiedzą, nie powinno być powodem przerwania ciąży.

Osoby o obniżonej odporności

W odniesieniu do przeciwwskazania względem osób o obniżonej odporności podmioty odpowiedzialne (MAH) przedłożyły ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek MMRV (na podstawie dotychczasowych doświadczeń) u osób cierpiących na różnego typu niedobory odporności (np. wady limfocytów T, niedobory podklas tych komórek itp.).

CHMP uznał, że przeciwwskazanie należy dopasować do wytycznych WHO i danych naukowych oraz że pewne osoby mogą odnieść korzyści ze szczepienia, mimo że jest ono ogólnie przeciwwskazane u osób z obniżoną odpornością.

CHMP wspominał, że szczepionki MMRV powinny pozostać przeciwwskazane u pacjentów z poważnie upośledzoną odpowiedzią humoralną i/lub komórkową, taką jak w przypadku ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID) lub agammaglobulinemii. CHMP stwierdził jednak, że do obecnego przeciwwskazania do stosowania szczepionek MMRV u osób z obniżoną odpornością należy wprowadzić poprawki wyjaśniające, iż wg wytycznych WHO i danych naukowych u pacjentów zarażonych wirusem HIV należy wziąć pod uwagę odsetek limfocytów CD4+ związany z wiekiem. Ponadto należy dodać ostrzeżenie, że zastosowanie szczepionki może być rozważane u pacjentów z wybranymi niedoborami odporności (np. dotyczącymi podklasy IgG, wrodzonej neutropenii, przewlekłej ziarniniakowatości oraz niedoborów układu dopełniacza), tylko jeśli korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą monowalentnych i poliwalentnych szczepionek przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących stosowania szczepionek zawierających wirus różyczki u kobiet w ciąży i osób o obniżonej odporności, w tym

¹ World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper.301-316,15-7-2011. Dostępne na stronie <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Typ odnośnika: dokument internetowy

najnowszych publikacji i danych z badań wykonanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczących szczepionek monowalentnych i poliwalentnych przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej.

CHMP stwierdził, że

- przedłożone dane są zbyt ograniczone i słabo udokumentowane, by na ich podstawie możliwe było wyciągnięcie wniosków, stąd wobec braku wystarczających danych monowalentne i poliwalentne szczepionki MMRV powinny pozostać przeciwwskazane do stosowania w trakcie ciąży;
- przedłożone dane są wystarczające do wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie, zawierających informację o konieczności unikania zajścia w ciążę przez 1 miesiąc (zamiast 3 miesięcy) po zaszczepieniu; CHMP uznał również, że najnowsze opublikowane dane dotyczące szczepienia przeciwko różyczce u kobiet w ciąży należy zawrzeć w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej monowalentnych szczepionek przeciwko różyczce oraz poliwalentnych szczepionek przeciwko MMR;
- szczepienie z użyciem szczepionek MMRV może być rozważane u pacjentów z wybranymi niedoborami odporności, jeśli korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko. Przeciwwskazania do stosowania leku w tej grupie pacjentów doprecyzowano, włączając do rozważań odsetek limfocytów CD4+ związany wiekiem u pacjentów zarażonych wirusem HIV.

W związku z tym CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta dotyczących monowalentnych i poliwalentnych szczepionek przeciwko odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce oraz ospie wietrznej (patrz Aneks I) przedstawiono w Aneksie III.