

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica di riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Priorix e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Priorix è una preparazione liofilizzata combinata di vaccino (vivo) contro morbillo, orecchioni e rosolia. La forma farmaceutica e la potenza sono identiche in tutti i Paesi. Il vaccino è una preparazione liofilizzata che viene ricostituita con diluente sterile (acqua per preparazioni iniettabili) fornito a parte, prima dell'uso.

Priorix è approvato a livello nazionale in 20 Paesi ed è anche approvato attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) in 9 Paesi. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPC) adottato negli Stati membri nella MRP e negli Stati membri nelle procedure nazionali è leggermente diverso. Lo scopo di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30 è armonizzare il SmPC in tutti gli Stati membri della UE per Priorix e denominazioni associate.

- **Aspetti clinici**

In generale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) propose un testo armonizzato redatto utilizzando come base quello approvato nella MRP, con alcune modifiche. Inoltre, le informazioni sul prodotto (PI) furono presentate usando la versione più recente del modello di revisione qualitativa dei documenti (QRD), versione 2, pubblicata il 12 ottobre 2011.

Sezione 4.1 – Indicazione terapeutiche

Priorix è indicato per l'immunizzazione attiva contro morbillo, orecchioni e rosolia. Il limite minimo di età approvato, indicato per l'uso di Priorix, andava da 9 a 15 mesi in tutti i singoli Stati membri della UE, il che trova riscontro in alcuni casi nelle raccomandazioni nazionali per la vaccinazione MMR di routine.

L'immunogenicità di Priorix è stata valutata in diverse sperimentazioni cliniche in bambini da 12 a 24 mesi, da 11 a 23 mesi e da 9 a 12 mesi.

Sulla base della valutazione di tutti i dati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose di allineare l'indicazione di Priorix per bambini dai 9 mesi in su con la seguente dicitura: *"PRIORIX è indicato per l'immunizzazione attiva contro morbillo, orecchioni e rosolia di bambini a partire dai nove mesi, adolescenti e adulti"*.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) notò che dati recenti di un focolaio in Francia indicano che l'incidenza più alta di infezioni da morbillo si rilevava in neonati al di sotto di 1 anno di età seguiti da bambini tra uno e due anni di età. I tassi di incidenza tra i casi in entrambe queste categorie di età erano rispettivamente al di sopra di 50 e 45 casi per 100.000. In confronto al 2009, il numero di casi nel 2010 era più che triplicato in neonati al di sotto di un anno di età ed era aumentato di cinque volte in adulti di 20-29 anni di età. Dei casi notificati nel 2010, circa il 30% fu ospedalizzato e una maggiore gravità della malattia fu rilevata in neonati sotto un anno di età e adulti al di sopra dei 20 anni, con proporzioni rispettive di casi ospedalizzati del 38% e 46%. La vaccinazione dei bambini dai 9 mesi in poi è quindi uno strumento per contenere tali focolai.

I dati sulla immunogenicità, però, dimostrano chiaramente che al momento della immunizzazione primaria si rilevano risposte anticorpali più basse contro morbillo e orecchioni in bambini da 9 a 11 mesi di età rispetto a bambini di età superiore, il che è molto probabilmente dovuto alla circolazione di anticorpi materni o all'immatunità del sistema immunitario. Una seconda dose,

somministrata preferibilmente 3 mesi dopo la prima dose, è quindi obbligatoria in questo gruppo di età per assicurare una protezione appropriata contro morbillo, orecchioni e rosolia.

In conclusione, sulla base di dati clinici, il limite minimo di età dell'indicazione è approvato ma, poiché la risposta immunitaria dopo una singola dose di Priorix è inferiore nei bambini sotto i 12 mesi di età, è stato incluso un riferimento nelle sezioni 4.2, 4.4 e 5.1. Più specificamente: "Per l'uso in bambini tra i 9 e i 12 mesi di età vedere le sezioni 4.2, 4.4 e 5.1".

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre incluso in questa sezione la frase "L'uso di PRIORIX deve basarsi su raccomandazioni ufficiali" ma il CHMP accettò di spostare tale frase all'inizio della sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione perché secondo le linee guida del SmPC datato settembre 2009 il riferimento alle raccomandazioni ufficiali deve essere fatto nella sezione 4.2.

Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione

Per tutti i Paesi, la dose del vaccino Priorix ricostituito è 0,5 ml. Il metodo di somministrazione di Priorix è per iniezione sottocutanea anche se esso può anche essere somministrato per iniezione intramuscolare. La via di somministrazione intramuscolare è approvata in tutti gli Stati membri tranne che nei Paesi Bassi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose anche di aggiungere una specifica sotto-sezione sulla popolazione pediatrica secondo le linee guida del SmPC.

Il CHMP ammise che le raccomandazioni sul dosaggio sono accettabili ma, per dare istruzioni chiare ai professionisti del settore sanitario, fu proposta una dicitura più strutturata (per es. dividere le raccomandazioni per gruppo di età).

Per quanto riguarda la via di somministrazione intramuscolare, non fu fornita alcuna informazione nel dossier clinico aggiornato ma erano state fornite informazioni nella richiesta iniziale dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La via di somministrazione intramuscolare fu inizialmente oggetto di indagine in un piccolo numero di soggetti (N=40) con tassi di sieroconversione del 96,7%, 97,5% e 100% rispettivamente per morbillo, orecchioni e rosolia. Le medie geometriche dei titoli (GMT) per sieroconvertitori erano rispettivamente 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml e 67,1 IU/ml per gli anticorpi contro morbillo, orecchioni e rosolia, il che è leggermente inferiore ai valori riportati dopo la somministrazione sottocutanea (rispettivamente 2958 mIU/ml, 1400 U/ml e 73 IU/ml). Sebbene ci siano solo dati limitati, fu notato che la somministrazione intramuscolare è pratica standard in molti Stati membri. Inoltre esperienze con altri vaccini MMR o MMRV (morbillo, orecchioni, rosolia, varicella) non indicano alcun impatto negativo sulla risposta immunitaria né sul profilo di sicurezza dopo iniezione intramuscolare. Per pazienti con trombocitopenia o disturbi della coagulazione, si raccomanda la somministrazione sottocutanea ed è quindi stata inclusa una dichiarazione.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

Soggetti con immunodeficienze

La maggiore divergenza con gli SmPC approvati si riferisce alla somministrazione di Priorix in soggetti infetti da HIV. Esami sistematici di sicurezza, immunogenicità e efficacia della vaccinazione contro il morbillo nei bambini infettati da HIV hanno rivelato che il virus attenuato del vaccino contro il morbillo può causare gravi complicazioni o malattie letali in pazienti immunodepressi infettati da HIV. Inoltre la risposta anticorpale al vaccino contro il morbillo diminuisce con l'aumentare del livello di immunosoppressione. In studi pubblicati (Moss et al. 2003), fu riportata

un'associazione tra mancanza di anticorpi specifici contro il morbillo dopo la vaccinazione e basse conte dei linfociti CD4+ T- (<600 cellule/mm³).

In bambini infetti da HIV senza prove di immunosoppressione, il vaccino contro il morbillo è stato sicuro e il rischio di malattia da virus indotto dal vaccino è molto basso. Dato il grave decorso dell'infezione da morbillo di tipo selvaggio in pazienti con infezione da HIV avanzata, l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) raccomanda la vaccinazione di routine di bambini e adulti potenzialmente suscettibili, asintomatici positivi all'HIV.

Non è stato riconosciuto che i virus del vaccino contro orecchioni e rosolia causino gravi complicazioni in persone infette da HIV ma, poiché è improbabile che ne traggano beneficio e potrebbero insorgere complicazioni, persone gravemente immunocompromesse non devono essere vaccinate.

Il CHMP fu dell'opinione che la dichiarazione su soggetti con deficienza umorale e cellulare era appropriata e in linea con le controindicazioni approvate di altri vaccini MMR. Per quanto riguarda l'HIV, non c'è alcuna linea guida europea comune rispetto alla classificazione CD4+ per % CD4+ o per il numero della conta delle cellule. La classificazione dell'OMS sulle malattie associate all'HIV in adulti e bambini, pubblicata nel 2006 afferma quanto segue:

"Criteri immunologici per la diagnosi di HIV avanzata in un bambino al di sotto dei cinque anni di età con grave infezione da HIV:

%CD4+ <25 tra quelli al di sotto di 12 mesi

%CD4+ <20 tra quelli tra 12 e 35 mesi

%CD4+ <15 tra quelli tra 36 e 59 mesi"

Inoltre sono stati riportati casi di encefalite da morbillo con corpi inclusi dopo vaccinazione MMR in bambini con immunodeficienza primaria e disgammaglobulinemia (vedere Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

In conclusione, il CHMP supportò la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che era *"Immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresi ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica o una percentuale età-specifica di linfociti CD4+ T <25%".* Fu comunque considerato necessario includere %CD4+ età-specifica secondo le linee guida dell'OMS perché è indicata la vaccinazione di bambini dall'età di 9 mesi in poi.

Il CHMP ha anche notato che le controindicazioni per pazienti immunodepressi potrebbero aver bisogno di una generale revisione della dicitura in tutti i vaccini MMR in seguito ai progressi della scienza e alle nuove importanti conoscenze dell'immunologia. Questo potrebbe dover essere rivisto per tutti i prodotti interessati.

Gravidanza

Priorix è controindicato nelle donne in gravidanza. Durante la discussione del CHMP fu messo in dubbio se "gravidanza" dovesse continuare ad essere indicata alla voce controindicazioni. Per conoscere più a fondo i possibili danni della vaccinazione MMR durante la gravidanza o il concepimento, il CHMP chiese al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire prove derivate da studi di sorveglianza e studi controllati avanzati che abbiano come oggetto il rischio di aborto spontaneo in donne suscettibili a morbillo, orecchioni e/o rosolia, il rischio di malformazioni e di sindrome da rosolia congenita (CRS) nella prole di tali donne, dati di follow-up fino a un anno di età in bambini nati da donne suscettibili alla rosolia.

Poiché Priorix è controindicato nelle donne in gravidanza, non sono state avviate attività osservazionali né di sorveglianza attiva. L'insieme dei dati forniti dal titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio era generato da dati post immissione in commercio derivati dal database di sicurezza dello stesso titolare e da dati derivati da letteratura recentemente pubblicata riguardo alla vaccinazione MMR in donne in gravidanza. I dati di segnalazioni spontanee e del registro delle gravidanze non hanno indicato timori per la sicurezza con riferimento a aborti spontanei o malformazioni congenite collegati alla somministrazione involontaria di Priorix in donne in gravidanza. Fu però fatto notare dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che i dati sono molto limitati considerando le controindicazioni attualmente presenti nell'etichetta.

L'infezione naturale da rosolia può avere un effetto devastante sulla gravidanza e porta a morte del feto, parto prematuro e a una serie di difetti congeniti. Circa l'85% delle gravidanze subirebbe effetti negativi se l'infezione da rosolia si presentasse durante il primo trimestre. Il ceppo del virus attenuato dell'attuale vaccino contro la rosolia può raramente infettare il feto e non c'è alcuna prova che l'infezione del feto da parte del virus del vaccino sia dannosa. Il massimo rischio teorico di CRS dopo la somministrazione del vaccino a 1,6% è molto inferiore al rischio di gravi difetti congeniti non indotti da CRS durante la gravidanza (Bozzo et al., 2011).

Anche se i dati disponibili in letteratura evidenziano una valida prospettiva riguardo al rischio complessivo dell'esposizione al vaccino a diversi stadi della gravidanza, il rischio è teorico e poiché è impossibile dimostrare che il rischio è zero, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto che una gravidanza accertata resti una controindicazione alla somministrazione di vaccino contenente rosolia.

Il CHMP notò che, poiché la vaccinazione contro morbillo, orecchioni, rosolia è in genere controindicata nelle donne in gravidanza, sono disponibili solo dati limitati di aborti spontanei, malformazioni e sindrome da rosolia congenita nella prole in seguito a vaccinazione con Priorix. L'esame di dati di farmacovigilanza e di dati pubblicati non indicano un rischio di CRS in donne involontariamente vaccinate che siano in gravidanza o che concepiscano subito dopo una vaccinazione con Priorix. Dati pubblicati su donne in età fertile che sono state vaccinate nella zona dell'America Centrale e Meridionale dimostrano rischi di CRS assenti o trascurabili (0-0,2%) dopo la vaccinazione di donne che non sapevano di essere in gravidanza con un vaccino contenente rosolia. Il rischio teratogenico teorico dopo la vaccinazione contro la rosolia è stato stimato essere dello 0,05% durante il primo trimestre e fino all'1,6% se il vaccino è somministrato tra 1-2 settimane prima e 4-6 settimane dopo il concepimento. A causa di questo rischio teratogenico teorico, l'OMS nel 2011 raccomandò di evitare in linea di principio la vaccinazione contro la rosolia di donne in gravidanza e di consigliare alle donne che hanno intenzione di avere una gravidanza di rimandare per un mese dopo la vaccinazione contro la rosolia. Poiché c'è ancora un rischio teratogenico collegato ai vaccini contenenti rosolia, fu concordato che questo gruppo molto vulnerabile non deve essere messo a rischio.

In conclusione, il CHMP fu dell'opinione che la definizione "gravidanza" come controindicazione fosse in linea con le controindicazioni approvate di altri vaccini MMR. Attualmente non c'è alcuna informazione per concludere che c'è un rischio teratogenico dopo la vaccinazione con vaccini MMR ma il dubbio teorico resta. Il rischio per la vaccinazione contro il morbillo (aumento di aborti spontanei di feti morti) è indicato come sconosciuto.

Il CHMP ha anche notato che attualmente ci sono alcuni dati pubblicati che potrebbero giustificare l'innalzamento della controindicazione assoluta per donne in gravidanza per i vaccini MMR poiché si ritiene che, nonostante la vaccinazione di donne in gravidanza non sia raccomandata, in alcuni casi individuali i benefici della vaccinazione di una donna in gravidanza potrebbero essere superiori ai rischi. Questo potrebbe dover essere rivisto per tutti i prodotti interessati.

Sezione 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Per essere in linea con le linee guida del SmPC, l'azienda propose di:

- ridurre un lungo paragrafo sull'uso di epinefrina con una affermazione generale sulla disponibilità di appropriati trattamenti medici e supervisione dopo la somministrazione del vaccino.
- adattare la dicitura riguardo ai soggetti HIV+ e alla ipersensibilità ai componenti del vaccino in modo da allinearsi alla sezione 4.3.
- eliminare la dicitura relativa all'età della vaccinazione (presente nella sezione 4.2)

L'azienda inoltre suggerì di rielaborare la dicitura del paragrafo relativo alla porpora trombocitopenica idiopatica (PTI).

Il CHMP raccomandò di riordinare alcune delle dichiarazioni e di aggiungere sottotitoli per distinguere con chiarezza ciascuna precauzione (cioè trombocitopenia, pazienti immunocompromessi e trasmissione).

Poiché non è disponibile alcun dato di immunogenicità sull'influenza dell'uso profilattico di antipiretici, fu raccomandato di rielaborare come segue la dicitura del paragrafo riguardante la somministrazione di Piorix a soggetti con disturbi del sistema nervoso centrale (SNC): *"Particolare cautela deve essere usata nella somministrazione di PRIORIX a soggetti con disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), suscettibilità a convulsioni febbrili o una storia familiare di convulsioni. Le persone vaccinate con una storia di convulsioni febbrili devono essere sottoposte a stretto follow-up"*.

Il CHMP accettò che la frase riguardante l'intolleranza al fruttosio dovesse essere modificata da *"Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale"* in *"Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono essere vaccinati con PRIORIX poiché contiene sorbitolo"*.

Fu deciso di eliminare la dichiarazione sulla gravidanza dalla sezione 4.4 perché secondo le linee guida sulla valutazione del rischio di prodotti medicinali su riproduzione umana e allattamento: da dati sull'etichettatura (EMA/CHMP/203927/200), riferimenti alla gravidanza devono essere fatti solo nelle sezioni 4.3 e 4.6.

A causa della probabilità molto maggiore di trombocitopenia dopo infezione naturale, i benefici della vaccinazione il più delle volte sono superiori ai rischi di grave trombocitopenia sintomatica causata dall'immunizzazione. Il CHMP quindi suggerì di aggiungere le informazioni di un recente esame sistematico secondo cui *"trombocitopenia associata a MMR è rara e in genere auto-limitata"*. Ancora una volta per chiarezza, il CHMP accettò di sostituire la proposta dell'azienda *"In tali casi, il rapporto rischi-benefici dell'immunizzazione con Priorix deve essere attentamente valutato"* con *"Pazienti con trombocitopenia in atto o con una storia di trombocitopenia dopo vaccinazione contro morbillo, orecchioni o rosolia devono essere immunizzati con cautela"*.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio modificò leggermente il testo proposto e la dicitura finale accettata dal CHMP è:

"Sono stati riportati casi di peggioramento di trombocitopenia e casi di ricomparsa di trombocitopenia in soggetti che hanno sofferto di trombocitopenia dopo la prima dose della vaccinazione con vaccini vivi contro morbillo, orecchioni e rosolia. Trombocitopenia associata a MMR è rara e in genere auto-limitata. In pazienti con trombocitopenia in atto o con una storia di trombocitopenia dopo vaccinazione contro morbillo, orecchioni o rosolia il rapporto rischi-benefici della somministrazione di PRIORIX deve essere attentamente valutato. Questi pazienti devono essere vaccinati con cautela e preferibilmente usando la via sottocutanea".

Il paragrafo sull'immunosoppressione proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu considerato superato dal CHMP e fu proposta una nuova dicitura. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio accettò il nuovo testo e aggiunse anche una frase sul monitoraggio di questi pazienti che fu approvata dal CHMP. La dicitura finale concordata è:

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere sezione 4.3) potrebbero non rispondere tanto quanto pazienti immunocompetenti, quindi questi pazienti potrebbero acquisire morbillo, orecchioni o rosolia in caso di contatto nonostante l'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di morbillo, orecchioni e rosolia".

Riguardo al paragrafo sulla trasmissione, in linea di principio la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu considerata accettabile dal CHMP con l'aggiunta che è nota la comparsa non solo di secrezione faringea di rosolia ma anche di morbillo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio emendò di conseguenza la parte corrispondente e aggiunse anche un'altra frase che riflettesse la trasmissione transplacentale documentata. Questo fu approvato dal CHMP. La dicitura finale concordata è:

"Non è stata mai documentata trasmissione di virus di morbillo e parotite da vaccinati a contatti suscettibili. Si sa che la secrezione faringea del virus di rosolia e morbillo compare da circa 7 a 28 giorni dopo la vaccinazione con picco della secrezione intorno all'undicesimo giorno. Non c'è comunque alcuna prova di trasmissione di questi virus del vaccino secreti a contatti suscettibili. La trasmissione del virus del vaccino della rosolia ai neonati attraverso l'allattamento al seno nonché la trasmissione transplacentale è stata documentata senza alcuna prova di malattia clinica".

Sezione 4.5 - Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Studi clinici hanno dimostrato che Priorix può essere somministrato in concomitanza con vaccino della varicella vivo attenuato, vaccino IPV-DTPa e vaccino combinato contro epatite A/B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Più di recente Priorix è stato co-somministrato con vaccini contro la Haemophilus influenzae di tipo b (Hib) e vaccino coniugato contro il meningococco C nonché come co-somministrazione concomitante con vaccino inattivato contro l'epatite A e vaccino coniugato eptavalente contro pneumococco. I dati disponibili non suggeriscono alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale a ciascuno dei singoli antigeni (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Alcuni vaccini che possono essere co-somministrati con Priorix sono elencati nel SmPC di Belgio, Bulgaria, Cipro, Danimarca, Estonia, Francia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Romania e Regno Unito. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di usare una frase generale e di non elencare i diversi vaccini.

Il CHMP notò che, per la maggior parte delle sperimentazioni cliniche che hanno studiato la co-somministrazione di Priorix con altri vaccini, non è disponibile alcuna relazione sulla sicurezza chimica (Chemical Safety Report, CSR) ma ci sono solo riferimenti in letteratura. I dati disponibili non suggeriscono che la co-somministrazione di questi vaccini abbia un impatto sulla immunogenicità e sulla sicurezza degli antigeni testati. Siccome, però, sono in corso di sviluppo vaccini per l'infanzia nuovi e molto complessi, fu raccomandato di elencare i vaccini applicabili per la co-somministrazione piuttosto che fare una dichiarazione generale riguardo alla co-somministrazione con altri vaccini.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio emendò questo paragrafo secondo le raccomandazioni del CHMP e aggiunse all'elenco anche un altro vaccino (vaccino coniugato decavalente contro pneumococco). Questo fu accettato dal CHMP dopo aver esaminato e valutato il rapporto della sperimentazione clinica presentato a supporto della co-somministrazione di Priorix con questo vaccino. La dicitura finale concordata è:

"PRIORIX può essere somministrato contemporaneamente (ma in siti di iniezione separati) a qualunque dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [compresi vaccini esavalenti (DTPa-IPV-HBV/Hib)]: vaccino contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccino contro Haemophilus

influenza di tipo b (Hib), vaccino inattivato contro la polio (IPV), vaccino contro l'epatite B (HBV), vaccino contro l'epatite A (HAV), vaccino coniugato contro il meningococco con sierotipo C (MenC), vaccino per varicella zoster (VZV), vaccino orale contro la polio (OPV) e vaccino coniugato decavalente contro pneumococco secondo le raccomandazioni locali. Se non somministrati allo stesso tempo, si raccomanda un intervallo di almeno un mese tra la somministrazione di PRIORIX e quella di altri vaccini vivi attenuati. Non c'è alcun dato a supporto dell'uso di PRIORIX con alcun altro vaccino".

Per quanto riguarda il rinvio della vaccinazione in soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane o una trasfusione di sangue, il CHMP fu dell'opinione che si debba raccomandare un intervallo più lungo tra immunoglobulina o altro prodotto ematico e successiva vaccinazione in caso di somministrazione di alto dosaggio come quello somministrato a pazienti con malattia di Kawasaki (2g/kg). La dicitura di questo paragrafo fu emendata come segue: *"In soggetti che hanno ricevuto gammaglobuline umane o una trasfusione di sangue, la vaccinazione deve essere rinviata di almeno tre mesi (fino a 11 mesi) a seconda del dosaggio di globuline umane somministrate a causa della probabilità di fallimento del vaccino per anticorpi di morbillo, orecchioni e rosolia acquisiti passivamente".*

Sezione 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La frase fu modificata secondo le raccomandazioni contenute nella QRD come segue: *"PRIORIX non è stato valutato in studi sulla fertilità".*

Gravidanza

Priorix è controindicato in gravidanza ma poiché attualmente non c'è alcuna informazione per giungere alla conclusione che ci sia un rischio teratogenico dopo la vaccinazione con vaccini MMR fu concordata la seguente dicitura: *"PRIORIX è controindicato durante la gravidanza (vedere sezione 4.3). Non è stato comunque documentato alcun danno fetale quando sono stati somministrati vaccini contro morbillo, orecchioni e rosolia a donne che inconsapevolmente non sapevano di essere nei primi stadi della gravidanza".*

Donne in età fertile

Nel SmPC di Bulgaria, Cipro, Estonia, Malta e Regno Unito, si dichiara che la gravidanza deve essere evitata per un mese dopo la vaccinazione invece dei tre mesi stabiliti nel SmPC dei paesi presenti nella MRP e in altri paesi. Nel 2001, il Comitato consultivo della pratica vaccinale (ACIP) abbreviò il periodo raccomandato durante il quale evitare una gravidanza dopo aver ricevuto vaccino contenente rosolia da 3 mesi a 28 giorni perché non era stato identificato alcun caso di CRS tra i neonati nati da donne che erano state involontariamente vaccinate contro la rosolia entro massimo 3 mesi dall'inizio della gravidanza (Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie, 2001). Poiché, comunque, non sono stati condotti studi con Priorix in donne in gravidanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose che la gravidanza dovesse essere evitata per 3 mesi dopo la vaccinazione.

Il CHMP notò che a causa di questo rischio teratogenico teorico, l'OMS nel 2011 raccomandò di evitare in linea di principio la vaccinazione contro la rosolia di donne in gravidanza e che alle donne che hanno intenzione di avere una gravidanza deve essere consigliato di rimandare per un mese dopo la vaccinazione contro la rosolia. In linea con le attuali raccomandazioni dell'OMS il CHMP fu dell'opinione che il rinvio della gravidanza doveva essere modificato da 3 mesi a 1 mese dopo la vaccinazione.

La dicitura finale concordata è: *"Alle donne che intendono iniziare una gravidanza deve essere consigliato di rinviare di 1 mese dopo la vaccinazione con PRIORIX. Sebbene prima della vaccinazione dovrebbe essere chiesto alle donne se ci sia possibilità di iniziare una gravidanza, non*

sono necessari test di screening per escludere la gravidanza. Una vaccinazione non intenzionale con PRIORIX di donne che non sanno di essere in gravidanza non deve essere un motivo di interruzione della gravidanza".

Allattamento al seno

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiarò che non c'è esperienza sufficiente nell'uso di Priorix in donne che allattano al seno e che la vaccinazione di tali donne può essere presa in considerazione se i benefici della vaccinazione superano i rischi.

Il CHMP notò che non c'è alcun rischio teorico per la vaccinazione durante l'allattamento al seno. Anche se viene trasmesso il virus del vaccino, l'infezione è lieve e auto-limitante (ACIP 2011). Fu quindi suggerito di modificare di conseguenza il contenuto del paragrafo. La vaccinazione di donne che allattano al seno con vaccini contro morbillo, orecchioni o rosolia non è stata messa in relazione con alcun problema di sicurezza per le donne o per i neonati, anche se c'è esperienza limitata riguardo a Priorix durante l'allattamento al seno. Solo se viene confermato o si sospetta che il bambino sia immunodeficiente, devono essere valutati i rischi e i benefici della vaccinazione della madre in allattamento. Fu inoltre dichiarato che il consiglio sull'allattamento al seno deve essere più chiaro in riferimento alle diverse raccomandazioni per la vaccinazione di madri con figli con o senza immunodeficienza.

Il MAH implementò tutti i commenti fatti dal CHMP e la dicitura finale concordata fu: *"Ci sono esperienze limitate riguardo a PRIORIX durante l'allattamento al seno. Studi hanno dimostrato che le puerpere che allattano al seno vaccinate con vaccini vivi attenuati contro la rosolia possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai neonati allattati al seno senza evidenza di alcuna malattia sintomatica. Solo nel caso in cui sia confermato o si sospetti che il bambino sia immunodeficiente, devono essere valutati rischi e benefici della vaccinazione per la madre (vedere sezione 4.3)".*

Sezione 4.8 – Effetti indesiderati

Le principali divergenze tra il SmPC armonizzato proposto e le informazioni sul prodotto nazionali si riferiscono alla descrizione delle segnalazioni dopo l'immissione in commercio. Per conformarsi alle linee guida del SmPC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose un elenco delle reazioni avverse in linea con la classificazione sistemica organica MedDRA. Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose di eliminare la dicitura circa studi comparativi che hanno dimostrato un'incidenza minore statisticamente significativa di dolore, arrossamento e gonfiore al sito dell'iniezione con Priorix in confronto al prodotto di riferimento (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003). In conformità con le linee guida del SmPC, il SmPC fornisce informazioni su un particolare prodotto medicinale, quindi non deve includere riferimenti ad altri prodotti medicinali.

Il CHMP accettò che l'elenco di reazioni avverse derivate da sperimentazioni cliniche e esperienze post-immissione in commercio trovava appropriato riscontro nel SmPC armonizzato proposto. Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu comunque chiesto di prendere in considerazione la rielaborazione della sezione 4.8 in conformità con le linee guida del SmPC in modo da fornire informazioni chiare e prontamente accessibili (riassunto del profilo di sicurezza, elenco tabulato di reazioni avverse, descrizione delle reazioni avverse selezionate).

Inoltre poiché c'era una incoerenza rispetto al foglietto illustrativo, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu chiesto di aggiungere *"morbillo atipico lieve o attenuato"* nella sezione 4.8 alla voce infezioni e infestazioni. Inoltre, nella nota di riferimento per l'encefalite al MAH fu chiesto di aggiungere il rischio di encefalite dopo infezione da orecchioni, *"orecchioni: 2-4*

su 1000 casi". Infine la dicitura "eventi avversi" fu sostituita da "reazioni avverse" in tutta la sezione secondo i commenti della QRD.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio apportò tutte le modifiche suddette ma, perché ci fosse coerenza con i SmPC di tutti i vaccini GSK, gli fu chiesto di continuare a presentare le reazioni avverse in forma di elenco che separasse le reazioni avverse riportate in sperimentazioni cliniche e le reazioni avverse riportate dopo l'immissione in commercio. Questa giustificazione fu accettata dal CHMP.

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Secondo le linee guida del SmPC, il testo non dovrebbe includere riferimenti ad altri prodotti medicinali quindi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propose di eliminare il riferimento ai risultati di studi comparativi che erano presenti nel SmPC di alcuni Stati membri.

Il CHMP notò che l'attuale esperienza clinica con Priorix è limitata ai bambini e non è stata condotta alcuna sperimentazione in adolescenti e adulti. Dovrebbe essere quindi aggiunta una dichiarazione sull'uso in adolescenti e adulti.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu chiesto di prendere in considerazione l'aggiunta di una specifica panoramica delle valutazioni della immunogenicità in bambini vaccinati ad un'età inferiore ai 12 mesi, con cifre specifiche dei mesi, se disponibili, per una prima dose, nonché una panoramica delle valutazioni di una seconda dose anticipata. Per questo motivo e per riflettere le informazioni più recenti, i dati sulla immunogenicità furono differenziati tra due gruppi: "Risposta immunitaria in bambini dai 12 mesi in su" e "Risposta immunitaria in bambini dai 9 ai 10 mesi".

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fu chiesto di prendere in considerazione l'aggiunta di una panoramica delle valutazioni della immunogenicità del vaccino (sperimentazioni cliniche) e anche di aggiungere cifre sull'efficacia del vaccino, se disponibili, o di citarne l'inesistenza. Una risposta sieropositiva usando la metodica ELISA potrebbe non necessariamente rappresentare protezione, specialmente nel caso degli orecchioni. I dati sull'efficacia del vaccino devono differenziarsi tra una o due dosi. Nel decennio passato, sono stati riportati parecchi focolai di orecchioni in popolazioni con alto tasso di vaccinazioni (due dosi). Una serie di studi ha documentato il rischio accresciuto di sviluppo degli orecchioni con il passare del tempo dopo la vaccinazione (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009) e dati provenienti dal Regno Unito indicano che l'efficacia del vaccino può diminuire con l'età, il che probabilmente riflette anche il maggior tempo dopo la vaccinazione (Cohen et al., 2007). È stato suggerito che l'efficacia del vaccino contro gli orecchioni sia inferiore in scenari di elevata trasmissione (Brockhoff 2004). Al MAH fu chiesto di aggiungere alcune informazioni su questa problematica. Nessuno degli studi sul campo (focolaio) forniti dal MAH, però, fornì dati specifici per Priorix. Non c'era quindi alcun dato specifico sull'efficacia di Priorix per gli orecchioni e i commenti generali proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio furono approvati dal CHMP.

Infine il CHMP chiese che i tassi di sieroconversione indicati fossero sostituiti da dati più recenti riportati per la formulazione di Priorix priva di albumina serica umana (HSA-free) e chiese inoltre al MAH se sono disponibili dati dell'immunogenicità riguardo alla formulazione priva di albumina serica umana (HSA-free) in bambini al di sotto dei 12 mesi di età. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostituì i tassi di sieroconversione e dichiarò che dati derivati da bambini al di sotto dei 12 mesi di età non sono ancora disponibili perché è attualmente in corso uno studio.

Motivazioni per le modifiche a riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo.

Premesso che

- L'ambito della procedura di deferimento era l'armonizzazione di riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo proposti dal/dai titolare/i dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica nell'ambito del Comitato

il CHMP ha raccomandato la modifica alle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono esposti nell'allegato III per Priorix e denominazioni associate (vedere Allegato I).