

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica sui vaccini contenenti i virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella (vedere l'allegato I)

Informazioni generali

I vaccini monovalenti e polivalenti contenenti i virus di morbillo, parotite, rosolia e/o varicella (MMRV) sono vaccini vivi attenuati indicati per la vaccinazione di adulti e bambini nei confronti di questi virus. La vaccinazione con questi vaccini MMRV è controindicata nelle donne in gravidanza e nei soggetti immunocompromessi.

Alla luce dei dati pubblicati più di recente sui vaccini contenenti il virus della rosolia, in particolare nelle donne in gravidanza, le autorità competenti nazionali belghe hanno ritenuto giustificato riesaminare se i vaccini MMRV monovalenti e polivalenti debbano restare controindicati nelle donne in gravidanza, in quanto il vantaggio della vaccinazione in alcuni singoli casi potrebbe superare il rischio. I dati pubblicati hanno inoltre indicato che alcuni gruppi di persone oltre alle donne in gravidanza potrebbero trarre vantaggio da un vaccino MMRV e quindi la controindicazione per i soggetti immunocompromessi dovrebbe essere riesaminata.

Basandosi su quanto sopra, le autorità competenti nazionali belghe hanno richiesto un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del 9 marzo 2002, chiedendo al CHMP di riesaminare il rapporto rischio-beneficio di questi vaccini nelle popolazioni summenzionate, cioè nelle donne in gravidanza e nei soggetti con deficit del sistema immunitario.

Discussione scientifica

Donne in gravidanza

Per riesaminare la controindicazione nelle donne in gravidanza sono state prese in considerazione prove derivanti dalla vigilanza post-marketing e dalla letteratura pubblicata, che hanno evidenziato il rischio di aborto spontaneo, parto di feto morto, parto di feto immaturo e di feto sottopeso in le donne suscettibili a morbillo, parotite, rosolia e/o varicella, il rischio di malformazioni e sindrome da rosolia congenita (CRS) nella prole di tali donne e il rischio di sindrome da varicella congenita (CVS).

I dati derivanti dalla vigilanza post-marketing e dalla letteratura pubblicata non evidenziano alcun timore per la sicurezza in termini di aborti spontanei o malformazioni congenite nelle donne in gravidanza che sono state involontariamente vaccinate con vaccini MMRV; non sono inoltre stati segnalati casi di CRS o CRV. Il CHMP ha però osservato che i dati della vigilanza post-marketing e dei registri sulla gravidanza erano limitati a causa dell'attuale controindicazione presente nelle informazioni sul prodotto ed erano troppo scarsamente documentati per trarre una qualsiasi conclusione.

Prendendo in considerazione i dati derivanti da studi della letteratura e i dati della vigilanza post-marketing, il CHMP ha concluso che, sebbene non si possa escludere un rischio teorico, non è stato segnalato alcun caso di CRS in più di 3500 donne suscettibili che si trovavano, senza saperlo, nei primi stadi della gravidanza quando sono state vaccinate contro la rosolia. Il rischio teorico stimato di gravi malformazioni attribuite al vaccino contenente il virus della rosolia è compreso tra lo 0,5% e l'1,3%. A causa di questo rischio teratogeno teorico, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha raccomandato nel 2011 di evitare di principio la vaccinazione contro la rosolia nelle donne in gravidanza e di avvertire le donne che intendono avviare una gravidanza di attendere 1 mese dopo la vaccinazione antirosolia¹. I dati attuali indicano che le IgM della rosolia raggiungono il livello massimo 30 giorni circa dopo la vaccinazione e che sono rilevabili anche le IgG.

¹Organizzazione mondiale per la sanità. Vaccini contro la rosolia: nota di sintesi dell'OMS. 301-316.15-7-2011. Disponibile su <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf> 29(86) Tipo di riferimento: comunicazione Internet

Avendo considerato tutti i dati disponibili, il CHMP è del parere che la vaccinazione MMRV debba continuare a essere controindicata nelle donne in gravidanza. Tenendo conto del fatto che la vaccinazione contro la rosolia e contro la varicella induce una rapida risposta immunitaria che rende possibile una profilassi post-esposizione, basandosi sulle prove disponibili e su quanto raccomandato dall'OMS, il CHMP ha ritenuto che vi siano dati sufficienti per ridurre il periodo post-vaccinazione durante il quale si deve evitare una gravidanza. Le informazioni sul prodotto sono quindi modificate di conseguenza per indicare che si deve evitare una gravidanza per 1 mese dopo la vaccinazione invece che per 3 mesi. Per maggiore completezza, il CHMP ha anche raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto per rispecchiare i più recenti dati pubblicati sulla vaccinazione contro la rosolia nelle donne in gravidanza. Basandosi sul basso rischio teratogeno teorico e sul fatto che non è stato segnalato alcun caso di CRS, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere anche citato che la vaccinazione involontaria di donne che non sanno di essere in gravidanza con vaccini monovalenti o polivalenti contenenti il virus di morbillo, parotite e rosolia non deve rappresentare un motivo per interrompere la gravidanza.

Soggetti immunocompromessi

Per quanto riguarda la vaccinazione di soggetti immunocompromessi, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito una valutazione della sicurezza dei vaccini MMRV (basata sull'esperienza corrente) in soggetti con vari tipi di deficit del sistema immunitario (ad esempio deficit di linfociti T, deficit di sottoclassi, ecc.).

Il CHMP ha ritenuto che la controindicazione dovrebbe essere armonizzata e regolata in base alle indicazioni dell'OMS e ai dati scientifici e che, sebbene questi vaccini siano generalmente controindicati nei soggetti immunocompromessi, alcune persone potrebbero trarre vantaggio dalla vaccinazione.

Il CHMP ha riconosciuto che i vaccini MMRV debbano restare controindicati nei pazienti con grave compromissione dei sistemi immunitari umorali e/o cellulari quali l'immunodeficienza combinata grave (SCID - *Severe combined immunodeficiency*) e l'agammaglobulinemia. Il CHMP ha tuttavia concluso che l'attuale controindicazione all'uso dei vaccini MMRV nei soggetti immunocompromessi dovrebbe essere modificata per chiarire che, in base alle linee guida dell'OMS e ai dati scientifici, per i pazienti affetti da HIV debba essere inclusa una %CD4+ età-specifica. È anche necessario aggiungere un'avvertenza in quanto la vaccinazione può essere presa in considerazione nei pazienti con determinati deficit del sistema immunitario (ad esempio, deficit di sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e malattie da deficit del complemento) se i benefici superano i rischi della vaccinazione.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- Il CHMP ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i vaccini monovalenti e polivalenti contenenti i virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella.
- Il CHMP ha riesaminato tutti i dati disponibili relativi all'uso nelle donne in gravidanza e nei pazienti immunocompromessi di vaccini contenenti il virus della rosolia, incluse le più recenti pubblicazioni e i dati della vigilanza post-marketing per i vaccini monovalenti e polivalenti contro morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Il CHMP ha concluso

- che i dati forniti erano troppo limitati e scarsamente documentati per trarre una qualsiasi conclusione e quindi, in assenza di dati sufficienti, i vaccini MMRV monovalenti e polivalenti devono rimanere controindicati durante la gravidanza

- che i dati erano sufficienti per modificare le informazioni sul prodotto e menzionare che la gravidanza deve essere evitata per 1 mese (invece che per 3 mesi) in seguito alla vaccinazione. Il CHMP ha anche considerato che i dati pubblicati più di recente relativi alla vaccinazione contro la rosolia nelle donne in gravidanza devono essere riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini monovalenti contro la rosolia e nei vaccini MMR polivalenti
- che la vaccinazione con vaccini MMRV può essere presa in considerazione in pazienti con determinati deficit del sistema immunitario, qualora i benefici superino i rischi della vaccinazione. La controindicazione in questa popolazione di pazienti è stata anche ulteriormente definita mediante l'inclusione di una %CD4+ età-specifica per i pazienti affetti da HIV.

Il CHMP ha quindi raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i quali i paragrafi pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi sono stabiliti nell'allegato III per i vaccini monovalenti e polivalenti contenenti i virus di morbillo, parotite, rosolia e varicella (vedere l'allegato I).