

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Priorix et noms associés (voir Annexe I)

Priorix est une préparation lyophilisée d'un vaccin (vivant) combiné contre la rougeole (R), les oreillons (O) et la rubéole (R). La forme pharmaceutique et le dosage sont identiques dans tous les pays. Le vaccin est une préparation vaccinale lyophilisée, qui est reconstituée avec un diluant stérile fourni séparément (eau pour préparation injectable) avant utilisation.

Priorix a été approuvé au niveau national dans 20 pays et via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP, *mutual recognition procedure*) dans 9 pays. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) adopté dans les États membres dans le cadre de la MRP et celui adopté par les États membres dans le cadre des procédures nationales diffèrent légèrement. L'objet de la présente saisine formée au titre de l'article 30 est d'harmoniser le RCP dans l'ensemble des États membres pour Priorix et noms associés.

- **Aspects cliniques**

En général, le titulaire de l'AMM a proposé un texte harmonisé, rédigé en utilisant principalement comme base le RCP approuvé dans le cadre de la MRP, avec quelques modifications. Par ailleurs, les informations sur le produit (IP) ont été présentées conformément à la dernière version du modèle QRD, version 2, publiée le 12 octobre 2011.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Priorix est indiqué pour l'immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. La limite d'âge inférieure approuvée pour l'utilisation de Priorix variait de 9 à 15 mois entre les différents États membres de l'UE, reflétant dans certains cas les recommandations nationales pour la vaccination ROR de routine.

L'immunogénicité de Priorix a été évaluée dans plusieurs essais cliniques menés chez des enfants âgés de 12 à 24 mois, de 11 à 23 mois et de 9 à 12 mois.

Sur la base de l'évaluation de l'ensemble des données, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) a proposé d'aligner l'indication de Priorix aux enfants à partir de l'âge de 9 mois, en utilisant la formulation suivante: «*PRIORIX est indiqué pour l'immunisation active des enfants âgés de 9 mois ou plus, des adolescents et des adultes contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.*»

Le CHMP a noté que les données récentes relatives à une épidémie en France indiquent que la plus forte incidence d'infections par le virus de la rougeole a été observée chez les nourrissons âgés de moins d'un an, suivis des enfants âgés d'un à deux ans. Les taux d'incidence parmi les cas de ces deux classes d'âge étaient respectivement supérieurs à 50 et à 45 cas pour 100 000. Comparé au nombre de cas de 2009, celui de 2010 avait plus que triplé chez les nourrissons âgés de moins d'un an et augmenté d'un facteur cinq chez les adultes âgés de 20 à 29 ans. Parmi les cas notifiés en 2010, près de 30 % des personnes ont été hospitalisées et un degré de gravité plus élevé a été observé chez les nourrissons âgés de moins d'un an et chez les adultes de plus de 20 ans, avec des proportions respectives de personnes hospitalisées de 38 % et de 46 %. La vaccination des enfants à partir de 9 mois constitue par conséquent un outil pour circonscrire de telles épidémies.

Les données d'immunogénicité démontrent cependant clairement que des réponses en anticorps contre la rougeole et les oreillons sont observées chez les enfants âgés de 9 à 11 mois au moment de la vaccination primaire, qui sont plus faibles que chez les enfants plus âgés, ce qui est très probablement dû à la présence d'anticorps circulants maternels ou à l'immaturité du système immunitaire. Par conséquent, une seconde dose administrée de préférence 3 mois après la première dose est obligatoire dans ce groupe d'âge, pour assurer une protection appropriée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

En conclusion, sur la base des données cliniques, la limite d'âge inférieure de l'indication est approuvée; toutefois, dans la mesure où la réponse immunitaire à la suite d'une seule dose de Priorix est plus faible chez les enfants âgés de moins de 12 mois, un renvoi aux rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 a été inclus. Plus précisément: *«Pour une utilisation chez les enfants âgés de 9 à 12 mois, voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.»*

Le titulaire de l'AMM a également inclus dans cette rubrique la phrase *«L'utilisation de PRIORIX doit être fondée sur des recommandations officielles.»*, mais le CHMP a accepté de la déplacer au début de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, parce que selon la ligne directrice sur le RCP datée de septembre 2009, la référence aux recommandations officielles doit figurer dans la rubrique 4.2.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Pour tous les pays, la dose de vaccin Priorix reconstitué est de 0,5 ml. Le mode d'administration de Priorix est l'injection sous-cutanée, bien qu'il puisse aussi être administré par injection intramusculaire. La voie intramusculaire est approuvée dans tous les États membres, à l'exception des Pays-Bas. Le titulaire de l'AMM a également proposé d'ajouter une sous-rubrique spécifique à la population pédiatrique, conformément à la ligne directrice sur le RCP.

Le CHMP a convenu que les recommandations de dosage sont acceptables; cependant, afin de fournir des instructions claires aux professionnels de santé, une formulation plus structurée a été proposée (à savoir de scinder les recommandations par groupe d'âge).

Concernant le mode d'administration intramusculaire, aucune information n'a pas été fournie dans le dossier clinique actualisé, mais elle figure dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché. La voie intramusculaire a été étudiée initialement chez un petit nombre de sujets (N=40) présentant des taux de séroconversion respectivement de 96,7 %, 97,5 % et 100 % contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Les moyennes géométriques des titres (MGT) pour les séroconvertisseurs étaient respectivement de 2431,9 mUI/ml, 1010,0 U/ml et 67,1 UI/ml pour les anticorps anti-rougeole, anti-oreillons et anti-rubéole, ce qui était légèrement inférieur aux valeurs rapportées après l'administration sous-cutanée (2958 mUI/ml, 1400 U/ml et 73 UI/ml, respectivement). Bien que les données soient limitées, il a été noté que l'administration intramusculaire est une pratique de routine dans de nombreux États membres. De plus, des expériences réalisées avec d'autres vaccins ROR ou RORV (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle) n'indiquent aucun impact négatif sur la réponse immunitaire ou sur le profil de sécurité après une injection intramusculaire. Chez les patients présentant une thrombocytopénie ou un autre trouble de la coagulation, l'administration sous-cutanée est recommandée et une phrase a donc été incluse à cet effet.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Sujets présentant des immunodéficiences

La principale divergence dans les RCP approuvés concerne l'administration de Priorix chez les sujets infectés par le VIH. Des revues systématiques de la sécurité, de l'immunogénicité et de l'efficacité de la vaccination contre la rougeole chez les enfants infectés par le VIH ont révélé que le virus atténué du vaccin contre la rougeole peut provoquer des complications graves ou une maladie fatale chez les patients infectés par le VIH présentant une immunodépression sévère. En outre, la réponse en anticorps au vaccin contre la rougeole diminue à mesure que le degré d'immunodépression augmente. Une association entre le manque d'anticorps dirigés spécifiquement contre le virus de la rougeole après la vaccination et des nombres faibles de lymphocytes T CD4+ (<600 cellules/mm³) a été rapportée dans des études publiées (Moss *et al.* 2003).

Chez les enfants infectés par le VIH ne présentant pas de signe d'immunodépression, le vaccin contre la rougeole était sûr et le risque de maladie virale induite par le vaccin est très faible. Étant donné la gravité de la rougeole qu'induit l'infection par le virus de type sauvage chez les patients présentant une infection avancée par le VIH, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de vacciner systématiquement les enfants et les adultes VIH-positifs asymptomatiques potentiellement sensibles.

Les virus des oreillons et de la rubéole contenus dans le vaccin n'ont pas été reconnus comme provoquant des complications graves chez les personnes infectées par le VIH, mais comme il est improbable qu'elles en tirent un bénéfice et que des complications pourraient survenir, les personnes sévèrement immunodéprimées ne doivent pas être vaccinées.

Le CHMP était d'avis que la phrase relative aux sujets présentant une déficience de l'immunité humorale et cellulaire était appropriée et en concordance avec la contre-indication approuvée d'autres vaccins ROR. En ce qui concerne le VIH, il n'y a pas d'orientation européenne commune relative à la classification CD4+ selon le pourcentage ou le nombre de cellules CD4+. La classification de l'OMS de la maladie associée au VIH chez les adultes et les enfants, publiée en 2006, donne les indications suivantes:

«Critères immunologiques du diagnostic d'infection avancée par le VIH chez l'enfant âgé de moins de cinq ans présentant une infection sévère par le VIH:

% CD4+ < 25 chez les enfants de moins de 12 mois

% CD4+ < 20 chez les enfants âgés de 12 à 35 mois

% CD4+ < 15 chez les enfants âgés de 36 à 59 mois»

De plus, il existe des rapports signalant une encéphalite post-rougeoleuse à inclusion à la suite de la vaccination ROR chez des enfants présentant une immunodéficiences primaire et une dysgammaglobulinémie (voir Bitnun *et al.*, 1999, Clin. Infect Dis).

En résumé, le CHMP a appuyé la proposition du titulaire de l'AMM de la formulation «Déficit de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquise) incluant l'hypogammaglobulinémie et la dysgammaglobulinémie et le SIDA ou toute autre infection symptomatique due au VIH, ou avec un pourcentage âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ < 25 % ». Cependant, il a été jugé nécessaire d'inclure «un pourcentage âge-dépendant de lymphocytes T CD4+», conformément à l'orientation de l'OMS, dans la mesure où la vaccination d'enfants à partir de 9 mois est indiquée.

Le CHMP a également fait remarquer que la contre-indication pour les personnes immunodéprimées pourrait nécessiter une reformulation générale pour tous les vaccins ROR, à la suite des progrès scientifiques réalisés et des connaissances importantes acquises en immunologie. Cela pourrait nécessiter une révision pour tous les produits concernés.

Grossesse

Priorix est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Au cours de la discussion menée par le CHMP, la question a été soulevée de savoir s'il fallait continuer à mentionner la «grossesse» dans les contre-indications. Afin d'avoir une vision plus claire des effets néfastes possibles de la vaccination ROR pendant la grossesse ou la période précédant la conception, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de fournir des preuves provenant d'une surveillance renforcée et d'études contrôlées portant sur le risque d'avortement spontané chez les femmes sensibles à la rougeole, aux oreillons et/ou à la rubéole, sur le risque de malformation et de syndrome congénital de la rubéole (SCR) chez les enfants de ces femmes, ainsi que des données de suivi jusqu'à l'âge d'un an des enfants nés de femmes sensibles à la rubéole.

Priorix étant contre-indiqué chez les femmes enceintes, aucune mesure de surveillance interventionnelle ou active n'a été mise en place. L'ensemble des données présentées par le titulaire de l'AMM a été généré à partir de données recueillies après mise sur le marché dans la base de données du titulaire de l'AMM relatives à la sécurité et de données issues de la littérature récemment publiée sur la vaccination ROR chez les femmes enceintes. Les données provenant de rapports spontanés et du registre des grossesses n'ont pas indiqué de problème de sécurité en ce qui concerne l'avortement spontané ou des malformations congénitales liées à l'administration de Priorix par inadvertance à des femmes enceintes. Cependant, le titulaire de l'AMM a fait remarquer que les données sont très limitées au vu de la contre-indication figurant actuellement sur l'étiquette.

L'infection naturelle par le virus de rubéole peut avoir un effet dévastateur sur la grossesse, conduisant à la mort du fœtus, un accouchement prématuré et une variété de défauts congénitaux. Il y aura un effet négatif sur environ 85 % des grossesses, lorsque l'infection par le virus de la rubéole survient au cours du premier trimestre. La souche atténuée du virus présente dans l'actuel vaccin contre la rubéole peut rarement infecter le fœtus et il n'y a pas de preuve que l'infection foetale par le virus du vaccin soit nocive. Le risque théorique maximal de SCR après administration du vaccin à 1,6 % est très inférieur au risque de défauts congénitaux majeurs non-SCR induits pendant la grossesse (Bozzo *et al.*, 2011).

Bien que les données disponibles dans la littérature fournissent une perspective précieuse concernant le risque global de l'exposition au vaccin à divers stades de la grossesse, le risque théorique et l'impossibilité de prouver que le risque est nul ont conduit le titulaire de l'AMM à proposer que la grossesse connue reste une contre-indication pour l'administration du vaccin contenant le virus de la rubéole.

Le CHMP a noté que dans la mesure où le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est en général contre-indiqué chez les femmes enceintes, seules des données limitées sur l'avortement spontané, les malformations et le syndrome congénital de la rubéole chez leurs enfants à la suite de la vaccination par Priorix sont disponibles. L'examen des données de pharmacovigilance et des données publiées n'indique pas de risque de SCR chez les femmes vaccinées par inadvertance, qui sont enceintes ou qui ont conçu juste après la vaccination par Priorix. Les données publiées concernant les femmes en âge de procréer ayant été vaccinées dans les régions d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud démontrent un risque nul ou négligeable (0 à 0,2 %) pour le SCR, à la suite de l'administration d'un vaccin contenant le virus de la rubéole à des femmes dont la grossesse n'était pas connue. Le risque tératogène théorique à la suite de la vaccination contre la rubéole a été estimé à 0,5 % pendant le premier trimestre et jusqu'à 1,6 %, si le vaccin est administré 1 à 2 semaines avant et 4 à 6 semaines après la conception. En raison de ce risque tératogène théorique, l'OMS a recommandé, en 2011, que la vaccination contre la rubéole des femmes enceintes soit en principe évitée et qu'il soit conseillé aux femmes qui prévoient une grossesse d'attendre 1 mois après la vaccination contre la rubéole. Comme il existe toujours un

risque tératogène théorique lié aux vaccins contenant le virus de la rubéole, il a été convenu que ce groupe très vulnérable ne doit pas être exposé au risque.

En conclusion, le CHMP a estimé que la mention de la «grossesse» comme contre-indication était en concordance avec la contre-indication approuvée des autres vaccins ROR. Il n'y a actuellement pas d'informations pour conclure qu'il existe un risque tératogène à la suite de la vaccination par les vaccins ROR; toutefois, la crainte d'un risque théorique subsiste. Il est indiqué que le risque dû à la vaccination contre la rougeole (augmentation des avortements spontanés d'enfant mort-nés) n'est pas connu.

Le CHMP a également noté qu'il y a maintenant certaines données publiées qui pourraient justifier la levée de la contre-indication absolue pour les vaccins ROR chez les femmes enceintes, car il est présumé que, bien que la vaccination des femmes enceintes ne soit pas recommandée, dans certains cas individuels le bénéfice de la vaccination d'une femme enceinte pourrait être supérieur au risque. Cela pourrait nécessiter une révision pour tous les produits concernés.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour être en conformité avec la ligne directrice sur le RCP, la société a proposé de:

- réduire un long paragraphe sur l'utilisation de l'épinéphrine et de le remplacer par une phrase concernant la disponibilité d'un traitement médical approprié et d'une surveillance après l'administration du vaccin;
- adapter la formulation concernant les sujets VIH positifs et l'hypersensibilité aux composants du vaccin, pour le mettre en concordance avec la rubrique 4.3;
- supprimer la formulation relative à l'âge pour la vaccination (indiqué dans la rubrique 4.2).

La société a également suggéré de reformuler le paragraphe sur le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI).

Le CHMP a recommandé de reclasser certaines phrases et d'ajouter des sous-titres pour distinguer clairement chacune des précautions (à savoir, thrombocytopénie, patients immunodéprimés et transmission).

Comme il n'y a pas de données d'immunogénicité sur l'influence de l'utilisation prophylactique d'antipyrétiques, il a été recommandé de reformuler le paragraphe sur l'administration de Priorix aux personnes présentant des troubles du système nerveux central (SNC) comme suit: *«Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de PRIORIX aux personnes présentant des troubles du système nerveux central (SNC), une sensibilité aux convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions. Les personnes vaccinées ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être étroitement suivies.»*

Le CHMP a convenu que la phrase concernant l'intolérance au fructose doit être modifiée de *«Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce médicament.»* en *«Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas être vaccinés par PRIORIX, car il contient du sorbitol.»*

Il a été décidé de supprimer la phrase concernant la grossesse dans la rubrique 4.4, car conformément à la ligne directrice sur l'évaluation des risques que présentent les médicaments pour la reproduction humaine et pour l'allaitement, intitulée «Des données à l'étiquetage» (EMA/CHMP/203927/200), il doit être fait référence à la grossesse uniquement dans les rubriques 4.3 et 4.6.

Du fait de la probabilité beaucoup plus élevée de thrombocytopénie après l'infection naturelle, les bénéfices de la vaccination sont le plus souvent supérieurs aux risques de thrombocytopénie

symptomatique sévère due à l'immunisation. Le CHMP a par conséquent suggéré d'ajouter les informations d'une récente revue systématique indiquant que «*La thrombocytopénie associée au vaccin ROR est rare et généralement autolimitée*». Pour des raisons de clarté, le CHMP a également convenu de remplacer la proposition de la société «*Dans ces cas, le rapport bénéfice/risque de l'immunisation par Priorix doit être soigneusement évalué.*» par «*Les patients présentant une thrombocytopénie ou des antécédents de thrombocytopénie après la vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole doivent être immunisés avec prudence.*»

Le titulaire de l'AMM a légèrement modifié le texte proposé et la formulation finale acceptée par le CHMP est la suivante:

«Des cas d'aggravation de la thrombocytopénie et des cas de récurrence de la thrombocytopénie chez les sujets présentant une thrombocytopénie après la première dose ont été signalés à la suite de la vaccination par des vaccins vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. La thrombocytopénie associée au vaccin ROR est rare et généralement autolimitée. Chez les patients présentant une thrombocytopénie ou des antécédents de thrombocytopénie après la vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, le rapport bénéfice/risque de l'administration de PRIORIX doit être soigneusement évalué. Ces patients doivent être vaccinés avec prudence et de préférence en utilisant la voie sous-cutanée.»

Le CHMP a jugé périmé le paragraphe sur l'immunodépression proposé par le titulaire de l'AMM et une nouvelle formulation a été proposée. Le titulaire de l'AMM a accepté le nouveau texte et a également ajouté une phrase sur la surveillance de ces patients, que le CHMP a approuvée. La formulation finale approuvée est la suivante:

«Les patients immunodéprimés pour lesquels il n'y a pas de contre-indication pour cette vaccination (voir rubrique 4.3) peuvent ne pas répondre aussi bien que les patients immunocompétents; par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons ou la rubéole en cas de contact, malgré une administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être soigneusement surveillés pour détecter tout signe de rougeole, de parotite ou de rubéole.»

Concernant le paragraphe sur la transmission, le CHMP a considéré la proposition du titulaire de l'AMM comme étant en principe acceptable en ajoutant qu'il est connu qu'il apparaît une excrétion pharyngée non seulement en cas de rubéole, mais aussi de rougeole. Le titulaire de l'AMM a modifié la partie correspondante en fonction et a également ajouté une autre phrase pour mentionner la transmission transplacentaire documentée. Le CHMP a approuvé cette modification. La formulation finale acceptée est la suivante:

«La transmission des virus de la rougeole et des oreillons par contact de sujets vaccinés à des personnes sensibles n'a jamais été documentée. Il est connu qu'il se produit une excrétion pharyngée des virus de la rubéole et la rougeole environ 7 à 28 jours après la vaccination, avec un pic de l'excrétion aux alentours du 11^{ème} jour. Cependant, il n'y a aucune preuve d'une transmission par contact de ces virus vaccinaux excrétés à des personnes sensibles. La transmission du virus vaccinal de la rubéole à des nourrissons par l'intermédiaire du lait maternel, ainsi qu'une transmission transplacentaire, ont été documentées sans aucune preuve de maladie clinique.»

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études cliniques ont démontré que Priorix peut être administré concomitamment avec le vaccin vivant atténué contre la varicelle, le vaccin DTCa-VPI et le vaccin combiné contre les hépatites A et B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington et Goa, 2003). Plus récemment, Priorix a été co-administré avec le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b

(Hib) et le vaccin conjugué contre les méningocoques du groupe C; il a aussi été administré concomitamment avec une co-administration du vaccin inactivé contre l'hépatite A avec le vaccin pneumococcique conjugué 7- valent. Les données disponibles ne suggèrent aucune interférence cliniquement importante dans la réponse en anticorps à chacun des antigènes individuels (Carmona *et al.*, 2010; Pace *et al.*, 2008).

Une liste de certains vaccins pouvant être co-administrés avec Priorix figure dans les RCP en Belgique, en Bulgarie, à Chypre, au Danemark, en Estonie, en France, au Luxembourg, à Malte, aux Pays-Bas, en Pologne, en Roumanie et au Royaume-Uni. Le titulaire de l'AMM a proposé d'utiliser une phrase générale et de ne pas énumérer les différents vaccins.

Le CHMP a noté que pour la majorité des essais cliniques portant sur la co-administration de Priorix avec d'autres vaccins, aucun rapport d'étude clinique n'est disponible, mais qu'il existe uniquement des références bibliographiques. Les données disponibles ne suggèrent pas que la co-administration de ces vaccins a un impact sur l'immunogénicité et la sécurité des antigènes testés. Toutefois, dans la mesure où de nouveaux vaccins infantiles très complexes sont en cours de développement, il a été recommandé d'énumérer les vaccins utilisables en co-administration, plutôt que de faire figurer une phrase générale sur la co-administration avec d'autres vaccins.

Le titulaire de l'AMM a modifié ce paragraphe conformément aux recommandations du CHMP et a également ajouté dans la liste un vaccin supplémentaire (vaccin pneumococcique conjugué 10-valent). Le CHMP a approuvé cette modification, après revue et évaluation du rapport d'étude clinique qui a été présenté pour justifier la co-administration de Priorix avec ce vaccin. La formulation finale acceptée est la suivante:

«PRIORIX peut être administré simultanément (mais au niveau de sites d'injection séparés) avec tout vaccin monovalent ou combiné suivant [y compris les vaccins hexavalents (DTCa-VHB-VPI/Hib)]: vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (composante acellulaire) (DTCa), vaccin contre Haemophilus influenzae de type b (Hib), vaccin contre la poliomyélite inactivé (VPI), vaccin contre l'hépatite B (VHB), vaccin contre l'hépatite A (VHA), vaccin conjugué contre les méningocoques des sérotypes C (MenC), vaccin contre le virus varicelle-zona (VVZ), vaccin contre la poliomyélite oral (VPO) et vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, conformément aux recommandations locales. S'il n'est pas administré en même temps, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins un mois entre l'administration de PRIORIX et celle d'autres vaccins vivants atténués. Il n'existe pas de données étayant l'utilisation de PRIORIX avec tout autre vaccin.»

Concernant le délai d'attente pour la vaccination chez les sujets ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion sanguine, le CHMP a estimé qu'un intervalle plus long entre l'administration d'immunoglobulines ou un autre produit sanguin et une vaccination ultérieure est recommandé en cas d'administration d'une forte dose, comme celle administrée aux patients atteints de la maladie de Kawasaki (2 g/kg). La formulation de ce paragraphe a été modifiée comme suit: *«Chez les sujets ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion sanguine, la vaccination doit être différée d'au moins trois mois (jusqu'à 11 mois), selon la dose de globulines humaines administrées, en raison de la probabilité d'échec du vaccin du fait d'une acquisition passive d'anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.»*

Rubrique 4.6 – Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

La phrase a été modifiée conformément à la recommandation QRD, afin de lire: *«PRIORIX n'a pas été évalué dans le cadre d'études de fécondité.»*

Grossesse

Priorix est contre-indiqué pendant la grossesse, mais dans la mesure où il n'y a actuellement pas d'informations permettant de conclure qu'il existe un risque tératogène à la suite de la vaccination par des vaccins ROR, la formulation suivante a été acceptée: *«PRIORIX est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Cependant, aucune atteinte fœtale n'a été documentée lorsque des vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été administrés à des femmes aux premiers stades d'une grossesse dont elles n'avaient pas connaissance.»*

Femmes en âge de procréer

Dans le RCP de la Bulgarie, de Chypre, d'Estonie, de Malte et du Royaume-Uni, il est indiqué qu'il faut éviter une grossesse pendant un mois après la vaccination, au lieu de trois mois dans les RCP des pays concernés par la MRP et dans d'autres pays. Le comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) a raccourci la période qu'il a recommandée en 2001, afin d'éviter une grossesse après l'administration du vaccin contenant le virus de la rubéole, de 3 mois à 28 jours, car aucun cas de SCR n'a été identifié chez les nourrissons nés de femmes qui avaient été vaccinées par inadvertance contre la rubéole au cours des trois premiers mois ou à un stade précoce de la grossesse (Centre de contrôle et de prévention des maladies, 2001). Toutefois, dans la mesure où aucune étude n'a été menée avec Priorix chez les femmes enceintes, le titulaire de l'AMM a proposé que la grossesse soit évitée au cours des 3 mois qui suivent la vaccination.

Le CHMP a fait remarquer qu'en raison de ce risque tératogène théorique, l'OMS a recommandé en 2011 que la vaccination contre la rubéole soit en principe évitée chez les femmes enceintes et de conseiller aux femmes qui prévoient une grossesse d'attendre 1 mois après la vaccination contre la rubéole. Pour respecter les recommandations actuelles de l'OMS, le CHMP a estimé que le délai d'attente avant une grossesse doit être modifié de 3 mois à 1 mois après la vaccination.

La formulation finale acceptée est la suivante: *«Il convient de conseiller aux femmes qui prévoient une grossesse d'attendre 1 mois après la vaccination par PRIORIX. Bien qu'il faille demander aux femmes s'il y a une éventualité qu'elles soient à un stade précoce d'une grossesse avant la vaccination, il n'est pas nécessaire de faire pratiquer des tests de grossesse pour exclure cette éventualité. Une vaccination par PRIORIX par inadvertance de femmes enceintes sans qu'elles en aient connaissance ne doit pas être une raison de mettre fin à la grossesse.»*

Allaitement

Le titulaire de l'AMM a déclaré que l'expérience en matière d'utilisation de Priorix chez les femmes pendant l'allaitement était insuffisante et que la vaccination des femmes qui allaitent peut être envisagée si le bénéfice de la vaccination est supérieur à son risque.

Le CHMP a noté qu'il n'y a pas de risque théorique pour la vaccination pendant l'allaitement. Même si le virus du vaccin est transmis, l'infection est légère et autolimitée (ACIP, 2011). Il a par conséquent été suggéré de modifier le contenu du paragraphe en fonction. L'administration de vaccins contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole à des femmes pendant l'allaitement n'a été associée à aucun problème de sécurité, ni pour les femmes ni pour leurs nourrissons, bien que l'expérience acquise avec Priorix pendant l'allaitement soit limitée. Uniquement s'il est confirmé ou suspecté que l'enfant est immunodéficient, les risques et les bénéfices de la vaccination de la mère qui l'allait doit être mis en balance. De plus, il a été indiqué que les conseils relatifs à l'allaitement doivent être plus clairs quant aux différentes recommandations de vacciner les mères dont les enfants présentent ou non une immunodéficiência.

Le titulaire de l'AMM a mis en œuvre tous les commentaires du CHMP et la formulation finale acceptée est la suivante: *«L'expérience acquise avec PRIORIX pendant l'allaitement est limitée. Des études ont montré que les femmes qui allaitent pendant la période post-partum, qui ont été vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole, peuvent sécréter le virus dans le lait maternel et le transmettre aux nourrissons qu'elles allaitent, sans qu'il y ait de preuve d'une*

quelconque maladie symptomatique. Uniquement s'il est confirmé ou suspecté que l'enfant est immunodéficient, les risques et les bénéfices de la vaccination de la mère doivent être évalués (voir rubrique 4.3).»

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Les principales divergences entre le RCP harmonisé proposé et les informations nationales sur le produit concernent la description des rapports après mise sur le marché. Afin de se conformer à la ligne directrice sur le RCP, le titulaire de l'AMM a proposé une liste des réactions indésirables selon la classification des systèmes d'organes MedDRA. De plus, le titulaire de l'AMM a proposé de supprimer la formulation relative à des études comparatives démontrant une incidence des douleurs, des rougeurs et du gonflement au niveau du site d'injection de Priorix, statistiquement nettement plus faible que celle des réactions induites par le produit de référence (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington et Goa, 2003). Conformément à la ligne directrice sur le RCP, le RCP fournit des informations sur un médicament en particulier; par conséquent, il ne doit pas inclure de référence à d'autres médicaments.

Le CHMP a convenu que la liste des réactions indésirables mentionnées, issues d'études cliniques et de l'expérience après mise sur le marché, était correctement indiquée dans le RCP harmonisé proposé. Le titulaire de l'AMM a toutefois été invité à envisager une restructuration de la rubrique 4.8 conformément à la ligne directrice sur le RCP, afin de présenter des informations claires et d'accès facile (résumé du profil de sécurité, réactions indésirables sous forme de tableau, description de certaines réactions indésirables).

Par ailleurs, comme il y avait une contradiction avec la notice, il a été demandé au titulaire de l'AMM d'ajouter «*rougeole atypique légère ou atténuée*» dans la rubrique 4.8 sous la catégorie «Infections et infestations». En outre, pour la note de référence à l'encéphalite, le titulaire de l'AMM a été invité à ajouter le risque d'encéphalite après une infection par le virus des oreillons: «*Oreillons: 2 à 4 cas pour 1000*». Enfin, les termes «*événements indésirables*» ont été remplacés par «*réactions indésirables*» dans toutes les rubriques, en réponse aux commentaires QRD.

Le titulaire de l'AMM a procédé à toutes les modifications ci-dessus, mais pour assurer la cohérence avec tous les RCP des vaccins de GlaxoSmithKline (GSK), le titulaire de l'AMM a demandé de continuer à présenter les réactions indésirables sous forme de liste conservant une séparation entre les réactions indésirables rapportées dans des études cliniques et celles signalées après mise sur le marché. Le CHMP a accepté cette justification.

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Conformément à la ligne directrice sur le RCP, le texte ne doit pas inclure de référence à d'autres médicaments; le titulaire de l'AMM a donc proposé de supprimer la référence au résultat d'études comparatives, qui existait dans le RCP de certains États membres.

Le CHMP a noté que l'expérience clinique actuellement acquise avec Priorix est limitée aux enfants et qu'aucun essai n'a été réalisé chez les adolescents ni chez les adultes. En conséquence, une phrase doit être ajoutée sur l'utilisation chez les adolescents et les adultes.

Le titulaire de l'AMM a été invité à envisager l'ajout d'une synthèse spécifique de l'évaluation de l'immunogénicité chez les nourrissons vaccinés à un âge inférieur à 12 mois, avec des chiffres en fonction des mois, s'ils sont disponibles, pour une première dose, ainsi qu'une synthèse de l'évaluation d'une seconde dose précoce. Pour cette raison et pour refléter les informations les plus récentes, les données sur l'immunogénicité ont été différenciées et réparties en deux groupes:

«Réponse immunitaire chez les enfants âgés de 12 mois et plus» et «Réponse immunitaire chez les enfants âgés de 9 à 10 mois.»

Il a été demandé au titulaire de l'AMM d'envisager l'ajout d'une synthèse de l'évaluation de l'immunogénicité du vaccin (essais cliniques), ainsi que des chiffres sur l'efficacité du vaccin, s'ils sont disponibles, ou de mentionner leur inexistence. Une réponse séropositive obtenue par la méthode ELISA peut ne pas représenter nécessairement la protection, en particulier pour les oreillons. Les données sur l'efficacité du vaccin doivent faire la différence entre une ou deux doses. Au cours de la dernière décennie, plusieurs épidémies d'oreillons ont été signalées dans des populations hautement vaccinées (deux doses). Plusieurs études ont documenté une augmentation du risque de développer les oreillons en fonction du temps écoulé depuis la dernière vaccination (Vandermeulen *et al.*, 2004; Cortese *et al.*, 2008; Castilla *et al.*, 2009) et des données provenant du Royaume-Uni indiquent que l'efficacité du vaccin peut diminuer avec l'âge, qui reflète probablement aussi l'augmentation du temps écoulé après la vaccination (Cohen *et al.*, 2007). Il a également été suggéré que l'efficacité du vaccin contre les oreillons était plus faible dans les contextes de forte transmission (Brockhoff 2004). Le titulaire de l'AMM a été invité à ajouter quelques informations sur cette question. Toutefois, aucune des études de terrain (d'épidémies) présentées par le titulaire de l'AMM n'a fourni des données spécifiques à Priorix. Il n'existait donc pas de données spécifiques à Priorix sur l'efficacité contre les oreillons et le CHMP a approuvé les commentaires généraux proposés par le titulaire de l'AMM.

Enfin, le CHMP a demandé que les taux de séroconversion indiqués soient remplacés par des données plus récentes rapportées pour la formulation sans albumine sérique humaine (sans ASH) de Priorix et il a également demandé au titulaire de l'AMM si des données sur l'immunogénicité sont disponibles pour la formulation sans albumine sérique humaine (sans ASH) chez les enfants âgés de moins de 12 mois. Le titulaire de l'AMM a remplacé les taux de séroconversion et a indiqué que des données pour des enfants âgés de moins de 12 mois sont encore à venir, car une étude est actuellement en cours.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par le ou les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Priorix et noms associés (voir Annexe I).