

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja cepiv, ki vsebujejo viruse ošpic, mumpsa, rdečk in noric (glejte Prilogo I)

Osnovne informacije

Eno- in večvalentna cepiva, ki vsebujejo viruse ošpic, mumpsa, rdečk in/ali noric (MMRV), so živa oslabiljena cepiva, indicirana za cepljenje odraslih in otrok proti tem virusom. Uporaba cepiv MMRV je kontraindicirana pri nosečnicah in osebah z oslabiljenim imunskim sistemom.

Na podlagi najnovejših objavljenih podatkov o cepivih, ki vsebujejo virus rdečk, so belgijski nacionalni pristojni organi sklenili, da je zlasti pri nosečnicah upravičeno pregledati, ali naj eno- in večvalentna cepiva MMRV ostanejo kontraindicirana pri nosečnicah, saj so lahko koristi cepljenja v nekaterih posameznih primerih večje od z njim povezanih tveganj. Objavljeni podatki kažejo tudi, da bi lahko cepivo MMRV razen nosečnicam koristilo tudi drugim skupinam posameznikov, zato je bilo treba ponovno presoditi o kontraindikaciji pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom.

Na podlagi zgoraj navedenega so belgijski nacionalni pristojni organi 9. marca 2012 sprožili napotitveni postopek na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES, v katerem CHMP naproša za ponovno presojo razmerja med tveganji in koristmi teh cepiv pri zgoraj omenjenih populacijah, tj. nosečnicah in osebah z imunskimi pomanjkljivostmi.

Znanstvena razprava

Nosečnice

Pri ponovni presoji kontraindikacije med nosečnostjo so bili uporabljeni dokazi iz postopka spremljanja v obdobju trženja in objavljene literature, ki zadevajo tveganja spontanega splava, abortusa, mrtvorojenega otroka, nedonošenosti ali nizke porodne teže pri ženskah, dovzetnih za ošpice, mumps, rdečke in/ali norice, tveganje okvar in sindrom prirojenih rdečk pri potomcih teh žensk ter sindrom prirojenih noric.

Podatki iz postopka spremljanja v obdobju trženja in objavljene literature niso pokazali nobenih varnostnih zadržkov, povezanih s spontanim splavom ali prirojenimi okvarami pri nosečnicah, ki so bile nenamerno cepljene s cepivi MMRV, poleg tega tudi niso poročali o primerih sindroma prirojenih rdečk ali sindroma prirojenih noric. Vendar je CHMP ugotovil, da je podatkov iz postopka spremljanja v obdobju trženja in nosečniškega registra premalo zaradi trenutne kontraindikacije v informacijah o zdravilu in da so ti preslabo dokumentirani za postavitev kakršnega koli sklepa.

Ko je CHMP obravnaval podatke iz študij v literaturi in podatke iz postopka spremljanja v obdobju trženja, je ugotovil, da kljub temu, da ni mogoče izključiti teoretičnega tveganja, pri več kot 3 500 dovzetnih ženskah, ki so bile cepljene proti rdečkam v zgodnji nosečnosti, ko za nosečnost še niso vedele, niso poročali o nobenem primeru sindroma prirojenih rdečk. Ocenjeno teoretično tveganje hudih okvar, ki jih je mogoče pripisati cepivu, ki vsebuje virus rdečk, znaša od 0,5 % do 1,3 %.

Zaradi tega teoretičnega teratogenega tveganja je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 2011 priporočila, da se je treba cepljenju nosečnic proti rdečkam načeloma izogibati, ženskam, ki načrtujejo zanositev, pa je treba svetovati, da še 1 mesec po cepljenju proti rdečkam ne zanosijo.¹ Trenutni podatki kažejo, da so ravni IgM proti rdečkam najvišje približno 30 dni po cepljenju, prav tako pa je mogoče zaznati IgG.

¹Svetovna zdravstvena organizacija. Rubella vaccines: WHO position paper. 301–316.15-7-2011. Dostopno na <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Vrsta referenčnega vira: spletna dokumentacija

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov je CHMP bil mnenja, da mora ostati cepljenje proti MMVR še naprej kontraindicirano pri nosečnicah. Ker cepljenje proti rdečkam in noricam izzove hiter imunski odziv, ki omogoča zaščito po izpostavitvi, je CHMP na podlagi razpoložljivih dokazov in priporočil SZO menil, da podatki zadoščajo za skrajšanje obdobja po cepljenju, v katerem naj ženske ne zanosijo. Informacije o zdravilu so bile zato spremenjene tako, da se obdobje po cepljenju, v katerem naj ženske ne zanosijo, skrajša s 3 mesecev na 1 mesec. Zaradi celovitosti je CHMP priporočil tudi dopolnitev informacij o zdravilu z najnovejšimi objavljenimi podatki glede cepljenja nosečnic proti rdečkam. Glede na majhno teoretično teratogeno tveganje in odsotnost poročil o primerih sindroma prirojenih rdečk je treba v povzetku glavnih značilnosti zdravila navesti tudi, da nenamerno cepljenje žensk, ki ne vedo, da so noseče, z eno- ali večvalentnimi cepivi, ki vsebujejo viruse mumpsa, ošpic in rdečk, ni razlog za prekinitev nosečnosti.

Osebe z oslabljenim imunskim sistemom

Glede kontraindikacije pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili oceno varnosti cepiv MMRV (ki temelji na dosedanjih izkušnjah) pri osebah z različnimi vrstami imunske pomanjkljivosti (npr. okvarami limfocitov T, pomanjkljivostmi podrazreda).

CHMP je menil, da je treba kontraindikacijo uskladiti in prilagoditi v skladu s smernicami SZO in znanstvenimi podatki ter da lahko cepljenje koristi nekaterim posameznikom, čeprav so ta cepiva navadno kontraindicirana pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom.

CHMP je potrdil, da morajo cepiva MMRV ostati kontraindicirana pri bolnikih s hudo oslabljenim humoralnim in/ali celičnim imunskim sistemom, kot sta huda kombinirana imunska pomanjkljivost in agamaglobulinemija. Vendar pa je CHMP zaključil, da je treba trenutno kontraindikacijo za uporabo cepiv MMRV pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom spremeniti tako, da se skladno s smernicami SZO in znanstvenimi podatki za bolnike, okužene z virusom HIV, vključi starostno specifični odstotek CD4+. Poleg tega je treba dodati opozorilo, da je cepivo mogoče uporabiti pri bolnikih z nekaterimi oblikami imunske pomanjkljivosti (npr. pomanjkljivostmi podrazreda IgG, prirojeno nevtropenijo, kronično granulomatozno boleznijo in pomanjkljivostmi komplemента), če so koristi cepljenja večje od z njim povezanih tveganj.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je obravnaval napotitveni postopek iz člena 31 Direktive 2001/83/ES za eno- in večvalentna cepiva, ki vsebujejo viruse ošpic, mumpsa, rdečk in noric;
- CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke o uporabi cepiv, ki vsebujejo virus rdečk, pri nosečnicah in bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z najnovejšimi publikacijami in podatki iz postopka spremljanja v obdobju trženja za eno- in večvalentna cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam;

je CHMP sklenil

- da je podatkov premalo in da so ti preslabo dokumentirani, da bi omogočali sklepe, zato morajo eno- in večvalentna cepiva proti MMRV zaradi odsotnosti zadostnih podatkov ostati kontraindicirana med nosečnostjo;
- da podatki zadoščajo, da se informacije o zdravilu spremenijo in se obdobje, v katerem naj ženske po cepljenju ne zanosijo, skrajša na 1 mesec (namesto 3 mesecev). CHMP je prav tako menil, da je treba najnovejše podatke o cepljenju proti rdečkam pri nosečnicah vključiti v

povzetek glavnih značilnosti zdravila za enovalentna cepiva proti rdečkam in večvalentna cepiva MMR;

- da je o cepljenju s cepivi MMRV možno razmisliti pri bolnikih z nekaterimi oblikami imunske pomanjkljivosti, kadar je korist teh cepiv večja od tveganja pri cepljenju. Z vključitvijo starostno specifičnega odstotka CD4+ za bolnike, okužene z virusom HIV, je bila podrobneje opredeljena tudi kontraindikacija pri tej populaciji bolnikov;

CHMP je posledično priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so zadevna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo za eno- in večvalentna cepiva, ki vsebujejo viruse ošpic, mumpsa, rdečk ter noric (glejte Prilogo I), določena v Prilogi III.