

27 giugno 2013  
EMA/782611/2012 rev1  
EMA/H/A-31/1333  
EMA/H/C/000604/A20/45  
EMA/H/C/000622/A20/60  
EMA/H/C/000674/A20/52

## Domande e risposte sul riesame dei vaccini monovalenti e multivalenti antimorbillo, parotite, rosolia e/o varicella

Esito delle procedure ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE

Il 13 dicembre 2012, l'Agenzia europea dei medicinali ha terminato il riesame dell'uso dei vaccini monovalenti e multivalenti antimorbillo, parotite, rosolia e/o varicella (MMRV) durante la gravidanza e in pazienti con deficit del sistema immunitario (cioè con sistema immunitario indebolito).

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che la somministrazione di tali vaccini debba continuare a essere evitata durante la gravidanza, ma che la vaccinazione involontaria di donne in gravidanza con vaccini contenenti i virus del morbillo, della parotite e/o della rosolia non debba rappresentare un motivo per interrompere la gravidanza stessa.

La somministrazione dei MMRV deve continuare a essere evitata in pazienti con sistemi immunitari gravemente indeboliti, ma il loro uso può essere preso in considerazione in casi di deficit immunitario meno grave. Il comitato ha anche raccomandato alcune variazioni alle informazioni sul prodotto per chiarire i rischi e le precauzioni da prendere.

### Cosa sono i MMRV?

I MMRV sono vaccini che aiutano a proteggere gli individui da infezioni virali quali morbillo, parotite, rosolia e varicella (che potrebbe causare il fuoco di Sant'Antonio [zoster]) e contengono versioni vive attenuate (indebolite) dei virus responsabili di tali malattie. I MMRV sono disponibili come vaccini singoli per ciascuna infezione (monovalenti) o come vaccini combinati (multivalenti).

I vaccini multivalenti M-M-RVAXPRO e ProQuad e il vaccino monovalente per lo zoster (fuoco di Sant'Antonio) Zostavax sono autorizzati centralmente per l'uso in tutta l'Unione europea (UE). Altri vaccini monovalenti e multivalenti contro morbillo, parotite, rosolia e varicella sono disponibili da molti anni e sono autorizzati da procedure nazionali negli Stati membri dell'UE con diverse denominazioni commerciali, tra cui Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax e denominazioni associate.

### Perché i MMRV sono stati sottoposti a riesame?

Alcuni virus sono in grado di attraversare la placenta delle donne in gravidanza e infettare i feti. La rosolia, in particolare, può causare malformazioni e problemi soprattutto a livello di orecchie, occhi e cuore (noti come "sindrome da rosolia congenita") e la varicella può causare malformazioni a livello degli arti (note come "sindrome da varicella congenita") nei bambini le cui madri sono state infettate



nelle prime fasi della gravidanza. I MMRV contengono virus indeboliti ma vivi. Sebbene essi siano troppo deboli per causare problemi di salute negli adulti sani, il loro uso in donne in gravidanza non è stato autorizzato a causa dei rischi potenziali per il feto ed è stato consigliato alle donne di non avviare una gravidanza per tre mesi dopo la vaccinazione.

I MMRV sono controindicati in pazienti con deficit del sistema immunitario; in essi il vaccino potrebbe non funzionare correttamente e potrebbero essere a rischio di sviluppare una malattia grave o diffusa.

Da quando tali vaccini sono stati autorizzati, si sono resi disponibili nuovi dati, derivanti dall'uso post-immissione in commercio e dalla letteratura pubblicata, sulla loro sicurezza durante la gravidanza e nei pazienti con deficit del sistema immunitario. Di conseguenza, l'agenzia dei medicinali belga ha chiesto al CHMP di effettuare una valutazione sul rapporto rischi/benefici della vaccinazione in questi gruppi e di emettere un parere a proposito del fatto che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei MMRV debbano essere modificate o mantenute. Allo stesso tempo, la Commissione europea ha chiesto al CHMP di ampliare le proprie considerazioni per coprire i prodotti autorizzati centralmente ed esaminare se le loro autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere modificate o mantenute.

### **Quali dati sono stati sottoposti a riesame dal CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato i dati disponibili sulla sicurezza dei MMRV durante la gravidanza, derivanti dall'uso post-immissione in commercio e dalla letteratura pubblicata, incentrandosi sul rischio di aborto spontaneo, natimortalità, malformazioni, immaturità e basso peso alla nascita. Sono stati analizzati rapporti su oltre 3 500 donne a cui era stato somministrato involontariamente un vaccino contenente il virus della rosolia durante le prime fasi della gravidanza e su oltre 1 800 donne a cui era stato somministrato un vaccino contenente il virus della varicella durante la gravidanza. Il CHMP ha anche preso in considerazione le indicazioni disponibili fornite dall'Organizzazione mondiale della sanità.

Per i pazienti con deficit del sistema immunitario, il comitato ha ricercato prove derivanti da studi clinici e rapporti derivanti dall'uso post-immissione in commercio.

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Sebbene non si possano completamente escludere rischi, non sono stati riferiti casi di sindrome da rosolia congenita o sindrome da varicella congenita negli oltre 5 300 rapporti su donne a cui erano stati involontariamente somministrati MMRV durante la gravidanza. Il tasso di malformazioni o aborti spontanei nelle donne esposte a MMRV durante la gravidanza non era superiore al tasso previsto nelle donne non vaccinate. Le prove, tuttavia, incluso il follow-up di alcuni casi, non erano sufficienti a permettere al comitato di garantire con certezza l'assenza di correlazioni. Le prove hanno suggerito che non vi fosse necessità di ritardare la gravidanza per oltre un mese dopo la vaccinazione.

I pazienti con gravi deficit del sistema immunitario erano a rischio di eventi avversi gravi se erano loro somministrati vaccini contenenti virus vivi ma, nei pazienti con deficit immunitari meno gravi, inclusi quelli infetti da HIV ma con conte ematiche adeguate di cellule CD4 (un tipo di globuli bianchi importanti per combattere le infezioni), le prove hanno suggerito che i MMRV possono essere somministrati in sicurezza e possono fornire benefici.

In base alla valutazione dei dati attualmente disponibili e alla discussione scientifica interna al comitato, il CHMP ha concluso che i vantaggi dei MMRV non superano i loro rischi durante la gravidanza o in caso di gravi deficit del sistema immunitario e ha raccomandato che la vaccinazione continui a essere controindicata in questi gruppi. Le donne che intendono avviare una gravidanza, però, devono ritardarla solo di un mese dopo la vaccinazione e la vaccinazione involontaria antirosolia di donne in gravidanza non deve rappresentare un motivo per l'interruzione della gravidanza stessa. La

vaccinazione può essere presa in considerazione in pazienti con deficit meno gravi del sistema immunitario, se i benefici superano i rischi (questa affermazione non si applica a Zostavax, che ha dosaggi e indicazioni differenti). Le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate per rispecchiare tali variazioni.

Le variazioni complete apportate alle informazioni per medici e pazienti sono descritte [qui](#) per M-M-RVAXPRO, [qui](#) per ProQuad, [qui](#) per Zostavax e [qui](#) per i prodotti autorizzati a livello nazionale.

### **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?**

- Alle donne in gravidanza non devono essere somministrati MMRV monovalenti o multivalenti. Se una donna è, o pensa di essere, in gravidanza, deve avvertire il medico o l'infermiere prima della somministrazione di uno qualsiasi di tali vaccini.
- Le donne a cui è somministrato uno di questi vaccini devono prendere le precauzioni necessarie per non restare incinte per un mese dopo la vaccinazione.
- Se una donna resta incinta nel mese successivo alla somministrazione di uno di questi vaccini, non significa che il bambino sia sicuramente a rischio o che la gravidanza debba essere interrotta.
- Ai pazienti con grave indebolimento del sistema immunitario non devono essere somministrati questi vaccini. Per i pazienti con sistemi immunitari meno indeboliti, si può prendere in considerazione la vaccinazione, anche se essa non conferisce sempre la stessa protezione che conferisce a una persona con sistema immunitario sano.
- I pazienti che hanno dubbi devono parlarne con il medico o il farmacista.

### **Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori?**

- La vaccinazione con i MMRV resta controindicata durante la gravidanza e nei pazienti con immunodeficienza grave dei sistemi umorali o cellulari (come immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia o AIDS).
- Alle donne deve essere consigliato di ritardare l'avvio di una gravidanza di un mese dopo la vaccinazione con MMRV. La vaccinazione involontaria con vaccini contenenti il virus della rosolia durante la gravidanza non rappresenta un motivo per la sua interruzione.
- Nei bambini infetti da HIV, la vaccinazione è controindicata in caso di percentuali di CD4+ età-specifiche inferiori al 25% al di sotto dei 12 mesi, inferiori al 20% tra 12 e 35 mesi o inferiori al 15% tra 36 e 59 mesi.
- La vaccinazione può essere presa in considerazione in pazienti con alcuni deficit del sistema immunitario in cui i benefici superino i rischi (ad es. pazienti asintomatici infetti da HIV, pazienti con deficit selettivi di sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e malattie da deficit del complemento).
- I pazienti immunocompromessi che sono vaccinati potrebbero non sviluppare un'immunità adeguata e devono essere monitorati per lo sviluppo successivo di morbillo, parotite, rosolia o varicella dopo il contatto con tali malattie.

La Commissione europea ha emesso una decisione sui MMRV in base all'articolo 31 il 28 febbraio 2013.

La Commissione europea ha emesso un emendamento di decisione su MMRV in base all'articolo 31 del 27 giugno 2013.

La Commissione europea ha emesso una decisione su M-M-RVAXPRO in base all'articolo 20 il 20 febbraio 2013.

La Commissione europea ha emesso una decisione su ProQuad in base all'articolo 20 il 18 febbraio 2013.

La Commissione europea ha emesso una decisione su Zostavax in base all'articolo 20 il 13 febbraio 2013.

L'attuale relazione pubblica di valutazione europea per M-M-RVAXPRO si può trovare sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

L'attuale relazione pubblica di valutazione europea per ProQuad si può trovare sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

L'attuale relazione pubblica di valutazione europea per Zostavax si può trovare sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)