

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des vaccins contenant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle (voir Annexe I)

Contexte

Les vaccins monovalents et multivalents contenant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et/ou de la varicelle (RORV) sont des vaccins vivants atténués, indiqués pour la vaccination des adultes et des enfants contre ces virus. La vaccination par ces vaccins RORV est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés.

Sur la base des données publiées les plus récentes relatives aux vaccins contenant le virus de la rubéole, en particulier en ce qui concerne les femmes enceintes, les autorités nationales compétentes de Belgique ont jugé qu'il était justifié de réexaminer la question de savoir si les vaccins RORV monovalents et multivalents devaient rester contre-indiqués chez les femmes enceintes, dans la mesure où dans certains cas individuels, la vaccination pouvait présenter un bénéfice supérieur au risque. De plus, des données publiées ont également indiqué que certains groupes de personnes autres que les femmes enceintes pouvaient tirer un bénéfice d'un vaccin RORV et que, par conséquent, la contre-indication chez les sujets immunodéprimés devait être réexaminée.

Sur la base des éléments ci-dessus, les autorités nationales compétentes de Belgique ont formé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, le 9 mars 2012, demandant au CHMP de revoir le rapport bénéfice/risque de ces vaccins dans les populations susmentionnées, à savoir chez les femmes enceintes et les sujets présentant des déficits immunitaires.

Discussion scientifique

Femmes enceintes

Des preuves provenant de la surveillance après mise sur le marché et de la littérature publiée, portant sur le risque d'avortement spontané, de fausse couche, de naissance d'un enfant mort-né, d'immaturation et de faible poids à la naissance, chez les femmes sensibles aux virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et/ou de la varicelle, sur le risque de malformation et de syndrome congénital de la rubéole (SCR) chez les enfants de ces femmes, ainsi que sur le risque de syndrome congénital de la varicelle (SCV), ont été prises en compte pour le réexamen de la contre-indication pendant la grossesse.

Des données fournies par la surveillance après mise sur le marché et par la littérature publiée n'ont fait apparaître aucune inquiétude pour la sécurité en ce qui concerne l'avortement spontané ou des malformations congénitales chez les femmes enceintes ayant été vaccinées par inadvertance par des vaccins RORV et aucun cas de SCR ou de SCV n'a été rapporté. Cependant, le CHMP a noté que les données de la surveillance après mise sur le marché et du registre des grossesses étaient limitées en raison de l'actuelle contre-indication figurant dans les informations sur le produit et qu'elles étaient insuffisamment documentées pour tirer une conclusion quelconque.

Compte tenu des données issues d'études de la littérature publiée et de celles provenant de la surveillance après mise sur le marché, le CHMP a conclu que, bien qu'un risque théorique ne puisse être exclu, aucun cas de SCR n'a été signalé chez plus de 3 500 femmes sensibles qui étaient en début de grossesse sans le savoir au moment de leur vaccination contre la rubéole. Il existe un risque théorique estimé de malformations graves attribuées au vaccin contenant le virus de la rubéole, qui varie de 0,5 à 1,3 %.

En raison de ce risque tératogène théorique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé en 2011 d'éviter, en principe, la vaccination contre la rubéole chez les femmes enceintes et de conseiller aux femmes prévoyant une grossesse d'attendre 1 mois après la vaccination contre la

rubéole¹. Les données actuelles indiquent que les taux d'IgM antirubéoleuses atteignent un maximum environ 30 jours après la vaccination et que des IgG peuvent également être détectées.

Après avoir examiné toutes les données disponibles, le CHMP est d'avis que la contre-indication de la vaccination RORV doit être maintenue chez les femmes enceintes. Compte tenu du fait que la vaccination contre la rubéole et la varicelle induit une réponse immunitaire rapide, qui rend possible la prophylaxie après une exposition, sur la base des preuves disponibles et comme le mentionne la recommandation de l'OMS, le CHMP a estimé qu'il y avait suffisamment de données pour réduire la durée de la période après vaccination durant laquelle la grossesse devait être évitée. Les informations sur le produit sont donc modifiées en conséquence, pour mentionner qu'il convient d'éviter une grossesse pendant 1 mois après la vaccination, au lieu de 3 mois. Pour être complet, le CHMP a également recommandé une mise à jour des informations sur le produit pour tenir compte des données publiées les plus récentes concernant la vaccination contre la rubéole chez les femmes enceintes. Sur la base du faible risque tératogène théorique et du fait de l'absence de signalement de cas de SCR, il convient également de mentionner dans le RCP que la vaccination par inadvertance de femmes dont la grossesse n'est pas connue par les vaccins monovalents ou multivalents contenant les virus des oreillons, de la rougeole et de la rubéole ne doit pas être une raison d'interrompre une grossesse.

Sujets immunodéprimés

Concernant la contre-indication chez les sujets immunodéprimés, les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) ont présenté une évaluation de la sécurité des vaccins RORV (fondée sur l'expérience acquise à ce jour) chez des sujets présentant différents types de déficits immunitaires (par exemple, déficits en cellules T, déficits en sous-classes, etc.).

Le CHMP a estimé que la contre-indication devait être harmonisée et ajustée en fonction de la note explicative de l'OMS et des données scientifiques, et que, bien que ces vaccins soient généralement contre-indiqués chez les sujets immunodéprimés, certaines personnes pouvaient tirer un bénéfice de la vaccination.

Le CHMP a reconnu que les vaccins RORV devaient rester contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance sévère du système immunitaire humoral et/ou cellulaire, telle que le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) et l'agammaglobulinémie. Toutefois, le CHMP a conclu que la contre-indication actuelle pour l'utilisation des vaccins RORV chez les sujets immunodéprimés devait être modifiée, pour clarifier le fait que, conformément aux lignes directrices de l'OMS et aux données scientifiques, il convenait d'inclure le % de CD4+ en fonction de l'âge pour les patients infectés par le VIH. En outre, une mise en garde doit être ajoutée, car la vaccination peut être envisagée chez des patients présentant certains déficits immunitaires (par exemple, des déficits en sous-classes d'IgG, une neutropénie congénitale, une maladie granulomateuse chronique et des maladies liées à un déficit en complément), si le bénéfice est supérieur au risque de la vaccination.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les vaccins monovalents et multivalents contenant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle;
- le CHMP a passé en revue toutes les données disponibles concernant l'utilisation chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés des vaccins contenant le virus de la

¹Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antirubéoleux - 15-7-2011. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>. Relevé épidémiologique hebdomadaire 29(86), pages 301 à 316. Type de référence: communication sur l'internet.

rubéole, y compris les publications les plus récentes et les données de la surveillance après mise sur le marché pour les vaccins monovalents et multivalents contenant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle;

le CHMP a conclu que

- les données présentées étaient trop limitées et insuffisamment documentées pour tirer une conclusion quelconque et que, par conséquent, en l'absence de données suffisantes, les vaccins monovalents et multivalents RORV devaient rester contre-indiqués pendant la grossesse;
- les données étaient suffisantes pour modifier les informations sur le produit, afin de mentionner que la grossesse doit être évitée pendant 1 mois (au lieu de 3 mois) après la vaccination. Le CHMP a également considéré que les données publiées les plus récentes concernant la vaccination contre la rubéole chez les femmes enceintes devaient être mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit des vaccins monovalents contre la rubéole et des vaccins ROR multivalents;
- la vaccination par les vaccins RORV pouvait être envisagée chez les patients souffrant de certains déficits immunitaires, lorsque le bénéfice est supérieur au risque de la vaccination. La contre-indication dans cette population de patients a également été définie plus précisément en y incluant le % de CD4+ en fonction de l'âge chez les patients infectés par le VIH,

le CHMP a recommandé en conséquence la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les rubriques correspondantes des résumés des caractéristiques du produit et des notices figurent dans l'annexe III pour les vaccins monovalents et multivalents contenant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle (voir Annexe I).