

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande vacciner mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor (se bilaga I)

Bakgrundsinformation

Monovalenta och multivalenta vacciner innehållande mässling, påssjuka, röda hund, och/eller vattkoppor (MMRV) är levande, försvagade vacciner som är indicerade för vaccination av vuxna och barn mot dessa virus. Vaccination med dessa MMRV-vacciner är kontraindicerat hos gravida kvinnor och personer med nedsatt immunförsvar.

Utifrån de senast publicerade uppgifterna om rubellainnehållande vacciner, särskilt beträffande gravida kvinnor, fann de belgiska behöriga myndigheterna det motiverat att granska huruvida monovalenta och multivalenta MMRV-vacciner ska fortsätta vara kontraindicerade hos gravida kvinnor då nyttan med vaccination i vissa enskilda fall kan vara större än risken. Dessutom visade publicerade uppgifter att vissa grupper av individer utöver gravida kvinnor kan dra nytta av ett MMRV-vaccin och därför var det nödvändigt att granska kontraindikationen för personer med nedsatt immunförsvar.

Baserat på detta inledde Belgiens behöriga myndigheter ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG den 9 mars 2012, och bad CHMP att granska nytta-riskförhållandet för vaccinerna i dessa populationer, dvs. hos gravida kvinnor och personer med immunbrist.

Vetenskaplig diskussion

Gravida kvinnor

För granskningen av kontraindikationen vid graviditet beaktades fynd från övervakning efter godkännande för försäljning och publicerad litteratur inriktad på risken för spontanabort, missfall, dödfött foster, omognad och låg födelsevikt hos kvinnor som är mottagliga för mässling, påssjuka, röda hund och/eller vattkoppor, samt risken för missbildning och kongenitalt rubellasyndrom hos barn till sådana kvinnor och risken för kongenitalt varicellasyndrom.

Data som lämnats in från övervakning efter godkännande för försäljning och publicerad litteratur uppvisade inga säkerhetsproblem vad gäller spontanabort eller kongenitala missbildningar hos gravida kvinnor som oavsiktligt vaccinerats med MMRV-vacciner och inga fall av kongenitalt rubellasyndrom eller kongenitalt varicellasyndrom har rapporterats. CHMP konstaterade dock att uppgifterna från övervakning efter godkännande för försäljning och från graviditetsregistret var begränsade till följd av den aktuella kontraindikationen i produktinformationen och alltför dåligt dokumenterade för att möjliggöra en slutsats.

Efter att ha övervägt uppgifterna från studier i litteraturen och uppgifterna från övervakning efter godkännande för försäljning fann CHMP att en teoretisk risk visserligen inte kan uteslutas, men att inga fall av kongenitalt rubellasyndrom har rapporterats hos över 3 500 mottagliga kvinnor som var ovetande om sin graviditet under dess tidiga stadier när de vaccinerades mot röda hund. Det finns en uppskattad teoretisk risk för allvarliga missbildningar på mellan 0,5 procent och 1,3 procent som förklaras med det rubellainnehållande vaccinet.

Till följd av denna teoretiska teratogena risk rekommenderade Världshälsoorganisationen (WHO) år 2011 att rubellavaccination i princip bör undvikas hos gravida kvinnor och att kvinnor som önskar bli gravida bör få rådet att vänta en månad efter rubellavaccination⁽¹⁾. Aktuella data visar att rubella-IgM efter vaccination toppar omkring 30 dagar efter vaccinationen och att IgG också kan spåras.

⁽¹⁾World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper.301-316.15-7-2011. Tillgänglig under <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Ref Type: Internet Communication

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter anser CHMP att MMRV-vaccination bör fortsätta vara kontraindicerat hos gravida kvinnor. Med tanke på att vaccination mot röda hund och vattkoppor inducerar ett snabbt immunsvaret som möjliggör profylax efter exponeringen, och baserat på de tillgängliga fynden och i enlighet med WHO:s rekommendation, fann CHMP att det finns tillräckliga uppgifter för att förkorta perioden efter vaccination under vilken graviditet bör undvikas. Produktinformationen ändras därför i enlighet med detta för att spegla att graviditet bör undvikas i en månad efter vaccinationen istället för tre månader. För fullständighetens skull rekommenderade CHMP även att produktinformationen ska uppdateras för att återge de senast publicerade uppgifterna om rubellavaccination hos gravida kvinnor. Med tanke på den låga teoretiska teratogena risken och att inga fall av kongenitalt rubellasyndrom har rapporterats, bör även produktresumén nämna att oavsiktlig vaccination av ovetande gravida kvinnor med monovalenta eller multivalenta vacciner innehållande mässling, påssjuka och röda hund inte ska vara ett skäl för att avbryta graviditet.

Personer med nedsatt immunförsvar

Vad gäller kontraindikationen hos personer med nedsatt immunförsvar, lämnade innehavarna av godkännande för försäljning in en bedömning av säkerheten av MMRV-vacciner (baserat på aktuell erfarenhet) hos personer med olika typer av immunbrister (t.ex. T-cellsdefekter, subklassdefekter, osv.).

CHMP fann att kontraindikationen bör harmoniseras och ändras i enlighet med WHO:s riktlinje och vetenskapliga data och det faktum att vissa individer kan dra nytta av vaccination trots att dessa vacciner är allmänt kontraindicerade hos personer med nedsatt immunförsvar.

CHMP fann att MMRV-vacciner bör fortsätta vara kontraindicerade hos patienter med svårt nedsatta humoral och/eller cellulära immunsystem såsom svår kombinerad immunbrist (SCID) och agammaglobulinemi. CHMP drog dock slutsatsen att den aktuella kontraindikationen för användningen av MMRV-vacciner hos personer med nedsatt immunförsvar bör ändras för att klargöra att åldersspecifik %CD4+ ska ingå för hivinfekterade patienter, enligt WHO:s riktlinjer och vetenskapliga data. Dessutom bör en varning läggas till eftersom vaccination kan övervägas hos patienter med utvalda immunbrister (t.ex. IgG-subklassbrister, kongenital neutropeni, kronisk granulomatös sjukdom och komplementbristsjukdomar) om nyttan är större än risken med vaccination.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- CHMP har beaktat hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för monovalenta och multivalenta vacciner innehållande mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor.
- CHMP har granskat alla tillgängliga uppgifter om användning av rubellainnehållande vacciner hos gravida kvinnor och till patienter med nedsatt immunförsvar, inräknat de senaste publikationerna och uppgifterna från övervakning efter godkännande för försäljning beträffande monovalenta och multivalenta vacciner mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor.

CHMP fann

- att de tillhandahållna uppgifterna var alltför begränsade och dåligt dokumenterade för att möjliggöra en slutsats och att monovalenta och multivalenta MMRV-vacciner därför, utan tillräckliga uppgifter, bör fortsätta vara kontraindicerade under graviditeten.
- att uppgifterna var tillräckliga för att ändra produktinformationen till att nämna att graviditet bör undvikas i en månad (istället för tre månader) efter vaccinationen. CHMP fann dessutom

att de senast publicerade uppgifterna om rubellavaccination hos gravida kvinnor bör speglas i produktresumén för monovalenta rubellavacciner och multivalenta MMR-vacciner.

- att vaccination med MMRV-vacciner kan övervägas hos patienter med utvalda immunbrister när nyttan är större än risken med vaccination. Dessutom definierades kontraindikationen för denna patientpopulation ytterligare genom att åldersspecifik %CD4+ ingår för hivinfekterade patienter.

CHMP har därför rekommenderat ändring i villkoren för godkännandena för försäljning, för vilka de relevanta avsnitten i produktresuméerna och bipacksedlarna återfinns i bilaga III för monovalenta och multivalenta vacciner innehållande mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor (se bilaga I).