

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Havrix e denominazioni associate costituiscono un vaccino contro il virione intero dell'epatite A (ceppo HM175), inattivato con formaldeide e adsorbito su alluminio. Havrix esiste in 2 dosaggi: Havrix 1440 Adulti e Havrix 720 Junior.

Il dosaggio per gli adulti contiene 1440 unità ELISA (EL.U) di antigene virale inattivato dell'epatite A adsorbito su 0,5 mg di alluminio come idrossido di alluminio, in un volume di 1,0 ml.

Il dosaggio pediatrico contiene 720 unità ELISA (EL.U) di antigene virale inattivato dell'epatite A adsorbito su 0,25 mg di alluminio come idrossido di alluminio, in un volume di 0,5 ml. Si tratta della metà della dose per gli adulti.

Havrix 1440 Adulti e Havrix 720 Junior sono stati autorizzati per la prima volta nell'UE rispettivamente nel 1993 e nel 1997. Attualmente sono autorizzati per l'immunizzazione attiva contro il virus dell'epatite A negli adulti e nei bambini nei seguenti 26 Stati membri dell'Unione europea (UE): Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Ungheria, nonché in Islanda e Norvegia. A livello mondiale sono autorizzati in oltre 85 Paesi. Il gruppo di società GlaxoSmithKline Biologicals SA, in qualità di titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), ha effettuato un'analisi delle divergenze tra le traduzioni in inglese di tutte le versioni nazionali del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei 26 Stati membri (SM) dell'UE per Havrix 1440 Adulti e Havrix 720 Junior. Come da notifica, le differenze principali sono state riscontrate nei paragrafi 4.1, 4.2, 4.4 e 4.8 dell'RCP, sebbene esistano differenze anche nei paragrafi 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 e 5.3 dell'RCP.

Il 21 agosto 2023, alla luce di queste differenze riguardanti l'autorizzazione del suddetto medicinale, il titolare dell'AIC ha informato l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) in merito a una procedura di deferimento ai sensi dell'Articolo 30, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83/CE al fine di armonizzare le informazioni sul prodotto (PI) del suo vaccino anti-epatite A Havrix e denominazioni associate in tutti gli SM dell'UE.

A questo proposito, il titolare dell'AIC ha fornito una panoramica delle divergenze individuate, insieme alle informazioni sul prodotto armonizzate proposte e ai dati di supporto.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Di seguito sono discusse in dettaglio solo le modifiche principali. Tuttavia, le informazioni sul prodotto armonizzate sono riportate nell'Allegato III.

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Affezione cui si riferisce l'indicazione:

La prima parte dell'indicazione terapeutica in cui si specifica che Havrix è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite A (HAV) era quasi identica in tutti gli SM, con lievi differenze dovute alle peculiarità linguistiche. A sostegno dell'immunogenicità e dell'efficacia di Havrix contro l'infezione da virus dell'epatite A (HAV), il titolare dell'AIC ha fornito studi con Havrix Adulti e Havrix Junior, nonché studi in cui il vaccino è stato utilizzato come controllo attivo, il programma di sviluppo clinico con Havrix come controllo attivo e studi pubblicati in letteratura.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha ritenuto che i dati tratti dalle sperimentazioni cliniche e dalla letteratura presentati supportino l'immunogenicità e l'efficacia del vaccino anti-HAV per prevenire le infezioni da HAV e ha approvato il testo armonizzato proposto.

Classi di età

Le informazioni sui limiti di età della popolazione target per le due formulazioni di Havrix (Adulti e Junior) non sono state allineate negli RCP nazionali. Il CHMP ha ritenuto che i risultati degli studi di valutazione dell'immunizzazione con Havrix 720 Junior nei bambini nel secondo anno di vita abbiano dimostrato la sua idoneità all'immunizzazione di bambini di 1 anno di età contro l'epatite A.

La preferenza per l'uso di Havrix 1440 Adulti negli adolescenti a partire dai 16 anni di età è supportato da un'analisi combinata che mostra i dati di immunogenicità con Havrix 720 Junior stratificati per età (1-6 anni, 7-9 anni, 10-12 anni, 13-15 anni e 16-18 anni). Sebbene la risposta immunitaria nella fascia di età 16-18 anni dopo la somministrazione del dosaggio pediatrico fosse ancora adeguata, questi dati supportano l'indicazione generale di usare preferibilmente Havrix 1440 Adulti a partire dai 16 anni di età, ma prevedono comunque la possibilità di somministrare Havrix 720 Junior negli adolescenti di età compresa tra 16 e 18 anni (compresi).

Il CHMP ha ritenuto l'indicazione proposta accettabile e in linea con le "Linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)"¹ della Commissione europea (CE) nonché con la "Formulazione dell'indicazione terapeutica" (EMA/CHMP/483022/2019), con l'aggiunta di un testo separato per ciascun dosaggio al fine di chiarire le fasce di età in cui possono essere utilizzati e l'eliminazione della menzione aggiuntiva per i pazienti a rischio di esposizione, nonché la consueta menzione che l'uso deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

La dichiarazione di prevenire l'uso off-label "*Havrix non previene l'infezione da epatite causata da altri agenti quali virus dell'epatite B, virus dell'epatite C, virus dell'epatite E o altri patogeni che notoriamente infettano il fegato*" è stata approvata in tutti gli RCP, ma inclusa in paragrafi diversi. Il CHMP ha concluso che il paragrafo appropriato per questa dichiarazione era il paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sulla base dei dati provenienti dagli studi discussi nel paragrafo precedente, è stato chiarito che, sebbene Havrix 720 Junior sia destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 15 anni, potrebbe anche essere accettabile usarlo negli adolescenti di età compresa tra 16 e 18 anni, se necessario. Havrix 1440 Adulti è destinato all'uso negli adolescenti e negli adulti a partire dai 16 anni di età.

Sulla base dei dati provenienti dagli studi descritti nel paragrafo precedente e da uno studio prospettico comparativo condotto su adulti con una seconda dose posticipata fino a 5,5 anni è stata mantenuta la dichiarazione sulla tempistica entro la quale somministrare la vaccinazione primaria e di richiamo e relativa a una seconda dose posticipata, già inclusa in tutti gli SM, a eccezione di tre.

L'intercambiabilità di Havrix con altri vaccini inattivati contro l'epatite A fa parte della posizione dell'OMS (Organizzazione mondiale della sanità) sui vaccini contro l'epatite A, risalente al 2022². Nell'RCP armonizzato è stata inclusa una dichiarazione relativa all'intercambiabilità.

L'accettabilità della posologia nella popolazione anziana si basa sui dati disponibili a livello globale con i vaccini contro l'epatite A (documento programmatico dell'OMS sui vaccini contro l'epatite A, 2022). Non è necessario alcun aggiustamento della dose ed è stata inclusa una dichiarazione sui dati limitati relativi all'uso di Havrix in questa popolazione.

¹ [European Commission "Guideline on Summary of Product Characteristics \(SmPC\)", September 2009](#)

² [WHO position paper on hepatitis A vaccines, 2022](#)

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP ha approvato la dichiarazione secondo cui la sicurezza e l'efficacia di Havrix 720 Junior nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite, seppur in linea con il modello QRD, e ha chiesto di includere un riferimento incrociato al paragrafo 5.1 in cui sono descritti i dati attualmente disponibili, sebbene non sia possibile formulare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Metodi di somministrazione

La parte antero-laterale della coscia nei bambini piccoli e la regione deltoidea negli adulti, negli adolescenti e nei bambini erano i siti di somministrazione inclusi in tutti gli SM per Havrix. Tuttavia, nell'RCP armonizzato il CHMP ha richiesto un testo separato per ciascuna dose di vaccino. Nei bambini piccoli, la sede di somministrazione dipende dallo sviluppo fisico. Inoltre, nell'RCP armonizzato è stata inclusa la dichiarazione *"Con qualsiasi sede di somministrazione, applicare una forte pressione sul sito di iniezione (senza sfregamento) per almeno due minuti dopo l'iniezione"*. Le dichiarazioni relative alla somministrazione nella area dei glutei o per via intravascolare, già approvate in tutto l'RCP, sono state ritenute appropriate e sono state mantenute. Poiché la somministrazione sottocutanea o intradermica può portare a risposte anti-HAV meno ottimali, nella maggior parte degli SM era già inclusa anche una dichiarazione contro tale somministrazione, che è stata mantenuta. Tuttavia, è buona prassi medica prendere in considerazione tale somministrazione in soggetti affetti da trombocitopenia o disturbi emorragici. Il CHMP ha ritenuto che una dichiarazione a questo proposito dovesse essere inclusa nel paragrafo 4.4.

Paragrafo 4.3. Controindicazioni

La controindicazione standard in caso di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, o in questo caso alla neomicina, era già stata inclusa nell'RCP di tutti gli SM con lievi differenze nel testo (ad esempio, riferimento in 10 SM a "residui" o a qualsiasi "componente" o "ingrediente"). La dichiarazione è stata mantenuta e allineata al modello QRD e alle linee guida CE per la stesura dell'RCP. Inoltre, l'ipersensibilità alla formaldeide è stata menzionata nell'RCP di 3 SM. Il CHMP ha riconosciuto che le linee guida CE sugli eccipienti nell'etichettatura e nel foglio illustrativo dei medicinali per uso umano (2018)³ impone di elencare questi eccipienti solo in caso di formulazioni destinate all'uso topico e orale. Tuttavia, il CHMP era del parere che una potenziale reazione in soggetti con precedente ipersensibilità alla formaldeide dopo somministrazione parenterale non possa essere esclusa in quanto potrebbe provocare una reazione più grave. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che Havrix debba essere controindicato anche in caso di ipersensibilità alla formaldeide.

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Raccomandazioni generali

È stata inclusa un'avvertenza relativa alla raccomandazione di rinviare la somministrazione di Havrix in soggetti che presentano malattie febbrili gravi in fase acuta, ma non in presenza di un'infezione minore. Il CHMP ha ritenuto che ciò costituisca un'indicazione per gli operatori sanitari affinché valutino, a seconda dei sintomi del paziente, se la vaccinazione debba essere posticipata o meno. Pertanto, in conformità con le linee guida CE sull'RCP, ciò non ha reso necessaria una controindicazione, sebbene debba essere riportato piuttosto sotto avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Havrix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare e una dichiarazione al riguardo è stata considerata adeguatamente menzionata nel paragrafo 4.2 e, pertanto, non è stata mantenuta nel paragrafo 4.4 dell'RCP armonizzato.

³ [Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use \(2018\)](#)

Come già inclusa in tutti gli SM, la precauzione relativa alla necessità di una terapia medica e una supervisione adeguate e prontamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino è stata mantenuta, con l'aggiunta di un periodo di osservazione minimo dopo la vaccinazione di almeno 15 minuti.

In tutti gli SM è stata inserita un'avvertenza relativa alla sincope, con alcune piccole divergenze sull'esatto testo utilizzato. Il testo è stato allineato alla conclusione del CHMP risalente al 26 ottobre 2012 in relazione a una procedura di condivisione del lavoro (EMA/H/C/xxx/WS/0153) per tutti i vaccini iniettabili GSK.

In tutti gli SM, tranne uno, è stata inserita un'avvertenza sulle incertezze relative all'efficacia durante il periodo di incubazione di un'infezione da epatite A. Il titolare dell'AIC non ha specificato la durata del periodo di incubazione dell'infezione da HAV in quanto non è chiaramente definito. Il CHMP ha ritenuto insufficienti e inconcludenti le prove cliniche a sostegno dell'uso di Havrix per una profilassi post-esposizione efficace in tutte le fasce di età e, poiché i dati clinici non mostravano una protezione completa durante il periodo di incubazione, l'avvertenza è stata considerata appropriata.

Un'avvertenza relativa al fatto che in tutti i soggetti vaccinati non può essere indotta una risposta immunitaria protettiva, come nel caso di qualsiasi vaccino, è stata inclusa in due SM ed è generalmente accettata. Il CHMP ha sostenuto l'inclusione di questa avvertenza nell'RCP armonizzato.

Il CHMP ha ritenuto che sia buona prassi medica prendere in considerazione la somministrazione sottocutanea a soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo emorragico. Una dichiarazione in tal senso è stata inclusa nella maggior parte degli RCP con lievi differenze. Le pubblicazioni presentate hanno mostrato che oltre il 95% dei pazienti che avevano ricevuto il vaccino per via sottocutanea ha sviluppato un elevato titolo di anticorpi per l'HAV, sebbene in misura inferiore rispetto ai pazienti ai quali il vaccino era stato somministrato per via intramuscolare (i.m.). Il CHMP era del parere che queste informazioni, insieme alla possibile somministrazione eccezionale di Havrix in soggetti affetti da trombocitopenia o da un disturbo emorragico, dovessero essere riportate in questo paragrafo.

In alcuni SM è stato incluso anche un testo in cui si specifica che Havrix può essere somministrato a persone affette da HIV o che la sieropositività all'epatite A non costituisce una controindicazione. Conformemente alle raccomandazioni delle linee guida CE sull'RCP, tale dichiarazione che non costituisce un'avvertenza o una precauzione specifica per l'uso non è normalmente inclusa nell'RCP e, in quanto tale, non è stata inclusa nel testo armonizzato.

Eccipienti

Nella maggior parte degli SM sono state incluse dichiarazioni sulle quantità di fenilalanina per dose, sul rischio correlato per i soggetti affetti da fenilchetonuria (PKU) e sulle quantità di sodio e potassio per dose (essenzialmente "senza sodio" e "senza potassio"), con variazioni minori. Queste sono state adeguate all'allegato alle Linee guida CE sugli eccipienti (2024)⁴, esprimendo anche le quantità di fenilalanina nelle formulazioni per adulti e in quelle pediatriche separatamente, in modo che sia chiaramente visibile agli operatori sanitari.

Paragrafo 4.5 – Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nella maggior parte degli SM è stata inclusa una dichiarazione riguardante l'attesa mancanza di interferenza con le risposte immunitarie in caso di uso con altri vaccini inattivati e la possibilità di

⁴ Annex to the European Commission guideline on "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use", EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 4, 17 April 2024

somministrazione concomitante con vaccini specifici. Il CHMP ha ritenuto tale dichiarazione giustificata sulla base dei dati e ne ha sostenuto l'inclusione nell'RCP armonizzato.

In tutti gli SM, eccetto uno, sono incluse dichiarazioni sulla possibile somministrazione concomitante di immunoglobuline in quanto i tassi di sieroconversione rimangono invariati, anche se i titoli anticorpali possono essere inferiori; ciò è stato considerato supportato e mantenuto nel testo armonizzato. In uno SM la dichiarazione è preceduta da "Se si desidera una protezione immediata contro l'epatite A, può essere presa in considerazione la somministrazione concomitante di gamma-globulina quando viene somministrata la prima dose del vaccino". I dati sono stati considerati insufficienti a supportare questa parte dell'avvertenza relativa alla somministrazione concomitante di immunoglobulina e, pertanto, non è stata mantenuta nel testo armonizzato.

Nella maggior parte degli SM è stata inclusa una dichiarazione sulla necessità di utilizzare siringhe e aghi diversi quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di vaccini iniettabili o di immunoglobuline, che deve essere praticata anche in siti di iniezione diversi ed è considerata una prassi comune. Pertanto, si è ritenuto opportuno mantenere questo aspetto nel testo armonizzato.

Paragrafo 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Le dichiarazioni sulla gravidanza e sull'allattamento sono state incluse in tutti gli SM con lievi divergenze. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che le informazioni sulla gravidanza e l'allattamento dovessero essere ulteriormente documentate per riflettere i dati clinici e non clinici disponibili. Pertanto, al titolare dell'AIC è stato chiesto di allineare il testo alle linee guida sulla valutazione dei rischi dei medicinali per la riproduzione umana e l'allattamento: dai dati all'etichettatura (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ e di includere un riferimento incrociato al paragrafo 5.3.

Paragrafo 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La mancanza di o l'influenza trascurabile di Havrix sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari è stata inclusa in tutti gli SM con variazioni minori. Questo aspetto è stato allineato al modello QRD.

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

La presentazione del profilo di sicurezza non è stata allineata tra i vari RCP nazionali. In conformità delle linee guida sull'RCP, il CHMP era del parere che le reazioni avverse al farmaco (ADR) derivanti dagli studi clinici dovessero essere presentate in un'unica tabella. Tuttavia, l'uso di note a piè di pagina per identificare le reazioni avverse segnalate solo con una formulazione o con una differenza di frequenza in ciascuna formulazione è stato considerato accettabile. È stata utilizzata la classificazione per sistemi e organi secondo il Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) e le frequenze sono state ricalcolate sulla base dei dati di 26 studi, compresi gli studi con Havrix 720 e Havrix 1440.

Una relazione casuale tra gli eventi avversi (AE) "neurite, compresa la sindrome di Guillain-Barre e mielite trasversa" e la somministrazione di Havrix non è stata considerata accertata in linea con l'ultima valutazione singola del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA; PSUSA/00001596/201901). Pertanto, non è stata inclusa nella tabella armonizzata.

Non è stato necessario un aggiornamento dei termini elencati nel paragrafo relativo ai dati post-immissione in commercio dell'RCP armonizzato; tuttavia, sono state incluse le frequenze calcolate.

Paragrafo 4.9 – Sovradosaggio

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

In questa sezione non erano presenti differenze significative tra i vari RCP nazionali. Durante la sorveglianza post-immissione in commercio sono stati segnalati casi di sovradosaggio e il fatto che gli eventi avversi segnalati in seguito a sovradosaggio erano simili a quelli riferiti con la normale somministrazione del vaccino è stato ritenuto accettabile per l'inclusione nell'RCP armonizzato.

Paragrafo 5

Il testo relativo alla classificazione ATC e al meccanismo d'azione proposto nell'RCP armonizzato era già stato incluso nella maggior parte degli RCP ed è stato accettato. Il testo relativo alla risposta immunitaria proposto nell'RCP armonizzato è stato incluso nella maggior parte degli SM. Il titolare dell'AIC ha incluso dichiarazioni relative alla risposta immunitaria generate da studi clinici condotti su adulti e studi clinici condotti su bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni. Il CHMP ha ritenuto arbitraria e non basata su prove la menzione del fatto che la sieroconversione fosse più breve del periodo di incubazione medio dell'epatite A. Pertanto, ciò non è stato mantenuto nel testo armonizzato. Sebbene i dati disponibili fossero limitati, il CHMP ha ritenuto opportuno che fossero comunicate le informazioni disponibili pertinenti nei bambini di età inferiore a 1 anno. È noto che i pazienti affetti da malattie epatiche croniche (CLD) sono a rischio di epatite A; pertanto, il CHMP ha chiesto di includere i risultati di sperimentazioni cliniche e pubblicazioni scientifiche che dimostrino l'efficacia (immunogenicità) del vaccino in questo gruppo specifico. Le dichiarazioni sulla non necessità di un'ulteriore vaccinazione di richiamo tra i soggetti immunocompetenti dopo un ciclo di vaccinazione a 2 dosi, già incluse in tutti gli SM tranne uno, sono state accettate in quanto i dati hanno dimostrato la capacità del vaccino di stimolare la produzione persistente di anticorpi e hanno evidenziato l'induzione di una memoria immunitaria di lunga durata. Nell'RCP armonizzato sono stati introdotti i risultati sulla tossicità riproduttiva ottenuti con il vaccino Glustin (vaccino combinato anti-HAV e anti-HBV di GSK).

Altri paragrafi dell'RCP

In accordo con il modello QRD e le linee guida sull'RCP, la dichiarazione "Questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini" proposta nel paragrafo 4.5 dell'RCP armonizzato era riportata nel paragrafo 6.2. Altri paragrafi non sono stati armonizzati in quanto si ritiene che debbano essere adattati a livello nazionale.

Etichettatura

L'etichettatura è stata uniformata alle modifiche introdotte nell'RCP, tuttavia la maggior parte dei paragrafi è stata tralasciata affinché sia completata a livello nazionale.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato modificato in conformità alle modifiche apportate all'RCP, adattando il registro linguistico e tenendo conto della pertinenza delle informazioni per i pazienti.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che il comitato:

- ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- ha esaminato le divergenze individuate per Havrix e denominazioni associate per quanto riguarda l'indicazione, la posologia e il metodo di somministrazione, le avvertenze speciali e le precauzioni d'impiego e gli effetti indesiderati, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;

- ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'AIC a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto, comprese le sperimentazioni cliniche sponsorizzate dal titolare dell'AIC, la letteratura scientifica e le linee guida di consenso;
- ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Havrix e denominazioni associate,

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Havrix e denominazioni associate (vedere allegato I), le cui informazioni sul prodotto sono riportate nell'allegato III.

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Havrix e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.